

Eritrocitosis no clonales

Non clonal erythrocytosis

Chiappe G

gustavochiappe@gmail.com



POLIGLOBULIAS
NO CLONALES

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 388-397
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: eritrocitosis,
hipoxia,
eritropoyetina,
viscosidad sanguínea.

Keywords: erythrocytosis,
hypoxia,
erythropoietin,
blood viscosity.

Resumen

Una eritrocitosis es siempre una situación patológica, más frecuentemente un mecanismo de salvataje que previene un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos que una condición deletérea. Ambas condiciones deben ser diferenciadas en forma precisa, ya que de ello depende la decisión de indicar o no sangrías terapéuticas. Las eritrocitosis se clasifican en primarias, cuando se deben a un defecto en el precursor eritroide medular, y secundarias, cuando el mecanismo patogénico radica en un aumento de la producción renal o extrarrenal de eritropoyetina. En un grupo de eritrocitosis secundarias debidas a mutaciones en genes relacionados con el mecanis-

mo sensor de oxígeno, la eritrocitosis es sólo una de las consecuencias debidas al aumento de actividad del factor inducible por hipoxia. En algunas circunstancias la eritrocitosis secundaria determina un incremento excesivo de la viscosidad de la sangre, con la consecuente reducción en el flujo sanguíneo y entrega de oxígeno a los tejidos. En estas circunstancias también tiene indicación la flebotomía a fin de romper el círculo vicioso. La primera entidad a ser descartada es la policitemia vera, a partir de su cuadro clínico y hematológico y de mutaciones en el gen *JAK2*, luego una larga lista de etiologías secundarias (en general adquiridas pero también heredi-

tarias como las hemoglobinopatías) a través de una investigación profunda y, finalmente y si aún no se ha llegado a ningún diagnóstico patogénico, pensar en mutaciones genéticas que afecten el mecanismo sensor de la respuesta hipóxica y, de ser posible, in-

vestigarlas. Una historia familiar positiva puede indicar tanto una herencia autosómica dominante (no poco frecuente en esta patología) o la incidencia de un factor ambiental en distintos miembros de la familia.

Abstract

Erythrocytosis is always a pathological event, more frequently a salvage mechanism for preventing an inadequate oxygen delivery to tissues than a deleterious condition. Both situations must be properly differentiated in order to afford the most appropriate therapeutic approach with or without phlebotomies. Erythrocytosis is classified as primary, when the defect lies in the bone marrow erythroid precursor, and secondary, when there is an increase in the renal or extrarenal erythropoietin production. In a group of secondary erythrocytosis caused by mutations in hypoxia sensing pathway related genes, erythrocytosis is only one of a handful of consequences from the increased hypoxia inducible factor activity. In some circumstances secondary erythrocytosis determines an excessive increment in blood viscosity, with the

consequent reduction in blood flow and oxygen tissue supply. In these cases phlebotomies must also be indicated in order to break this vicious circle. The first entity to be discarded is polycythemia vera through clinical and hematological picture and *JAK2* mutations, then the large list of secondary (acquired or hereditary, as hemoglobinopathies) etiologies through a thoughtful investigation, and finally, if no pathogenic cause has yet been disclosed, the dysregulation of the hypoxemic response pathway must be considered and, if possible, properly evaluated. A positive family history may indicate an autosomic dominant inheritance (not infrequent in this pathology) but also the effect of an environmental factor on different family members.

Introducción

Reservo el nombre de policitemia (“muchas células”) para situaciones en que están aumentadas en sangre las células de más de una línea (eritroide, granulocítica, plaquetaria), típicamente la policitemia vera. Los incrementos exclusivos de la serie eritroide pueden referirse como “poliglobulias” (“muchos glóbulos”, lo descarto por ambiguo) o “eritrocitosis”.

Las eritrocitosis se clasifican en primarias (defectos intrínsecos en el compartimento eritroide de la médula ósea) o secundarias (a un estímulo excesivo de la médula ósea por eritropoyetina, andrógenos, etc.). Ambas, a su vez, pueden ser de causa hereditaria o adquirida. Eritrocitosis no clonales, el tema de este artículo, se limita a la patología mostrada en cursiva:

Eritrocitosis	Primaria	Secundaria
Hereditaria	<i>Mutaciones en el gen del receptor de eritropoyetina</i>	<i>Mutaciones en los genes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>de proteínas reguladoras de la síntesis de eritropoyetina: EGLN1, VHL, EPAS1</i> • <i>de globina: hemoglobinas con afinidad aumentada por el oxígeno</i> • <i>de 2,3DPG mutasa con deficiencia de 2,3DPG</i>
Adquirida	Policitemia vera (clonal)	<i>Hipoxia, patología respiratoria, cardíaca, tumores productores de Epo, etc.</i>

En la práctica, frente a un paciente con eritrocitosis, lo más importante (y, frecuentemente, urgente) es descartar una policitemia vera, luego estudiar a fondo la larga lista de causas adquiridas (y hemoglobi-nopatías) y, finalmente y si aún no se ha encontrado la causa de la eritrocitosis (y, además, hay historia familiar positiva), pensar en la formas hereditarias.

