

Capítulo VII.

POLICITEMIA VERA Y OTROS PROCESOS MIELOPROLIFERATIVOS.

RECOPIACIÓN DE DATOS DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS.
ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ESTAS ANEMIAS EN EL
LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y HEMATOLOGÍA.
AUTOMATIZACIÓN DE REGLAS DIAGNÓSTICAS EN LA BASE DE
DATOS DEL ORDENADOR CENTRAL DEL SERVICIO DE
ANÁLISIS CLÍNICOS.
INFORMES HEMATOLÓGICOS.

Autores:

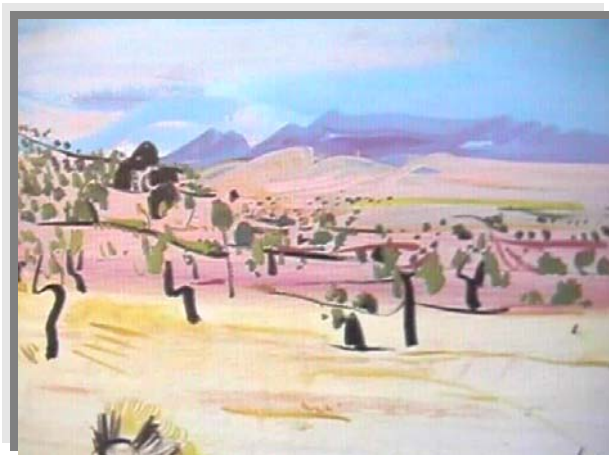
J. I. A. Soler Díaz, C. Mora Val, J. Martínez de la Cámara y Salmerón, J. C.
Latorre Martínez, M. Garrido Fernández, R. Navarro Castelló, G. Soriano
Zaragoza, C. Garrido Soriano.

Generalitat Valenciana.

Hospital "Virgen de los Lirios".

Alcoy. Alicante. España.

<http://www.a14.san.gva.es>



Paisaje de la "Montaña de Alicante".

Xavier Soler.
Farmacéutico y Pintor Alicantino [1923 - 1995].

**DIRECCIONES ELECTRÓNICAS DE ATLAS DE
HEMATOLOGÍA.
SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA.**

- <http://www.hematologyatlas.com/principalpage.htm>
- <http://www.hematologica.pl/MenuEnglish/menuFrame1.htm>
- <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/doc/atlas.html>
- <http://www.estafilococo.com.ar/atlashemato.htm>
- Hematología en Internet:
<http://www.elmedico.net/hemat.html>
- Revista Cubana de Medicina:
<http://www.infomed.sld.cu/revistas/>
- Hematología. Imágenes:
<http://www.perinat.org.ar/hematologia1.html>
- Hematología. Direcciones Electrónicas:
<http://www.webmedicaargentina.com.ar/MATERIAS/hematologia.htm>
- Atlas de Hematología: <http://www-medlib.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEMEIDX.html>
- Manual Merck [en Castellano]:
<http://www.msd.es/publicaciones/inicio.html>

Índice Temático.

Capítulo VII.

Introducción.

- I. **Policitemia Vera.**
 - a. **Etiología.**
 - b. **Manifestaciones Clínicas.**
 - c. **Diagnóstico.**
 - d. **Complicaciones.**

e. Tratamiento.

II. Mielofibrosis Idiopática.

a. Etiología.

b. Manifestaciones Clínicas.

c. Diagnóstico.

d. Complicaciones.

e. Tratamiento.

III. Trombocitosis Esencial.

a. Etiología.

b. Manifestaciones Clínicas.

c. Diagnóstico.

d. Complicaciones.

e. Tratamiento.

Capítulo VII.

Introducción.

La Policitemia Vera, la Mielofibrosis Idiopática, la Trombocitosis Esencial y la Leucemia Mieloide Crónica [LMC] suele reunirse bajo la denominación común de Procesos Mieloproliferativos Crónicos porque su Fisiopatología Depende del Crecimiento Clonal Expansivo de una Célula Progenitora Hematopoyética Pluripotencial.

Siendo el Resultado la Sobreproducción de Uno o Varios Elementos Formes de la Sangre.

Estas Entidades pueden Transformarse en una Leucemia Aguda, de Forma Espontánea o como Consecuencia de un Tratamiento con Poder Mutágeno.

