

Las Policitemias en el Año 2001

Arturo M. Musso

*Consultor en Hematología del Hospital Militar Central de Buenos Aires.
Profesor Adjunto de Medicina Interna de la Universidad Nacional de Buenos Aires.
E-mail: amusso@roche.com.ar*

*Fecha de recepción: 2-02-01
Fecha de aprobación: 15-05-01*



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol. 5 N° 1: 1-8
Enero-Abril, 2001

RESUMEN

Los adelantos en el conocimiento de los mecanismos que regulan la eritropoyesis normal, y sus alteraciones, han permitido comprender mejor la fisiopatología de diferentes cuadros de eritrocitosis, llamados genéricamente policitemias. La masa globular y la concentración de Epo en plasma permiten su clasificación. Las policitemias con masa globular aumentada pueden ser primarias (Epo normal o baja) o secundarias (Epo aumentada), y también adquiridas o congénitas. La Policitemia Vera es una enfermedad clonal (Policitemia Primaria Adquirida) y es la única que compromete los sectores eritroide, granulocítico y megacariocítico. Esta enfermedad representa un desafío diagnóstico y terapéutico que debe ser resuelto sin demora, para evitar las complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas que comprometen la vida del paciente, en lo inmediato, y la evolución hacia mielofibrosis, SMD y/o leucemia aguda, en lo mediato. En los últimos años se ha reunido suficiente información sobre la utilidad del Interferón, asociado a flebotomías, para el tratamiento de la PV. Dos razones limitan su empleo, la mala tolerancia en el 25% de los casos aproximadamente y el alto costo. A diferencia del tratamiento con mielosupresores, el Interferón no se asocia con un aumento en la incidencia de afecciones malignas. En esta comunicación se comentan los mecanismos íntimos que pueden conducir al desarrollo de eritrocitosis, tal como se los conoce en la actualidad, y se analizan los adelantos recientes en relación con la patogenia de la PV. Finalmente, se presenta la experiencia con Interferón- $\alpha 2b$ recombinante en el tratamiento de ocho pacientes a lo largo de los últimos 12 años.

Palabras clave: Eritrocitosis - Policitemia - Interferón.

La palabra "policitemia", que proviene del Griego y significa "muchas células en sangre", se aplica a la presencia de un exceso de células rojas en la circulación. Cuando esto ocurre, es una manifestación de diferentes enfermedades, cuyo conocimiento está jalonado por interesantes descubrimientos.

Vaquez en 1892¹ y Osler en 1903², reconocieron y describieron el cuadro clínico de pacientes con Policitemia Vera (PV). Poco después, Parkes-Weber hizo una revisión de casos con "policitemia, eritremia y eritrocitosis", y mencionó la sangría o flebotomía como tratamiento³.

Durante muchos años, diversos cuadros clínicos acompañados de un exceso de eritrocitos circulantes fueron diagnosticados como "policitemia" y tratados con flebotomías. Otros recursos terapéuticos, de esa época, fueron la hidracina y la radioterapia con rayos X⁴.

Lawrence en 1940, a partir de estudios experimentales en ratones, introdujo el ³²P en la terapéutica de la PV⁵. Desde entonces, este recurso se asoció a la flebotomía para el tratamiento de la afección.

En las décadas del 40 y del 50, la incorporación de nuevas metodologías al estudio de las policitemias, tales como la saturación de O₂ en sangre arterial, y la medición de la eritropoyesis y de la volemia con radioisótopos, permitieron reconocer y diagnosticar la "Policitemia Secundaria a Hipoxemia" y la "Policitemia Aparente o Relativa"^{6,7}.

El "Grupo Cooperativo para el Estudio de la Policitemia Vera", organizado en la década del 60,

estableció criterios definidos para el diagnóstico de estos pacientes y comparó diferentes tratamientos en protocolos realizados en forma prospectiva⁸.

Estudios desarrollados sobre la eritropoyetina (Epo), en la década del 60 y posteriores, sentaron las bases para una nueva clasificación de las policitemias⁹⁻¹². Otras investigaciones condujeron al concepto actual sobre la naturaleza clonal de la PV¹³.

Recientemente se describió la estructura del receptor para Epo (EpoR), y se reconocieron mutaciones de su gen causantes de "Policitemia Primaria Familiar y Congénita"^{14, 15}.

El estudio de los mecanismos que regulan la producción de Epo en respuesta a la hipoxia tisular, orientó hacia la existencia de un "sensor de oxígeno" y condujo a la identificación del "Factor Inducible por Hipoxia". Alteraciones en estos factores serían responsables de algunas "Policitemias Familiares"¹⁶.