Definiciones

La función principal del sistema eritroide es el transporte de gases entre pulmones y tejidos: el oxígeno desde los pulmones a los tejidos (el 100 % en forma de oxihemoglobina) y el anhídrido carbónico de los tejidos a los pulmones (el 25 % en forma de carbaminohemoglobina y el 70 % convertido por la anhidrasa carbónica en ácido carbónico, cuyo catión hidrógeno, al disociarse, participa de la formación de los puentes responsables de la conversión de la conformación R -relajada- de la hemoglobina a la conformación T -tensa- en los capilares de la circulación periférica).

Resulta fácil dar una definición funcional -precisa aunque no práctica- de "anemia": insuficiencia eritroide, o sea incapacidad del sistema eritroide de aportar oxígeno a los tejidos en cantidad suficiente para satisfacer sus necesidades (en la práctica debemos recurrir a los valores hematimétricos para determinar cuándo una persona tiene o no anemia). Por el contrario, no hay una definición funcional de eritrocitosis: por el exceso de glóbulos rojos no todo está bien en el organismo (hiperviscosidad), pero no hay ninguna "función" que se deje de cumplir. Por lo tanto, sólo determinamos que una persona tiene o no eritrocitosis a partir de sus valores eritrocíticos relativos (hematocrito, concentración de hemoglobina) o absolutos (volumen globular total relacionado con volumen plasmático total, estudios prácticamente imposibles de realizar en la práctica, ya que requieren el uso de radioisótopos).

Así como la rotulación de un paciente como "anémico" a partir de su nivel de hemoglobina tiene el defecto de incluir condiciones en las que el aporte de oxígeno a los tejidos es suficiente y adecuado (y, por consiguiente, no hay anemia real), como ser en las "anemias" dilucionales (ejemplo: hidrosis del embarazo) o en las pseudoanemias, como ser por hemoglobi-nopatías estructurales con afinidad disminuida por el oxígeno o por requerimientos tisulares de oxígeno disminuidos (ejemplo: hipotiroidismo),

del mismo modo la rotulación de un paciente como "eritrocitósico" a partir de su nivel de hematocrito (preferible en las eritrocitosis al de hemoglobina, ya que señala la relación entre la parte sólida y líquida de la sangre, en vinculación directa con el aumento de su viscosidad y alteraciones clínicas consecuentes) tiene los defectos de:

- incluir situaciones de hemoconcentración sin aumento real de la masa eritrocitaria.
- no diferenciar eritrocitosis compensadoras (adecuadas o pseudoeritrocitosis), que son necesarias para asegurar un aporte suficiente de oxígeno a los tejidos (aporte que se vería afectado si uno intentase "normalizar" los valores eritrocíticos con sangrías), de las no compensadoras (inadecuadas, nocivas, en las que sí es importante la normalización terapéutica de dichos valores, ya que todo valor hematimétrico por encima del normal es perjudicial: ejemplo típico la policitemia vera).

No hay una correlación precisa entre valores hematimétricos (hematocrito o hemoglobina) y el volumen globular total (masa eritroide circulante). Los valores de referencia del volumen globular total, de poder medirlo por métodos radioisotópicos, son de 29 ± 3 ml/Kg para el hombre y de 26 ± 3 ml/Kg para la mujer.

Eritrocitosis absoluta (o eritrocitosis real) implica, por definición, un incremento del volumen globular total por encima de 36 ml/Kg (hombres) o 32 ml/Kg (mujeres), o sea un aumento mayor al 25 % por sobre el basal promedio. Valores de hematocrito por encima de 60 % (varones) o 57 % (mujeres) indican la presencia de una eritrocitosis absoluta, ya que nunca una hemoconcentración puede, por sí sola, elevar los valores de hematocrito hasta esos niveles. Eritrocitosis relativa (o falsa), en cambio, se refiere a valores de hematocrito elevados, por encima de 52 % (varones: 47 ± 5 %) o 47 % (mujeres: 42 ± 5 %), pero sin aumento de la masa globular total (recordar que la OMS propone hematocritos por encima de 49 % -varones- o 48 % -mujeres- como criterio diagnóstico mayor para policitemia vera). Puede deberse tanto a una disminución real del volumen plasmático total (hemoconcentración por deshidratación, diarrea, quemaduras, diabetes, diuréticos, postoperatorio, etc.) como a la combinación de valores de volumen globular total y volumen plasmático total

en sus rangos de referencia, pero próximos a sus límites superior e inferior respectivamente.