Ahora bien, así como la Policitemia Vera, la Mielofibrosis Idiopática, la Trombocitosis Esencial y la LMC poseen Fenotipos característicos parecidos, la LMC es Genotípicamente Distinta de los otros tres procesos, porque sólo ella se asocia a un Intercambio de Material Genético entre los Brazos Largos de los Cromosomas 9 y 22 e Induce a la Formación de una Proteína de Fusión exclusiva, la bcr-abl.

Además, de acuerdo con su evolución natural, es más correcto considerar a la LMC como una Leucemia y queda excluida de las materias que se van a tratar en este Capítulo.

I. Policitemia Vera.

La **Policitemia Vera** [PV] es un Trastorno Clonal que afecta a la Célula Progenitora Hematopoyética Pluripotencial y que Produce un Aumento del Número de Hematíes, Granulocitos y Plaquetas Fenotípicamente Normales, en Ausencia de Todo Estímulo Fisiológico Conocido.

La Policitemia Vera es el Proceso Mieloproliferativo Crónico más frecuente, teniendo una Incidencia aproximada de 2 casos por cada 100.000 habitantes.

No respeta a ningún grupo de edad adulta.

Están comprobadas la Transmisión Vertical y las Bases Genéticas de este Proceso. Se ha observado un ligero predominio en los varones, pero las mujeres resultan más afectadas durante su vida reproductora.

a. Etiología.

Se Desconoce la Etiología de la Policitemia Vera.

Aunque en un pequeño grupo de Pacientes de Policitemia Vera no tratada se han registrado Alteraciones Cromosómicas No Aleatorias, como la 20q- y la Trisomía 8 ó 9, no se han encontrado de forma constante Anomalías Genéticas, ni Defectos Congénitos Específicos.

En los Pacientes con PV se ha detectado un procesamiento postranslacional alterado del **Receptor de la Trombopoyetina**, el **Mpl**.

La intensidad de este defecto guarda relación con la duración de la enfermedad y con la esplenomegalia.

Es un defecto específico de la PV, pues no se encuentra en las Policitemias Secundarias, pero todavía no se conoce bien el papel que desempeña en la fisiopatología del proceso.

A diferencia de las Células Progenitoras Eritroides Normales, los Progenitores Eritrocitarios de la PV pueden proliferar *in vitro* en medios que no contienen Eritropoyetina porque son muy sensibles al Factor del Crecimiento afín a la Insulina de Tipo 1.

Ahora bien, esta alteración fenotípica no es específica de la PV y se ha detectado también en la Trombocitosis Esencial y en las Policitemias Secundarias.

Los Progenitores Eritroides de la PV resisten más a la Apoptosis inducida por la supresión de la Eritropoyetina gracias a la regulación al alza del bcl-X_L, una Proteína Antiapoptótica.

Por otro lado, esos Progenitores no se multiplican con mayor rapidez que sus homólogos normales, pero se acumulan puesto que no se destruyen normalmente.

Además, los Progenitores Eritroides transformados de la PV, al igual que ocurre en otros Procesos Neoplásicos, presentan dominancia clonal e inhiben la proliferación de los Progenitores Hematopoyéticos Normales por algún proceso que desconocemos.

En consecuencia, los elementos formes que circulan con la sangre representan solamente a la Progenie del Clon que ha experimentado la transformación.

b. Manifestaciones Clínicas.

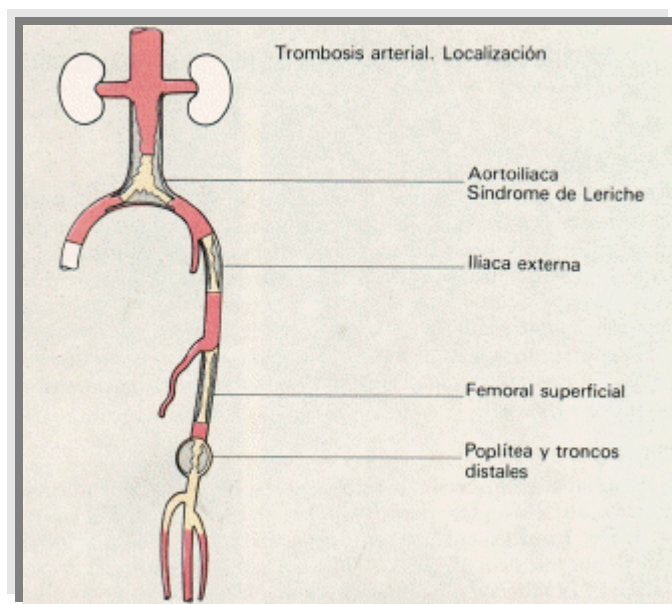
Aunque el primer signo de la PV puede ser una Esplenomegalia Masiva, es más frecuente que el proceso sea diagnosticado al descubrir una Cifra Elevada del Hematocrito o de la Hemoglobina, y a excepción del Prurito que se Agrava con