Investigaciones sobre la sensibilidad de los progenitores eritroides a la Epo, y a otros factores de crecimiento celular, permitieron reconocer la importancia de la "Proteína Transportadora del Factor de Crecimiento Insulina Símil, Tipo 1" (IGFBP-1). En pacientes con PV se encontró un aumento de la concentración plasmática de este factor y se demostró su acción estimulante sobre las colonias eritroides¹⁷.

Formando parte de una compleja cascada de señales intracelulares, propia de los progenitores eritroides, se reconocieron el sistema Jak 2-Stat 5, la relación entre tirosina kinasas y fosfatasa, y la participación de inductores de apoptosis, como las caspasas, e inhibidores de la misma, como el Bcl-x_L^{18, 19}. La participación de estos factores en la génesis de las policitemias es motivo de investigaciones actualmente en desarrollo.

CLASIFICACIÓN DE LAS POLICITEMIAS

Policitemia y eritrocitosis se consideran sinónimos¹⁶, aunque algunos autores les asignan diferente significado²⁰. En este trabajo se utiliza el primer criterio.

En personas adultas, que viven a nivel del mar, el diagnóstico de policitemia se plantea cuando el hematocrito es mayor de 51% en los varones y de 48% en las mujeres. Este dato debe correlacionarse con el cuadro clínico ya que el Volumen Plasmático (VP) puede aumentar al igual que la Masa Globular (MG), manteniéndose las proporciones y quedando el hematocrito en el rango normal. Hematocritos mayores de 60% en varones o de 56% en mujeres, en ausencia de deshidratación, solo se observan cuando la MG está aumentada²⁰.

TABLA 1
CLASIFICACIÓN DE LAS POLICITEMIAS

-
- a) **Aparente o Relativa** (MG normal, VP disminuido): deshidratación, sobrepeso, tabaquismo, hipertensión arterial, "stress" (forma Gaisböck).
- b) **Real Secundaria** (MG y Epo aumentadas):
- Congénita: hemoglobinas con aumento de afinidad por el oxígeno, deficiencia de 2,3-bifosfoglicerato, metahemoglobinemia congénita, malformación cardiovascular con comunicación de derecha a izquierda. Hipereritropoyetinemia familiar; Policitemia Familiar de Chuvashia.
 - Adquirida: Por hipoxia tisular: altura, enfermedad broncopulmonar crónica, hipoventilación alveolar, Síndrome de Pickwick, insuficiencia cardíaca crónica, cobalto, carboxihemoglobinemia crónica de los fumadores, hipoxemia del sueño. Por mecanismos aberrantes: poliquistosis renal, hidronefrosis, Síndrome de Bartter, adenocarcinoma renal, hepatoma, hemangioblastoma cerebeloso, fibromioma uterino voluminoso, feocromocitoma, tumores malignos (pulmón, suprarrenales, tiroides, estómago, ovario, etc.).
- c) **Real Primaria** (MG aumentada y Epo normal o disminuida):
- Congénita: Policitemia Primaria Familiar y Congénita (alteraciones del EpoR en el 10% de casos).
 - Adquirida: Policitemia Primaria Adquirida (Policitemia Vera).
- d) **Eritrocitosis Idiopática**: Pacientes con MG aumentada, que no pueden ser clasificados como Policitemia Primaria ni Secundaria. Estos pacientes no presentan leucocitosis, ni trombocitosis, ni esplenomegalia²⁰.
-

La clasificación de las policitemias se basa en la determinación de la MG, en la concentración de Epo en plasma y en el estudio clínico-hematológico del paciente.

La determinación de la MG se realiza con un marcador del compartimento eritrocitario (⁵¹Cr) y su valor se expresa en relación con la superficie corporal. La MG normal y el VP reducido caracterizan a la Policitemia Aparente o Relativa. En cambio, en la Policitemia Real la MG está aumentada un 25% o más, por encima de la media ideal para la superficie corporal del paciente²⁰.

En la Policitemia Real, la concentración de Epo en plasma permite diferenciar la Policitemia Primaria, con Epo normal o baja, de la Policitemia Secundaria, con Epo aumentada. Estas formas de Policitemia pueden ser Congénitas o Adquiridas. La Policitemia Vera se conoce actualmente como "Policitemia Primaria Adquirida".

En la Tabla 1 se presenta la Clasificación de las Policitemias y sus causas.

ERITROPOYESIS Y POLICITEMIA

La eritropoyesis está controlada por diversos factores. Las células germinales pluripotentes y las BFUe requieren SCF ("stem cell factor"), GM-CSF e IL-3, para su desarrollo. Las CFUe, los proeritro-blastos y los eritroblastos basófilos necesitan Epo. Esta hormona es producida en su mayor parte por el riñón y su gen se ubica en el cromosoma 7q¹¹. La Epo actúa como agente mitógeno, como estimulante de la diferenciación y como inhibidor de la apoptosis, según el grado de maduración de las células¹⁶.