Reservo el nombre de pseudoeritrocitosis para las eritrocitosis reales (absolutas, no relativas) en las que el aumento de la masa eritroide es necesaria (eritrocitosis compensadoras) para permitir un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos y en las que una “normalización” de los valores eritrocíticos, por ejemplo a través de sangrías, determinaría un aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos, o sea que “generaría” a una condición “anémica”. El término “pseudoeritrocitosis” es el contrapunto de pseudoa-

nemia, como ocurre por ejemplo en el hipotiroidismo severo no tratado o en las hemoglobinopatías con afinidad disminuida por el oxígeno, en la que no hay anemia porque la cantidad de hemoglobina en sangre, aunque por debajo de sus valores de referencia “normales”, garantiza un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos acorde con sus necesidades. Curiosamente, la lista de pseudoeritrocitosis (eritrocitosis compensadoras) es bastante más larga que la lista de pseudoanemias.

El esquema siguiente pretende resumir estos conceptos:

Clasificación		Anemia	Eritrocitosis
Relativa: VGT normal		Hemodilución Ej: hidremia del embarazo	Hemoconcentración Ej: deshidratación, quemaduras, etc.
Absoluta: VGT anormal	Fisiológica (respetable) Aporte adecuado de oxígeno a los tejidos	Pseudoanemia Ej: hipotiroidismo severo no tratado, hemoglobinopatías con afinidad por O ₂ disminuida	Pseudoeritrocitosis = compensadora Ej: altureños, EPOC, cardiopatías, Pickwick, apnea obstructiva del sueño, etc.
	Patológica (a corregir)	Anemia con aporte de oxígeno a tejidos insuficiente	Eritrocitosis no compensadora con ↑ viscosidad

Regulación de la síntesis de eritropoyetina

El volumen sanguíneo total está regulado por el criómetro renal. El riñón censa a) el volumen plasmático y, consecuentemente, regula la excreción de agua y sales, y b) el aporte de oxígeno a los tejidos y, consecuentemente, regula la síntesis de proteínas relacionadas con la respuesta hipóxica, entre ellas la eritropoyetina.

La eritropoyetina es sintetizada principalmente en riñón (una mínima parte en hígado) en células REP (*Renal Erythropoietin Producing cells*) ubicadas en el intersticio peritubular, símil fibroblastos (CD73 positivas) con capacidad para transformarse en miofibroblastos en caso de injuria renal. En ellas el heterodímero HIF2 α /HIF β (*hipoxia inducible factor*) se une a HRE (*HIF responsive element*) presente en la región promotora de genes relacionados con la respuesta hipóxica, entre ellos la eritropoyetina, promoviendo su transcripción, en la medida en que el HIF2 α no haya sido ubiquitinado y degradado previamente a nivel proteasómico tras la unión con la proteína VHL a partir de la hidroxilación, mediante las prolil y asparagino hidroxilasas, de sus prolinas 405 y 531 y su asparagina 847 respectivamente (**Figuras 1 y 2**).

Respuesta hipóxica

La respuesta hipóxica incluye un doble abanico de acciones con el objetivo final de garantizar el aporte adecuado de oxígeno a los tejidos:

1) el heterodímero HIF2 α /HIF β se une al HRE presente en la región promotora de genes de citoquinas angiogénicas y factores de crecimiento como:

- *SDF1 (stromal cell-derived factor 1)*
- *SCF (stem cell factor)*
- *PGF (placental growth factor)*
- *VEGF (vascular endothelial growth factor)*
- *ANGPT1 (angiopoietin 1)*
- *ANGPT2 (angiopoietin 2)*
- *PDGFB (platelet-derived growth factor B)*
- *EPO (erythropoietin)*

2) hay dos tipos de receptores de eritropoyetina: el homodímero EPOR, con expresión máxima en médula ósea e involucrado principalmente en la eritropoyesis (factor antiapoptótico que estimula la supervivencia, proliferación y diferenciación de los progenitores eritropoyéticos), y el heterodímero EPOR/receptor común β , con expresión en

- múltiples tejidos y función de protección tisular local (factor de sobrevivencia o mitogénico). En consecuencia, la eritropoyetina cumple diversas funciones en el organismo:
- médula ósea: eritropoyesis (y plaquetopoyesis)
- endotelio: angiogénesis, regulación del tono vascular (producción de NO), movilización de células progenitoras
- corazón: cardioprotección de isquemia

- músculo esquelético: proliferación de mioblastos
- cerebro: neuroprotección, neuro y angiogénesis
- ojo: angiogénesis, protección de daño por luz ultravioleta
- útero: vascularización endometrial

Este doble abanico explica los cuadros clínicos complejos que presentan los pacientes con eritrocitosis, tanto más si ésta es debida a un aumento desregulado de producción de HIF2 α .