el Agua, no hay ningún síntoma que permita distinguir a la Policitemia Vera [PV] de otras causas de Eritrocitosis.

La Eritrocitosis Incontrolada puede producir Síntomas Neurológicos, como Vértigo, Cefalea, Acúfenos y Trastornos Visuales.

También suele haber Hipertensión Sistólica y un Aumento de la Masa Eritrocitaria.

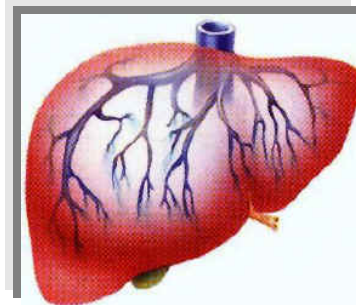
En algunos Pacientes, la primera manifestación clínica del a PV puede ser una Trombosis Venosa o Arterial.



Localización más frecuente de la Trombosis Arterial Aguda a Nivel de Extremidades Inferiores.



Las Trombosis Venosas Intra abdominales son especialmente frecuentes y pueden ser catastróficas cuando afectan de forma brusca a las Venas Suprahepáticas.



Hígado. Venas Suprahepáticas.

Por eso, debe sospecharse una PV en todo Paciente afectado por el Síndrome de Budd – Chiari.

También puede aparecer Isquemia de los Dedos.

A veces se observa un Sangrado Fácil con los Roces, Epistaxis o Hemorragia Digestiva y, con frecuencia, los Pacientes con PV tienen un Metabolismo Basal Elevado.

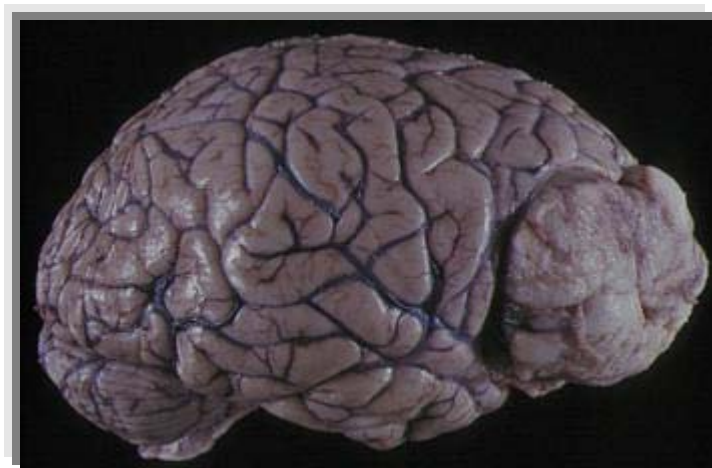
Este proceso puede complicarse también con Hiperuricemia, Gota Secundaria y Cálculos de Ácido Úrico, así como con la Enfermedad Ulceropéptica.

Como es frecuente que la Primera Manifestación de la PV sea una Eritrocitosis Aislada, y no se dispone de ningún Marcador Clonal de la enfermedad, la primera tarea del médico debe ser distinguir esta forma de Eritrocitosis Clonal Autónoma de las demás Variantes de Eritrocitosis, la mayoría de las cuales son remediables.

Causas de Eritrocitosis Absoluta.