La producción de Epo es mediada por la hipoxia, por la hipovolemia y por la acción de metales pesados como el cobalto y el níquel. En estas circunstancias se produciría la estimulación del "sensor de oxígeno", posiblemente una hemoproteína, que se encuentra en las células intersticiales peritubulares del riñón. La estimulación de este sensor provoca un aumento en la producción del "Factor Inducible por Hipoxia" (HIF-1), cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14q²¹. El HIF-1 es el principal activador de la transcripción genética de la Epo. Células que no expresan el gen de la Epo también tienen la capacidad de producir HIF-1, que además es capaz de inducir la síntesis de enzimas glicolíticas en respuesta a la hipoxia²².

Algunas formas de "Policitemia Familiar por Hipereritropoyetinemia", podrían tener su origen en alteraciones del "sensor de oxígeno". Actualmente se considera que la "Policitemia Familiar de Chuvashia" sería una de ellas²²⁻²⁴.

El efecto de la Epo en las células eritroides se ejerce sobre su receptor EpoR, cuyo gen se ubica en el cromosoma 19p. El EpoR pertenece al Tipo I de los receptores para citoquinas, sin actividad propia de tirosina kinasa²⁵.

La porción intracitoplasmática del EpoR, en su región próxima a la membrana celular, es un dominio positivo que interactúa con la "Tirosina kinasa Jano 2" (Jak-2). Cuando la Epo se une al EpoR, la Jak-2 se fosforila a sí misma, al EpoR y a otras proteínas específicas eritroides, iniciando la cascada de señales con el reclutamiento del Stat-5 ("Señal de transducción activadora de la transcripción"). Estas señales provocan la mitosis de las células precursoras eritroides, la diferenciación por inducción de la expresión de genes específicos para la síntesis de globinas, glicoforinas, espectrina y ankirina, y la inhibición de la apoptosis^{22, 26-28}.

La región C-terminal citoplasmática del EpoR funciona como un dominio regulador negativo, y unida a la "Fosfatasa de la Célula Hemopoyética" (HCP o SHP1) deprime la transducción de señales hacia el núcleo celular. Deleciones en esta porción C-

terminal del EpoR pueden ocasionar una desregulación del dominio negativo y un incremento de la eritropoyesis. Mutaciones del gen del EpoR, con truncamiento de su porción C-terminal, son causa de Policitemia Primaria Familiar y Congénita^{15, 16, 24}.

El complejo equilibrio entre las kinasas, con actividad de fosforilación, y las fosfatasa, que neutralizan esta reacción, cumple un papel preponderante en la génesis y propagación de las señales intracelulares conducentes a la eritropoyesis, así como en la inhibición de las mismas.

Otro factor involucrado en la eritropoyesis es el "Factor de Crecimiento Insulina Símil" (IGF-1) y sus proteínas transportadoras (IGFBP). Se conocen seis tipos de IGFBP, así se sabe que la IGFBP-1 estimula la acción del IGF-1 mientras que la IGFBP-3 la inhibe. Los niveles bajos de insulina en plasma y la hipoxia aumentan la concentración sérica de IGFBP-1^{17, 22}.

En pacientes con PV la concentración de IGFBP-1 es cuatro veces mayor que en los sujetos normales. Se considera que ésta es la causa del desarrollo de colonias eritroides endógenas (sin agregado de Epo), en la sangre y en la médula ósea de pacientes con PV^{17, 29-31}. Observaciones similares realizadas en diferentes Síndromes Mieloproliferativos Crónicos, orientan hacia una hipersensibilidad con restricción de linaje en determinados precursores hemopoyéticos como la posible causa de estas afecciones³².

También la Angiotensina II (AT II) tiene una acción promotora del crecimiento celular, particularmente importante durante la embriogénesis. Su principal función es la diferenciación celular y la modulación del crecimiento de los tejidos. El receptor tipo 1 de la AT II (ATR₁), con particular efecto en la modulación de la proliferación celular, se encuentra en hígado, pulmón, adrenales, placenta, pituitaria, aorta, corazón, músculo esquelético, linfocitos, monocitos, progenitores eritroides y plaquetas. La relación entre AT II y eritropoyesis se estableció a partir del efecto terapéutico de los inhibidores de la enzima convertidora en la Policitemia Postransplante Renal. Sin embargo, el efecto terapéutico en estos casos puede no ser el mismo con enalapril o con losartan. Recientemente se ha comunicado que la transducción intracelular de señales generadas por AT II-ATR₁ involucra directamente al sistema Jak 2-Stat 5^{22, 24}.