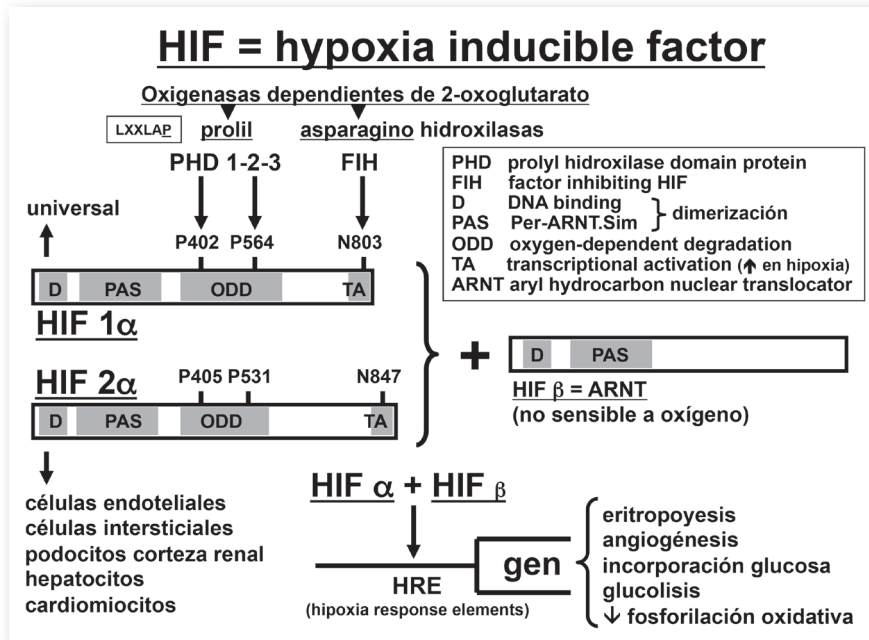


Figura 1. Factor inducible por hipoxia. Estructura del mecanismo sensor de oxígeno.

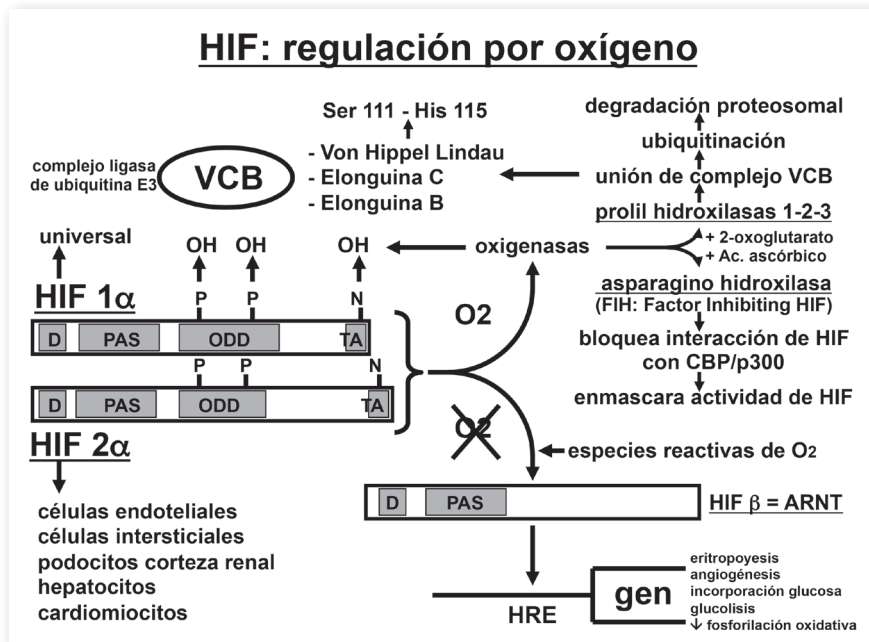


Figura 2. Regulación de la respuesta hipóxica.

Causas de eritrocitosis

La **figura 3** muestra las causas más comunes responsables de eritrocitosis. En la columna central se enumeran los distintos procesos involucrados en el aporte de oxígeno a los tejidos y en la regulación de la eritropoyesis mediante el sensor renal de oxígeno. En la columna de la derecha figuran las distintas patologías que, en cada etapa, pueden determinar la instalación de una eritrocitosis. Tres líneas dividen el listado en sendas secciones superior e inferior. La línea inferior deja por arriba las eritrocitosis secundarias, que cursan habitualmente con un aumento de la eritropoyetina sérica, y por debajo las primarias, debidas a un defecto en los progenitores eritroides de médula ósea y que cursan con eritropoyetina sérica disminuida. La línea superior separa las eritrocitosis que cursan con una presión parcial de oxígeno en sangre arterial disminuida (hipoxemia) por arriba,