<u>Hipoxia</u> <ul style="list-style-type: none">• <u>Intoxicación por Monóxido de Carbono</u>• <u>Grandes Alturas.</u>• <u>Enfermedades Pulmonares</u>	<u>Tumores</u> <ul style="list-style-type: none">• <u>Hipernefroma</u>• <u>Hepatoma</u>• <u>Hemangioblasto Cerebeloso</u>• <u>Adenoma Suprarrenal</u>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinas con Gran Afinidad por el Oxígeno • <u>Síndrome de Apnea del Sueño</u> • <u>Trastornos del Centro Respiratorio</u> • <u>Hipoventilación en Posición Supina</u> • <u>Cortocircuitos Cardíacos de Derecha a Izquierda</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Feocromocitoma</u> • <u>Meningioma</u> • <u>Fibromioma Uterino</u>
Enfermedades Renales. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Quistes Renales</u> • <u>Hidronefrosis</u> • <u>Estenosis de la Arteria Renal</u> • <u>Glomerulonefritis Focal</u> • <u>Trasplante Renal</u> 	Familiares [con Función Normal de la Hemoglobina] <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mutaciones del Receptor de la Eritropoyetina</u> • <u>Déficit de Mutasa de 2,3-DPG</u>
<u>Tratamiento con Eritropoyetina Recombinante</u>	<u>Síndrome de Barter</u>
<u>Policitemia Vera</u>	<u>Administración de Andrógenos.</u>



Meningioma.



Quiste Renal Cortical Simple. Pieza Quirúrgica.

La Eritropoyesis Normal está regulada por una Glucoproteína Hormonal, la Eritropoyetina.

En los Adultos, la Eritropoyetina se produce principalmente en los Riñones y en menor cantidad en el Hígado, y Actúa Estimulando la Proliferación de los Progenitores Eritroides, manteniendo su supervivencia y favoreciendo su diferenciación.

Ya que Estimula la Supervivencia, la Eritropoyetina se Produce Continuamente y, lo mismo que la Masa Eritrocitaria, sus concentraciones son también constantes mientras la oxigenación tisular sea suficiente.

Los Niveles de Eritropoyetina y de la Masa Eritrocitaria son distintos de un individuo a otro, pero en los Adultos, ni la Edad ni el Sexo los alteran.

La Producción de Eritropoyetina está regulada a nivel de la Transcripción Genética.

La Hipoxia es el único Estímulo Fisiológico que Incrementa el Número de Células Productoras de Eritropoyetina y, por tanto, la Producción y el Metabolismo de la Eritropoyetina son Independientes de sus Niveles Plasmáticos.

Si el Hígado y los Riñones No están Enfermos, los Niveles Plasmáticos de Eritropoyetina son paralelos a su Producción y, por eso, el Análisis de la Eritropoyetina en el plasma Sustituye al Análisis de la Hipoxia Tisular.

La Eritropoyetina es una Hormona Potente que actúa a la escala de Picogramos [unidad de medida], y su Producción está Regulada de forma muy Estricta.

De ahí que el Nivel de Eritropoyetina en el Plasma No Rebase los Límites Normales mientras la Hemoglobina no Descienda por Debajo de los 10.5 g/dL.

A partir de ahí hay una Correlación logarítmico – lineal inversa entre los Niveles de Eritropoyetina en Plasma y la Hemoglobina.

En la Eritrocitosis, la Producción de Eritropoyetina está Inhibida. Esta Inhibición indica no sólo el Aumento del Transporte de Oxígeno a los Tejidos [que se produce consecutivamente al mayor Número de Hematías], sino también

a un Mecanismo Adicional de Retroalimentación Negativa Sin Relación con el Transporte de Oxígeno, pero que está Relacionado con la Viscosidad de la Sangre y el Mayor Número de Precursores de los Hematíes Capaces de Captar Eritropoyetina.

La Suma de estos dos Mecanismos Explica el hecho paradójico de que muchos Pacientes con Eritrocitosis Hipóxica debido a una Cardiopatía Congénita Cianótica o una Enfermedad Pulmonar Obstructiva [EPOC] tengan un Nivel "Normal" de Eritropoyetina en el Plasma.

La Concentración Plasmática de Eritropoyetina es un dato diagnóstico útil en los Pacientes con Eritrocitosis, porque unos Niveles Normales de esta Hormona Excluyen a la PV como causa de Eritrocitosis.

c. **Diagnóstico.**

Cuando se encuentra una Cifra Elevada de Hemoglobina o del Hematocrito, es Importante Examinar Otros Análisis Previos para saber el Tiempo que Dura esta "Alteración de Laboratorio".