Otro aspecto de la regulación de la eritropoyesis se puso en evidencia cuando se observó el efecto inhibitorio de la Teofilina sobre la producción de Epo, en pacientes con Eritrocitosis Postransplante Renal y en Hipereritropoyetinemia Congénita. La Teofilina es un antagonista de los receptores para adenosina, la que actúa como segundo mensajero en la síntesis de Epo^{33, 34}.

ALTERACIONES GENÉTICAS Y APOPTOSIS EN POLICITEMIA VERA

La PV es una enfermedad clonal, con expresión eritroide dominante pero no exclusiva. Se caracteriza por el desarrollo de colonias eritropoyéticas "in vitro" en ausencia de Epo, sin alteraciones del gen para el EpoR, con hipersensibilidad al IGF-1 y franco aumento de la concentración sérica de IGFBP-1. Es la única forma de Policitemia que presenta, en algún momento de su evolución, leucocitosis y trombocitosis, con signos de displasia, así como esplenomegalia, y que puede desarrollar mielofibrosis y leucemia aguda.

El criterio de clonalidad se estableció a partir de la observación de la expresión de un único alelo de la G6PD en eritrocitos, plaquetas, granulocitos y "buffy coat" de médula ósea, a diferencia del polimorfismo observado en fibroblastos y células de la piel, en mujeres con PV¹³. A estas observaciones siguieron otras que también utilizaron el procedimiento de "inactivación del cromosoma X en mujeres", e investigando otros genes (PGK, HPRT, HUMARA, P55) confirmaron la clonalidad de los granulocitos pero no de los linfocitos T. La causa de estos hallazgos aún no se conoce y está siendo investigada. Entre las observaciones más interesantes se encuentra que, 25 a 50% de mujeres normales con edad avanzada, comparable a las que presentan PV, tienen granulocitos clonales para HUMARA pero linfocitos T policlonales³⁵.

Los estudios citogenéticos han demostrado diversas alteraciones en la PV, más frecuentes y complejas en pacientes con evolución prolongada y en los que han sido tratados con mielosupresión (³²P, agentes alquilantes, Hidroxiurea, etc.). Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta alteraciones citogenéticas en el momento del diagnóstico y la frecuencia asciende al 80% luego de 10 años de evolución³⁵.

Las alteraciones de los cromosomas 5 y 7 (delecciones y monosomías) se observan casi siempre en pacientes tratados con agentes mielosupresores, formando parte de un cariotipo complejo que suele asociarse con una evolución desfavorable. El tratamiento con ³²P o con agentes alquilantes se acompaña de mayor incidencia de mielofibrosis y leucemia aguda³⁶. También la Hidroxiurea (HU) se relaciona con el desarrollo de SMD y leucemia aguda, así como con la aparición de anormalidades cromosómicas en un 37% de casos que no las presentaban antes del tratamiento³⁷.

En pacientes vírgenes de tratamiento se ha encontrado 20q-, 13q-, +8, +9, +1q, y se piensa que en estos sitios pueden hallarse los genes responsables de la enfermedad. Se ha señalado que los pacientes con

cariotipo normal tienen una sobrevida más prolongada³⁵.

En comunicaciones recientes se menciona que, la amplificación de genes ubicados en 9p tendría un papel importante en la patogenia de la PV³⁸. También se ha comunicado el aislamiento de un gen denominado PRV-1, que se halla sobreexpresado en granulocitos de PV, en médula ósea normal y en hígado fetal³⁹⁻⁴¹. Para otros autores, la causa de la enfermedad podría ser una subexpresión del antioncogen H19, que estaría coordinadamente regulado con el gen del IGF2 durante la hemopoyesis normal⁴².

Otro aspecto importante en la fisiopatología de la PV es la inhibición de la apoptosis en las células progenitoras eritroides. Se sabe que Bcl-x_L es una proteína de la familia del Bcl-2, que prolonga la sobrevida celular inhibiendo la activación de proteasas, llamadas caspasas, capaces de provocar el desmantelamiento de la célula.

Cuando se cultivan células eritroides normales sin Epo, Bcl-x_L se regula negativamente y las células entran en apoptosis. La presencia de Bcl-x_L mantiene la sobrevida de las células en ausencia de Epo, pero no su capacidad proliferativa. En condiciones normales, la expresión de Bcl-x_L aumenta en las células Epo dependientes, es decir en CFUe, proeritroblastos y eritroblastos basófilos. En PV, Bcl-x_L se encuentra sobreexpresado en toda la línea de diferenciación eritroide, aún en las células que no son Epo dependientes como los eritroblastos policromatófilos y ortocromáticos^{19, 26}.