o normal (normoxemia) por debajo. Muy próxima a ésta se ubica la línea intermedia, que diferencia las eritrocitosis compensadoras, por encima, de las no compensadoras (inapropiadas) por debajo. En las primeras (superiores) la eritrocitosis, al ser compensadora, debe, en principio ser respetada y no someter al paciente a sangrías contraproducentes, mientras que en las segundas (inferiores) la eritrocitosis no representa ningún beneficio y sólo es perjudicial por lo que, en principio, debe ser corregida con sangrías. En general la indicación de sangrías es tanto más precisa cuanto más abajo se ubica la patología responsable, siendo máxima en las eritrocitosis primarias, particularmente en la policitemia vera, en la que el hematocrito diana por sangrías es $\leq 45\%$. Por el contrario, en patologías que se ubican un poco más arriba en este grupo, por ejemplo la eritrocitosis de Chuvash, el beneficio de las sangrías es relativo.

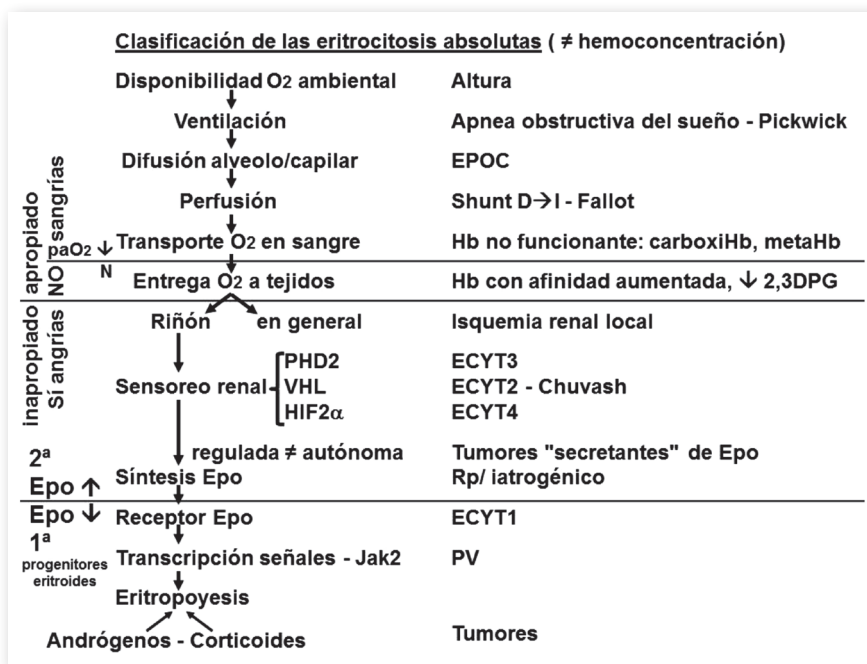


Figura 3. Causas de eritrocitosis.

Plan de estudios

El plan de evaluación de las posibles etiologías involucradas suele hacerse en este orden:

- adquirida primaria: policitemia vera, de fácil descartar si el cuadro clínico es típico y JAK2 V617F es positivo (96 % de los casos).
- adquiridas secundarias y hemoglobinopatías hereditarias (el capítulo más amplio y difícil, a agotar exhaustivamente antes de pasar a la etapa siguiente).

- hereditarias más raras, la mayoría, salvo la eritrocitosis de Chuvash y las debidas a defecto enzimático, de herencia autosómica dominante.

Luego de un interrogatorio profundo y del examen físico, entre los exámenes complementarios y más allá de la rutina habitual, corresponde evaluar:

- examen cardiológico y pulmonar completo que incluya estudio funcional respiratorio y, eventualmente, consulta con los especialistas correspondientes.

- ecografía abdominal y ecodoppler de arterias renales para descartar, además de esplenomegalia no palpable, patología a nivel de riñón, hígado, glándulas suprarrenales, aparato ginecológico, etc.
- estudio de gases en sangre arterial para evaluar:
 - concentraciones de carboxiHb, metaHb y sulfo-Hb, todos estados no funcionantes de hemoglobina (no transportan oxígeno).
 - pO_2 50 (presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada en un 50 %, normalmente 27 mmHg), cuya normalidad prácticamente descarta una hemoglobinopatía con afinidad aumentada por el oxígeno, sin necesidad de tener que recurrir a una electroforesis de hemoglobina, que no siempre separa la hemoglobina A de una anormal.
- dosaje de eritropoyetina sérica pre y, eventualmente, post sangrías.
- estudio familiar, teniendo en cuenta que la detección de eritrocitosis en familiares del propósito orienta tanto hacia factores genéticos como circunstanciales compartidos (lugar de residencia, hábito tabáquico, etc.).