Como la Hemoglobina y el Hematocrito son dos Parámetros que se Alteran si se Modifica el Volumen del Plasma, y como el Hematocrito y la Masa Eritrocitaria No Mantienen una Relación Lineal, es Preciso Medir la Masa Eritrocitaria para Distinguir la Eritrocitosis Absoluta de la Eritrocitosis Relativa Consecutiva únicamente a una Reducción del Volumen del Plasma [la denominada Eritrocitosis Falsa o de Estrés o Síndrome de Geisböck].

La Determinación de la Masa Eritrocitaria es Importante porque en la Policitemia Vera, a diferencia de los que ocurre en la Eritrocitosis dependiente de la Eritropoyetina, el Volumen Plasmático suele estar Elevado, lo que no sólo enmascara la verdadera importancia del Aumento de la Masa Eritrocitaria, sino muchas veces incluso su existencia.

Efectivamente, hay un porcentaje considerable de Pacientes con Policitemia Vera que tienen un Hematocrito dentro de los Límites Normales, especialmente cuando hay una Esplenomegalia Importante.

Indudablemente, la falta de reconocimiento de este fenómeno explica que se hayan publicado muchos casos de Trombosis de la Vena Porta o de las Venas Suprahepáticas

atribuidas a un Proceso Mieloproliferativo que fue calificado como poco evidente.

La Masa Eritrocitaria se mide fácilmente con la Dilución de un Isótopo, es decir, marcando con Cr51 los Hematíes del Paciente.

Las extrapolaciones realizadas determinando directamente sólo el Volumen Plasmático son inaceptables. Además, para ampliar el Periodo de Equilibrio de los Eritrocitos Marcados se deben hacer mediciones durante ≥ 90 minutos.

Una vez que se ha confirmado la presencia de una Eritrocitosis Absoluta, hay que determinar su Causa.

El hallazgo de un Nivel Elevado de Eritropoyetina en el plasma sugiere la existencia de un estado de Hipoxia como causa de la Eritropoyesis o una Producción Autónoma de Eritropoyetina, en cuyo caso hay que estudiar la Función Respiratoria y efectuar una Tomografía Computarizada Abdominal [TAC Abdominal] para valorar la Anatomía Hepática y Renal.

Los Valores Normales de Eritropoyetina no excluyen una Causa Hipóxica de la Eritrocitosis.

En la Policitemia Vera, a diferencia de la Eritropoyesis Hipóxica, la Saturación de Oxígeno de la Sangre Arterial [SaO₂] es Normal [$\geq 92\%$].

Sin embargo, una Saturación Normal no excluye la presencia de una Hemoglobina con gran Afinidad por el Oxígeno como Causa de la Eritrocitosis, y es aquí donde cobra Importancia la Comparación con las Cifras de Hemoglobina Anteriores y el Estudio de los Familiares.

Como no existe un Marcador Clonal de la Policitemia Vera, se han propuesto unas Orientaciones Clínicas que permitan Definir la Enfermedad.

En el cuadro siguiente se ofrece una versión modificada de las mismas.

Ahora bien, estas normas no confirman la Clonalidad y, en algunos Pacientes, el proceso subyacente sólo se manifestará con el paso del tiempo.

Pero la ambigüedad del Diagnóstico no debe ser un obstáculo para iniciar el Tratamiento.

Masa Eritrocitaria Elevada.
Saturación Normal de Oxígeno en la Sangre Arterial.
Esplenomegalia.
Cuando no hay Esplenomegalia: Leucocitosis y Trombocitosis.

Otras Pruebas de Laboratorio que pueden ayudar a Establecer el Diagnóstico son el Recuento de Hematíes, el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y la Distribución de los Hematíes según su Tamaño [RDWCV \geq 16% \Rightarrow Anisocitosis].

Sólo hay tres Procesos que Producen Eritrocitosis Microcítica: el Rasgo Talasemia β , la Eritrocitosis Hipóxica y la Policitemia Vera.

Sin embargo en el Rasgo de Talasemia β , el RDWCV es normal [1 –15%], mientras que en la Eritrocitosis Hipóxica y en la Policitemia Vera el RDWCV suele ser bastante amplio [Ancho de la Amplitud de Distribución de los Hematíes].