En relación con lo mencionado anteriormente, se ha demostrado que el sistema IGF-1/IGFR inhibe la apoptosis de progenitores eritroides, células mieloides y fibroblastos embrionarios inducida por diferentes estímulos¹⁹. Esta acción se ejercería manteniendo la expresión del Bcl-2⁴³ y previniendo la inhibición de PI3K y de MAPK⁴⁴.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA POLICITEMIA VERA

Los conocimientos actuales sobre la PV permiten realizar un diagnóstico correcto y rápido, que posibilita instituir el tratamiento adecuado sin demoras. Procediendo de este modo la sobrevida de los pacientes mejora sensiblemente, ya que las complicaciones inmediatas más severas son las trombosis y las hemorragias que acompañan a la plétora⁴⁵. La reducción del Hto a valores entre 40 y 45% se logra con flebotomías de 300-500 ml cada 48-72 horas, con reposición del plasma autólogo. Es conveniente administrar AAS en dosis bajas (50-100 mg/día), si no hay antecedentes de hemorragia⁴⁶.

TABLA 2
PACIENTES CON POLICITEMIA VERA TRATADOS CON rIFN- α 2b

Nombre	Sexo / Edad	Presentación	Trat. Anterior	rIFN- α 2b	Respuesta	Evolución
1- JM	Masc / 51 años	Cefaleas Hto 60% - Plaq 0,45 M/ μ l	Flebotomías	3-8 MUI 3 x sem	RP con buena tolerancia	Dejó a los 9 meses por el costo
2- PJC	Masc / 53 años	Prurito severo Hto 55% - Plaq 0,7 M/ μ l	HU x 8 años	5-10 MUI 3 x sem	Mialgias ++ Astenia +++	Intolerancia. Abandonó a los 5 meses
3- HOD	Masc / 58 años	ACVT - Hemiplejía Izq Hto 70% - Plaq 1,1 M/ μ l	Flebotomías	7,5-10 MUI 3 x sem	Buena tolerancia	Dejó a los 2 meses por el costo
4- EGS	Fem / 60 años	ACVT - Hemiplejía Izq Hto 65% - Plaq 1,5 M/ μ l	Flebotomías	5 MUI 3 x sem	RC en 7 meses (suspende)	RCC 18 meses (Deja el control)
5- SBA	Fem / 64 años	ACVT - Hemiplejía Der Hto 60% - Plaq 0,9 M/ μ l	Flebotomías	7,5 MUI 3 x sem 3 MUI 2 x sem	RC en 10 meses (mantenimiento)	RC 10 años (Fallecida-IAM)
6- OMG	Fem / 64 años	HTA - Esplenomegalia Hto 58% - Plaq 1,2 M/ μ l	Flebotomías HU x 1 mes	5 MUI 3 x sem	RP con buena tolerancia	10 meses en tratamiento
7- LFV	Fem / 67 años	HTA - Acc.Isq.Trans. Hto 52% - Plaq 0,6 M/ μ l	Clorambucil x 12 años	3-6 MUI 3 x sem	Sind. gripal Cefaleas	Intolerancia. Abandonó a los 6 meses
8- HLJ	Masc / 72 años	Prurito severo Hto 65% - Plaq 0,65 M/ μ l	Flebotomías	3-10 MUI 3 x sem	RP con buena tolerancia	15 meses en tratamiento

La calidad de vida de estos pacientes es igualmente importante. La PV afecta mayoritariamente a pacientes de edad avanzada y su expectativa de vida, en la actualidad, es prolongada. La ferropenia crónica, secundaria a flebotomías repetidas, suele afectar el rendimiento psicofísico de los pacientes, especialmente si son añosos⁴⁷.

La incidencia de complicaciones como la mielofibrosis, el SMD y la leucemia aguda, pueden disminuirse sensiblemente con la elección de un tratamiento apropiado, evitando las flebotomías innecesarias y el empleo de agentes alquilantes o ³²P. Otras complicaciones, como la eritromelalgia y el prurito, mejoran cuando se reduce la plétora y se administran bajas dosis de AAS. Si el prurito es se-

vero y persistente, los antihistamínicos diurnos y el Interferón suelen ser efectivos⁴⁷.

Los factores de pronóstico desfavorable son la edad avanzada, el Hto elevado, el antecedente de trombosis reciente (arterial o venosa), la hemorragia grave (digestiva, SNC) y la mielofibrosis (MMPP). El SMD y la leucemia aguda secundaria, en pacientes con PV, tienen un pronóstico severo.

Entre los efectos secundarios del tratamiento cabe señalar que las flebotomías repetidas, como único tratamiento, aumentan significativamente el riesgo de trombosis y de evolución a MMPP. Los agentes alquilantes y el ³²P se asocian con una alta incidencia de tumores sólidos y leucemia. La administración de HU a pacientes que recibieron ³²P

aumenta aún más la incidencia de SMD y leucemia aguda⁴⁸.