Eritrocitosis secundarias

Algunos comentarios en relación con las causas más frecuentes.

- **Adaptación de los altureños (residentes a más de 2500 metros de altura) a la hipoxemia**
80.000.000 de tibetanos, a través de una mayor vasodilatación mediada por el óxido nítrico y diversos polimorfismos genéticos en genes *HIF2A*, *PHD2* y *PPARA* (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha*), han logrado una adaptación mucho más efectiva y sobrevivida significativamente mayor que 35.000.000 de andinos que han recurrido a la eritrocitosis compensadora para paliar la escasez ambiental de oxígeno.
- **Apnea obstructiva del sueño**
Entre el 5 y el 10 % de los pacientes con apnea obstructiva del sueño tienen eritrocitosis, y una cuarta parte de las eritrocitosis “idiopáticas” se deben, en realidad, a una apnea obstructiva del sueño no identificada. Los episodios intermitentes y repetidos de obstrucción (parcial o completa) del flujo aéreo durante el sueño determinan una alternancia entre hipoxia y normoxia en la que la isquemia de la fase hipóxica parecería te-

ner menor importancia fisiopatológica que el aumento súbito del oxígeno en la fase normóxica, con el consecuente estrés oxidativo y respuesta inflamatoria. El diagnóstico correcto se hace a través de una polisomnografía nocturna con oximetría. No hay que confundir esta condición con la simple apnea del sueño que pueden presentar los pacientes con policitemia vera y hematocritos elevados que afectan el flujo sanguíneo a los centros respiratorios y que desaparece al disminuir la viscosidad de la sangre con sangrías. En este caso la apnea es consecuencia y no causa de la eritrocitosis.

• Eritrocitosis del fumador

Cuatro son los mecanismos fisiopatológicos que determinan eritrocitosis en las personas con hábito tabáquico:

- la alteración de la difusión alveolo/pulmonar del oxígeno como consecuencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - el aumento de la concentración de carboxihemoglobina, estado en que la hemoglobina no transporta oxígeno, por lo que, de cuantificarla, correspondería descontarla de la concentración total de hemoglobina para conocer la concentración real de la hemoglobina funcionante. El monóxido de carbono se une en forma irreversible a la hemoglobina (ésta tiene una afección 200 veces mayor por el monóxido de carbono que por el oxígeno), por lo que, a partir de que el paciente abandone el hábito tabáquico, la concentración de carboxihemoglobina irá disminuyendo gradualmente en la medida en que los hematíes más viejos vayan siendo reemplazados por otros nuevos.
 - desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda.
 - reducción del volumen plasmático (hemoconcentración).
- **Hemoglobinopatías con afinidad aumentada por el oxígeno**
Son alteraciones estructurales de la hemoglobina que favorecen su conformación R (relajada) en detrimento de su conformación T (tensa), por lo que su captación de oxígeno a nivel pulmonar es óptima, no así su entrega a nivel tisular, dada la dificultad para adoptar la conformación T con

su puentes salinos, de hidrógeno e incorporación del 2,3-DPG. En todas ellas la PO_2 está disminuida, al punto de que una normalidad de este valor prácticamente descarta la posibilidad de una hemoglobinopatía con afinidad aumentada. De estar disminuida la PO_2 , el paso siguiente es realizar una electroforesis de hemoglobina (alrededor de la mitad presenta banda anómala separada de la Hb A a pH alcalino o ácido) y, de presentar banda, tratar, de ser posible, de identificar a qué cadena corresponde (alfa o beta: por separación de cadenas o porque la cuantificación de la hemoglobina anormal está próxima al 50 % en caso de radicar la mutación en el gen *HBB*, o al 25 % en caso de mutaciones en los genes *HBA1* o *HBA2*), para proseguir con la secuenciación del gen correspondiente e identificar la mutación específica. La herencia es autosómica dominante, por lo que no es difícil identificar a los familiares portadores del mismo gen defectuoso. Frente a una PO_2 disminuida pero sin banda en la electroforesis de Hb ni patrón familiar corresponde considerar la posibilidad de que se trate de una deficiencia de 2,3-difosfoglicerato mutasa, de herencia autosómica recesiva, con defecto en la síntesis del 2,3-DPG.

- **Metahemoglobinemia**

Rara vez una metahemoglobinemia es, por sí sola, de intensidad y persistencia tal como para deparar una eritrocitosis, pero puede llegar a serlo en caso de algunas causas hereditarias de metahemoglobinemia, ya sea por hemoglobinopatías M (la mayoría mutaciones en las histidinas proximal F7 o distal E8), de herencia autosómica dominante, o por deficiencias en el mecanismo reductor de la metahemoglobina (metahemoglobino reductasa a NADH -también llamada diaforasa I- o citocromo b5), de herencia autosómica recesiva.