Es casi imposible examinar el Frotis Sanguíneo correctamente confeccionado de un Paciente con Eritrocitosis, dada la gran abundancia de Hematíes, pero no se han observado Alteraciones Morfológicas de los Leucocitos ni de las Plaquetas en la Policitemia Vera.

Sin embargo el Diagnóstico se Confirma cuando estos Otros Elementos Formes de la Sangre están también Aumentados.

Muchos Pacientes tienen también una Concentración Elevada de Fosfatasa Alcalina Leucocitaria, y lo mismo ocurre con el Ácido Úrico.

A veces, el suero muestra una Elevación del Nivel Sérico de Vitamina B12 o de su Capacidad de Fijación.

La Médula Ósea obtenida por Aspiración o por Biopsia No Aporta Datos Especificos para el Diagnóstico, y salvo que sea necesario comprobar la existencia de una Mielofibrosis o de

excluir algún otro proceso, no es necesario realizar esas técnicas.

Aunque el hallazgo de ciertas alteraciones citogenéticas como la Trisomía 8 ó 9 o la Deleción 20q en el contexto de una Expansión de la Masa Eritrocitaria apoya la Etiología Clonal, en la Policitemia Vera no existe ninguna anomalía citogenética específica, y la ausencia de un Marcador Citogenético no excluye el diagnóstico de este proceso.

d. Complicaciones.

Las principales Complicaciones Clínicas de la Policitemia Vera Dependen Directamente del Aumento de la Viscosidad Sanguínea consecutivo al Aumento de la Masa Eritrocitaria e, Indirectamente del mayor Recambio de los Hematíes, los Leucocitos y las Plaquetas, lo que va seguido de un Aumento de la Producción de Ácido Úrico e Histamina.



http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19333.htm

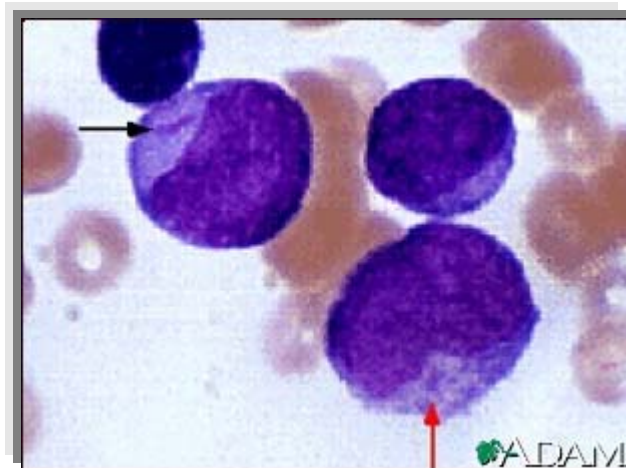
Esta última parece ser responsable de la Elevada Incidencia de la Enfermedad Ulceropéptica y del Prurito que

acompaña a este proceso, aunque existen pocas pruebas fidedignas sobre ello.

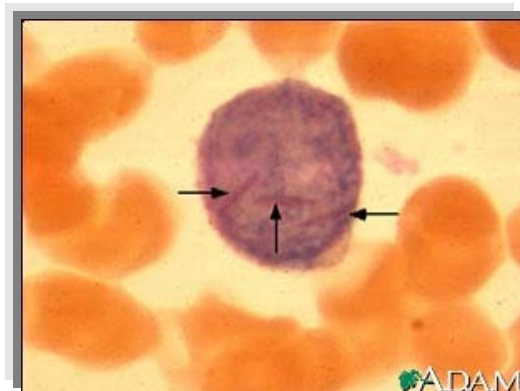
El Aumento Brusco y Masivo del Bazo es otro problema que puede asociarse a un Infarto Esplénico o a Caquexia Progresiva.

En las Anemias con dependencia de las Transfusiones también puede aparecer Mielofibrosis y Metaplasia Mieloide, pero esto es poco frecuente cuando los Pacientes no han sido tratados con Radioterapia ni Quimioterapia Antineoplásica.