El Interferón, aunque costoso y no bien tolerado por el 25% de los pacientes aproximadamente, es el único tratamiento de la PV que no se acompaña de un aumento en la incidencia de SMD, leucemia aguda, tumores sólidos o accidentes vasculares. También podría prevenir o demorar el desarrollo de la mielofibrosis⁴⁷. Diversos autores han comunicado resultados favorables en numerosos pacientes, con un control evolutivo prolongado⁴⁹⁻⁵², sin embargo aún no se han hecho estudios comparativos aleatorizados. Su efecto terapéutico se ejercería por inhibición en el desarrollo de colonias hemopoyéticas por su acción, entre otras, sobre el sistema Jak-Stat^{27, 28}.

Hace aproximadamente 12 años comenzamos a utilizar Interferón- α 2b recombinante (Intrón A, Schering-Plough S.A.) para el tratamiento de la PV^{53, 54}. Hasta el momento lo hemos administrado a ocho pacientes (Tabla 2).

Realizado el diagnóstico se practicaron flebotomías para reducir el Hto a menos del 45% y, simultáneamente, se inició el tratamiento con Interferón por vía subcutánea. La dosis y la frecuencia de las inyecciones se ajustaron según la tolerancia y la evolución de cada paciente. Se comenzó con 3 MUI tres veces por semana, aumentándose la dosis en 2 MUI por mes (hasta un máximo de 10 MUI por inyección). Para reducir las manifestaciones secundarias del Interferón, especialmente en las primeras semanas del tratamiento, se administró paracetamol por vía oral. La respuesta se evaluó mensualmente, aplicando los criterios conocidos de Remisión Completa (RC), Hto \leq 45% sin flebotomías; Remisión Parcial (RP), Hto 45-50% con flebotomías en la mitad del volumen inicial; y Resistencia al Tratamiento, cuando no se logró lo anterior en un plazo de seis meses⁴⁹.

Los pacientes que recibieron Interferón desde el diagnóstico lo toleraron mejor que los que presentaban un cuadro de evolución más prolongada y habían sido tratados con agentes mielosupresores (Casos # 2 y 7). El alto costo del tratamiento obligó a interrumpirlo en dos pacientes (Casos # 1 y 3). En los casos en que la medicación pudo ser administrada durante un tiempo suficiente, los resultados fueron satisfactorios (Casos # 1, 4, 5, 6, 8). En una paciente (Caso # 4) se suspendió la administración de Interferón cuando se alcanzó la remisión completa, a los siete meses, y la misma se mantuvo sin tratamiento alguno durante 18 meses. En otra paciente (Caso # 5) la remisión fue mantenida a lo largo de diez años, con dosis bajas de Interferón y ocasionales flebotomías, hasta su muerte por un infarto masivo de miocardio. En ninguno de los pacientes tra-

tados solamente con Interferón y flebotomías se observó el desarrollo de mielofibrosis, SMD, leucemia o tumores malignos; tampoco la deficiencia de hierro afectó la calidad de vida de estos pacientes.

Actualmente, el Interferón es considerado una medicación de primera línea en el tratamiento de la PV, especialmente en los pacientes jóvenes^{55, 56}. Es posible que nuevas formas farmacéuticas, como el Interferón pegilado, faciliten su administración y mejoren su tolerancia.

SUMMARY

Present knowledge about erythropoiesis regulation under normal and abnormal conditions allows for a better understanding of different forms of erythrocytosis, commonly named polycythemia. Red cell mass measurement and Epo plasma concentration are required for the classification of these disorders. Polycythemia with increased red cell mass can be primary (low or normal Epo) or secondary (high Epo), and also be acquired or congenital. Polycythemia Vera is a clonal disorder (Primary Acquired Polycythemia), and the only one to involve erythrocytes, granulocytes and platelets. This disease represents a diagnostic and therapeutic challenge to be solved without delay in order to prevent serious complications. Thrombosis and hemorrhages, in the short run, and evolution to myelofibrosis, MDS and/or leukemia, in the long run, must be kept in mind. Enough information about the use of Interferon for the treatment of PV has been gathered in the past few years. Two reasons make Interferon not completely suitable for prolonged administration, a poor compliance in approximately 25% of patients and its high cost. A significant advantage over myelosuppressive agents is that Interferon therapy is not associated with the development of malignant diseases. New mechanisms involved in erythrocytosis production and the possible pathogenesis of PV in the light of recent discoveries are discussed. The results of the treatment of eight PV patients with Recombinant α 2b-Interferon along the past 12 years are reported.