- **Poliglobulias por isquemia renal**

Distintas patologías, intrínsecas a las arterias (estenosis con disminución de la luz) o extrínsecas (compresivas: poliquistosis renal, hidronefrosis, etc.) pueden generar una isquemia renal local que genere un aporte inadecuado de oxígeno al territorio escasamente irrigado, con la consiguiente sobreproducción de HIF2 α .

- **Eritrocitosis post trasplante renal**

Aparece en el 10-15 % de pacientes con alotras-

plante de riñón a los 8-12 meses del trasplante, y en el 25 % de los casos se resuelve espontáneamente al cabo de unos dos años. Es más común en pacientes varones, tabaquistas, diabéticos, vírgenes de tratamiento previo con rHuEpo, con riñón nativo conservado y/o sin rechazo del riñón trasplantado. Se acompaña de concentración sérica de eritropoyetina elevada y ferropenia consecuente. Su patogenia se atribuye a un aumento en la expresión del receptor de angiotensina II-1 (AT1R), con la consecuente mayor sensibilidad a la angiotensina II. El tratamiento consiste, entonces, en administrar antagonistas de AT1R, como el losartán, o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como el enalapril.

- **Eritrocitosis de Chuvash**

La mutación VHL R200W tiene alta incidencia poblacional en la república rusa de Chuvasia, pero su frecuencia génica es aun mayor en la isla italiana de Ischia. Es la única eritrocitosis hereditaria por defectos en las proteínas reguladoras de la respuesta hipóxica de herencia recesiva. Presuntamente en condición heterocigota la mutación depara una ligera ventaja adaptativa con presión selectiva positiva, pero en forma homocigota determina un incremento de la mortalidad que empieza a hacerse evidente a partir de los 25 años de edad.

El cuadro clínico es complejo (cefalea, mareos, vértigo, episodios trombóticos, incluidos accidentes cerebrovasculares, hemorragias, hipertensión pulmonar, úlceras en miembros inferiores, etc.) ya que esta mutación, al igual que otras en genes involucrados en el mecanismo sensor de oxígeno (*PHD2* y *VHL* -con pérdida de función- e *HIF2A* -con ganancia de función-), determina una respuesta hipóxica exagerada con vía común en un incremento en la producción de HIF2 α y sobreexpresión consecuente de un conjunto de genes, no sólo de *EPO*. Por este motivo las sangrías no siempre son bien toleradas y hay que manejarlas con cuidado. Es habitual la indicación de aspirina y cinarizina (para mejorar el flujo cerebral). La mutación R200W determina que la proteína VHL se una con mayor avidéz a la proteína SOCS1 (*suppressor of cytokine signaling 1*), con la consiguiente disminución en la degradación de Jak2, por lo que los inhibidores de Jak2 serían de utilidad en el tratamiento de estos pacientes.

Eritrocitosis y tumores

Debemos diferenciar tres escenarios distintos.

- a) *VHL* es un gen supresor de tumores. Mutaciones en el dominio α (interacción con elongina C a través de residuos 157-189) o β (interacción con HIF2 α , incluyendo residuos 111Ser y 115His) determinan (en forma dominante según la hipótesis de Knudson: inactivación de un alelo en línea germinal -primer evento- y del otro en tejido somático -segundo evento-) el síndrome de von Hippel Lindau, con predisposición a tumores altamente vascularizados como el carcinoma de células renales (el 50 % de las formas esporádicas presenta mutación/inactivación de ambos alelos del gen *VHL*), el feocromocitoma o el hemangioblastomas de sistema nervioso central (cerebelo) o retina. El codón 200, mutado en la eritrocitosis de Chuvash, está fuera de estos dominios y, de hecho, no se asocia con estos tumores, aunque sí con hemangiomas vertebrales.
- b) Mutaciones en los genes *EGLN1* (PHD2) e *EPAS1* (HIF2A) se asocian con paragangliomas y somatostatinomas.
- c) Otros tumores han sido responsabilizados como productores autónomos de eritropoyetina. Es el caso de hipernefomas o hepatomas (dos órganos normalmente productores de eritropoyetina) asociados con eritrocitosis, en los que el mecanismo fisiopatológico parece relacionarse más con la generación de una hipoxia local que con una producción de eritropoyetina directamente por el tejido tumoral (“paraneopásica”).

Conducta terapéutica

Más allá del tratamiento específico que amerite en particular cada una de las patologías determinantes de la eritrocitosis, un punto crucial, y frecuentemente difícil de decidir, es la indicación de sangrías terapéuticas: ¿en qué medida la eritrocitosis que presenta el paciente le es beneficiosa, compensando un eventual aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos, o perjudicial, aumentando desventajosamente la viscosidad de su sangre? Dos son los planteos que debemos hacernos en estas circunstancias:

- a) ¿la eritrocitosis es compensadora o no?
- b) ¿la compensación es en grado adecuado o excesivo?

Está claro que las eritrocitosis moderadas de un altureño o de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica deben ser respetadas porque son “beneficiosas” (indicarles sangrías equivaldría a “anemizarlos”, dado que estaríamos interfiriendo con el aporte adecuado de oxígeno a los tejidos), mientras que en pacientes con policitemia vera (o con mutaciones en el receptor de eritropoyetina) la indicación de sangrías es perentoria con hematocrito diana $\leq 45\%$, dado que toda elevación por encima del nivel necesario para aportar en forma suficiente oxígeno a los tejidos implica un aumento inútil y deletéreo de la viscosidad sanguínea. En líneas generales podemos decir que, si la causa de la eritrocitosis se ubica por encima de la línea del medio en la Figura 3, no corresponde indicar sangrías, pero sí corresponde, en cambio, si la etiología se ubica por debajo de esa línea, con indicación tanto más precisa y firme cuanto más abajo se encuentre. Pero en patologías como la eritrocitosis de Chuvash los pacientes toleran mal las sangrías y sus beneficios reales son dudosos. Hay que recordar que en estos pacientes con alteraciones en el sensor renal de oxígeno, el aumento de producción de eritropoyetina es sólo un elemento más de la respuesta hipóxica, cuyas consecuencias fisiopatológicas en conjunto son mucho más amplias y posiblemente más importantes en la determinación de su cuadro clínico.

En cuanto a las compensaciones excesivas hay que tener en cuenta que, más allá del 60 % de hematocrito, el aporte de oxígeno a los tejidos se ve afectado por el aumento significativo de la viscosidad sanguínea, por lo que conviene indicar sangrías cuando se supera ese límite. En cardiopatías con cortocircuito de derecha a izquierda es preferible tolerar un hematocrito de corte un poco más alto. Es importante diferenciar los hematocritos elevados “en progresión”, en incremento gradual, de los estables, que siempre es preferible respetar aunque superen un poco el límite máximo deseado. Dado que el objetivo primario de las sangrías es disminuir la viscosidad excesiva de la sangre, siempre es preferible acompañarlas con reposición de volumen con solución fisiológica. Toda indicación terapéutica, incluso las sangrías, son, en realidad, pruebas terapéuticas: es importante evaluar atentamente la respuesta del paciente a dicho tratamiento, tanto en cuanto a mejoría/peoría de síntomas y estado cardiocirculatorio, como así también rapidez o no en la recuperación de los valores

hematimétricos, en principio tanto más lenta cuanto más precisa y acertada haya sido la indicación de la sangría.

Comentario final

Frecuentemente las eritrocitosis son más resorte del médico clínico que del especialista hematólogo: pero no olvidemos que antes que hematólogos somos clínicos.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gordeuk VR. Chuvash polycythemia: diagnosis and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011 Dec;9(12):929-30.
2. Capodimonti S, Teofili L, Martini M et al. Von hippel-lindau disease and erythrocytosis. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):e137-9.
3. Julian CG, Vargas E, Gonzales M et al. Sleep-disordered breathing and oxidative stress in pre-clinical chronic mountain sickness (excessive erythrocytosis). *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Apr 1;186(2):188-96.
4. Dinardo CL, Santos PC, Schettert IT et al. Investigation of genetic disturbances in oxygen sensing and erythropoietin signaling pathways in cases of idiopathic erythrocytosis. *Genet Res Int*. 013;2013:495724.
5. Bento C, Percy MJ, Gardie B et al. Genetic basis of congenital erythrocytosis: mutation update and online databases. *Hum Mutat*. 2014 Jan;35(1):15-26.
6. McMullin MF. Secondary erythrocytosis. *Hematology*. 2014 Apr;19(3):183-4.
7. Sergueeva AI, Miasnikova GY, Polyakova LA et al. Complications in children and adolescents with Chuvash polycythemia. *Blood*. 2015 Jan 8;125(2):414-5.
8. Randi ML, Bertozzi I, Cosi E et al. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol*. 2016 Jan;95(2):233-7.
9. McMullin MF. Congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. 2016 May;38 Suppl 1:59-65.
10. McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct;11(5):342-7.
11. Bento C, McMullin MF, Percy M et al. Primary Familial and Congenital Polycythemia. *GeneReviews*[®][Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2016 Nov 10.
12. Camps C, Petousi N, Bento C et al. Gene panel sequencing improves the diagnostic work-up of patients with idiopathic erythrocytosis and identifies new mutations. *Haematologica*. 2016 Nov;101(11):1306-1318.