Key words: Erythrocytosis - Polycythemia - Interferon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaquez MH - Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et ses Filiales* 1892; 44: 384-388.
2. Osler W - Chronic cyanosis with polycythemia and enlarged spleen: A new clinical entity. *Am J Med Sci* 1903; 126: 187-201.
3. Parkes-Weber F - Polycythaemia, erythremia and erythrocytosis. *Quat J Med* 1908; 2: 85-134.
4. Eppinger H, Kloss K - Zur Therapie der Polyzthaemie. *Therapeutisch du Monatshefte* 1918; 32: 322-326.
5. Lawrence JH - Nuclear physics and therapy: Preliminary report on a new method for the treatment of leukemia and polycythemia. *Radiology* 1940; 35: 51-59.
6. Huff RL, Hennessy TG, Austin RI y col. - Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. *J Clin Invest* 1949; 29: 1041-1052.

7. Berlin NI, Lawrence JH, Gartland J – Blood volume in polycythemia as determined by labeled red cells. *Am J Med* 1950; 9: 747-751.
8. Berlin NI – The Closing of the Wasserman-Polycythemia Vera Study Group Era. *Semin Hematol* 1997; 34: 1-5.
9. Cotes PM, Bangham DR – Bio-assay of erythropoietin in mice made polycythemic by exposure to air at reduced pressure. *Nature (London)* 1961; 191: 1065-1087.
10. Adamson JW – Familial polycythemia. *Semin Hematol* 1975; 12: 383-396.
11. Powell JS, Berkner KL, Lebo RV, Adamson JW – Human erythropoietin gene: High level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1986; 83: 6465-6469.
12. Berlin NI – The diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol* 1975; 12: 339-351.
13. Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S y col. – Polycythemia vera: Stem cell and probable clonal origin of the disease. *N Engl J Med* 1976; 295: 913-916.
14. Youssofian H, Longmore G, Neuman D y col. – Structure, function, and activation of the erythropoietin receptor. *Blood* 1993; 81: 2223-2236.
15. Gregg XT, Prchal JT – Erythropoietin Receptor Mutations and Human Disease. *Semin Hematol* 1997; 34: 70-76.
16. Prchal JT – Primary polycythemia. *Curr Opin Hematol* 1995; 2: 146-152.
17. Mirza AM, Ezzat S, Axelrad AA – Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 is Elevated in Patients with Polycythemia Vera and Stimulates Erythroid Burst Formation In Vitro. *Blood* 1997; 89: 1862-1869.
18. Fernandez-Luna JL, Silva M, Richard C y col. – Pathogenesis of polycythemia vera. *Haematologica* 1998; 83: 150-158.
19. Silva M, Richard C, Benito A y col. – Expression of Bcl-x in erythroid precursors from patients with Polycythemia Vera. *N Engl J Med* 1998; 338: 564-571.
20. Pearson TC, Messinezy M – Evaluation of Current Diagnostic Pathways in the Erythrocytoses. *ASH 2000 Education Program Book*, page 51.
21. Semenza GL, Rue EA, Iyer NV y col. – Assignment of the hypoxia-inducible factor 1alpha gene to a region of conserved synteny on mouse chromosome 12q and human chromosome 14q. *Genomics* 1996; 34: 437-439.
22. Prchal JF, Prchal JT – Molecular basis for polycythemia. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 100-109.
23. Sergeeva A, Gordeuk VR, Yuri N y col. – Congenital Polycythemia in Chuvashia. *Blood* 1997; 89: 2148-2154.
24. Prchal JT – Congenital and Inherited Polycythemia. *ASH 1998 Education Program Book*, page 220.
25. Jones S, D'Andrea A, Haones L, Wong G – Human erythropoietin receptor: cloning, expression, and biologic characterization. *Blood* 1990; 76: 31-35.
26. Fernández-Luna JL – Apoptosis and polycythemia vera. *Curr Opin Hematol* 1999; 6: 94-99.
27. Ransohoff RM – Cellular Responses to Interferons and Other Cytokines: The JAK-STAT Paradigm. *N Engl J Med* 1998; 338: 616-618.
28. Ward AC, Touw I, Yoshimura A – The Jak-Stat pathway in normal and perturbed hematopoiesis. *Blood* 2000; 95: 19-29.
29. Stewart S, Zhu B, Axelrad AA – A 'serum-free' medium for the production of erythropoietic bursts by murine bone marrow cells. *Exp Hematol* 1984; 12: 309-318.
30. Correa PN, Axelrad AA – Production of erythropoietic bursts by progenitor cells from adult human peripheral blood in an improved serum-free medium: Role of insulin-like growth factor 1. *Blood* 1991; 78: 2823-2833.
31. Correa PN, Eskinazi D, Axelrad AA – Circulating erythroid progenitors in polycythemia vera are hypersensitive to insulin-like growth factor-I in vitro: Studies in an improved serum-free medium. *Blood* 1994; 83: 99-112.
32. Axelrad AA, Eskinazi D, Correa PN, Amato D – Hypersensitivity of circulating progenitor cells to megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHu MGDF) in essential thrombocythemia. *Blood* 2000; 96: 3310-3321.
33. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL y col. – Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 86-90.
34. Cazzola M, Guarneri R, Cerani P y col. – Congenital Erythropoietin-Dependent Erythrocytosis Responsive to Theophylline Treatment. *Blood* 1998; 91: 360-361.
35. Bench AJ, Green AR, Huntly BJP, Nacheva EP – The Cellular and Genetic Pathology of Polycythemia Vera. *ASH 2000 Education Program Book*, page 56.
36. Tatarsky I, Sharon R – Management of Polycythemia Vera with Hydroxyurea. *Semin Hematol* 1997; 34: 24-28.
37. Weinfeld A, Swolin B, Westin J – Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol* 1994; 52: 134-139.
38. Chen Z, Notohamiprodjo M, Guan XY y col. – Gain of 9p in the pathogenesis of polycythemia vera. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22: 321-324.
39. Temerinac S, Röder S, Meinhardt G y col. – Cloning of PRV-1, a novel member of the uPAR receptor superfamily, which is overexpressed in Polycythemia Vera. *Blood* 1998; 92 (Suppl 1): 426a (Abstract # 1760).
40. Strunk E, Blicstle H, Temerinac S y col. – Characterisation of the promoter for PRV-1, a gene overexpressed in Polycythemia Vera. *Blood* 2000; 96 (11): 511a. (Abstract # 2201)
41. Klippel S, Strunck E, Busse C y col. – Biochemical characterization of PRV-1, a novel haematopoietic cell surface receptor. *Blood* 2000; 96 (11), 512a (Abstract # 2203)
42. Nunez C, Bashein AM, Brunet CL y col. – Expression of the imprinted tumour-suppressor gene H19 is tightly regulated during normal haematopoiesis and is reduced in haematopoietic precursors of patients with the myeloproliferative disease polycythemia vera. *J Pathol* 2000; 190: 61-68.
43. Minshall C, Arkins S, Straza J y col. – IL-4 and insulin-like growth factor-1 inhibit the decline in Bcl-2 and promote the survival of IL-3-deprived myeloid progenitors. *J Immunol* 1997; 159: 1225-1232.
44. Parrizas M, Saltiel AR, LeRoith D y col. – Insulin-like growth factor-I inhibits apoptosis using phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem* 1997; 272: 154-161.
45. Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP) – Polycythemia Vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995; 123: 656-664.
46. Barbui T, Finazzi G – The Basis of Current Management Strategies and Future Perspectives in Polycythemia Vera. *ASH 2000 Education Program Book*, page 61.
47. Silver RT – Interferon Alfa: Effects of long-term treatment for Polycythemia Vera. *Semin Hematol* 1997; 34: 40-50.
48. Najean Y, Rain JD – Treatment of Polycythemia Vera: Use of ³²P alone or in combination with maintenance therapy using Hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood* 1997; 89: 2319-2327.
49. Taylor PC, Dolan G, Ng J-P y col. – Efficacy of recombinant interferon-alpha (rIFN- α) in polycythemia vera: a study of 17 patients and an analysis of published data. *Br J Haematol* 1996; 92: 55-59.

50. Stasi R, Brunetti M, Bussa S y col. - Efficacy and safety of human leucocyte interferon- α treatment in patients younger than 60 years of age with polycythaemia vera. **J Intern Med** 1997; 242: 143-147.
51. Massaro FP, Caldiera P, LaTargia ML y col. - Long-term therapeutic efficacy and toxicity of recombinant interferon-alpha 2a in polycythaemia vera. **Eur J Haematol** 1998; 60: 273-277.
52. Silver RT, Pahuja M, Klein J - Long term effects of the treatment of Polycythemia Vera (PV) with recombinant interferon alfa (rIFN α). **Blood** 2000; 96 (11):741a (Abstract # 3205).
53. Musso AM, Santos MI, Madaio M y col - Tratamiento de la Policitemia (PRV) con Interferón Alfa-2b Recombinante. **IX Congreso Argentino de Hematología**. Mar del Plata, 1989. 24 al 27 de octubre.
54. Musso AM, Santos MI, Alcón Alvarez M - Tratamiento de la Policitemia Proliferativa Primaria (PPP) con Interferón. **Hematología** 1999; 3: 187 (Resumen # P118).
55. Finazzi G, Marchioli R, Barbui T - Life expectancy and causes of death in 252 patients with Polycythemia Vera below 50 years of age. **Blood** 2000; 96 (11): 741a (Abstract # 3204).
56. Hoffman R - Algorithm for Management of Patients with Polycythemia Vera. **HEMATOLOGY- Basic Principles and Practice**. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P; 2000, p 1146. Churchill Livingstone, New York, 3rd Edition.