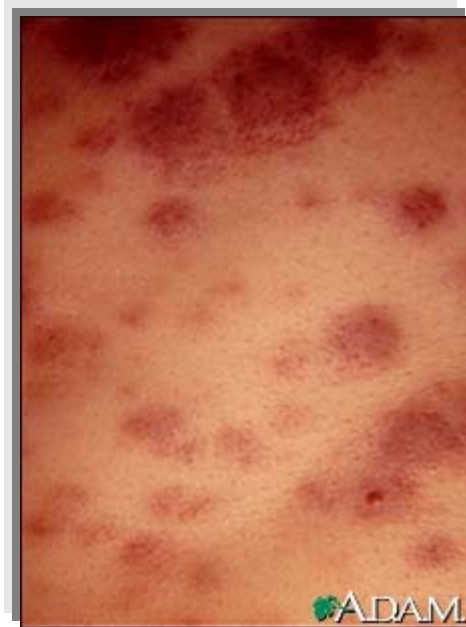
En la Policitemia Vera se ha descrito la posible aparición de una Leucemia Aguda No Linfática, pero la incidencia de Leucemia Aguda es escasa en los Pacientes que no han recibido Radiación ni Quimioterapia Antineoplásica, y la aparición de una Leucemia no depende de la duración de la enfermedad.



Vista Microscópica de Leucemia Mielomonocítica Aguda.
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1439.htm



Bastones de Auer, que sólo se encuentran en las Leucemias Mieloides Agudas.
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1441.htm



Leucemia Monocítica Aguda en la Piel.

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1942.htm

La Eritromelalgia es un curioso Síndrome de Etiología Desconocida que afecta principalmente a los Miembros Inferiores y que suele producir Eritema, Calor Local, Dolor del Miembro Afectado y, en ocasiones, Infartos en los Dedos.

ERITROMELALGIA.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS.

MAYORES:

**EVOLUCIÓN POR CRISIS PAROXÍSTICAS.
ENROJECIMIENTO.
DOLOR DE TIPO URENTE.**

MENORES:

**DESENCADENAMIENTO DE LA CRISIS POR CALOR O EJERCICIO.
MEJORÍA DEL DOLOR POR EL FRÍO Y EL REPOSO.
AUMENTO DEL CALOR LOCAL DURANTE LA CRISIS.
SENSIBILIDAD AL ÁCIDO ACETILSALICILICO.**

DIAGNOSTICO = 3 CRITERIOS MAYORES + 2 MENORES.

<http://www.medicadetarragona.es/aula/escalas/eritromelalgia.htm>

Se observa con frecuencia variable en los Pacientes con Enfermedades Mieloproliferativas y suele Mejorar con los Salicilatos.

Algunos de los Síntomas del Sistema Nervioso Central que se observa en los Pacientes con Policitemia Vera pueden corresponder a una variedad de Eritromelalgia.

Si se abandona a su curso, la Eritrocitosis puede acabar produciendo Trombosis Intravascular capaz de Afectar a Órganos Vitales, como el Hígado, el Corazón, el Cerebro o los Pulmones.

Los Pacientes con Esplenomegalia Masiva están más predispuestos a sufrir Episodios Trombóticos porque el Aumento del Volumen Plasmático que realmente existe Enmascara el Verdadero Incremento de la Masa Eritrocitaria, tal y como se Calcula a partir del Valor Hematocrito o de la Concentración de Hemoglobina.

Un Nivel "Normal" de estos dos Parámetros en un Paciente con Policitemia Vera y Esplenomegalia Masiva indica que mientras no se demuestre lo contrario Existe una Masa Eritrocitaria Elevada.

e. Tratamiento.

La Policitemia Vera suele ser un Proceso Gradual que puede Variar a lo largo de decenios, y su tratamiento Médico debe acomodarse al ritmo de la enfermedad.

Es Imprescindible **Mantener la Cifra de Hemoglobina** en ≤ 14 g/dL en los **Varones** y en ≤ 12 g/dL en las **Mujeres** para **Evitar las Complicaciones Trombóticas** asociadas al **Aumento de la Masa Eritrocitaria**.

Al principio las Sangrías Terapéuticas sirven para Normalizar la Masa Eritrocitaria y Disminuir la Hiperviscosidad.

Después, las Sangrías Periódicas permiten que la Masa Eritrocitaria se mantenga en los límites normales y que aparezca un Déficit de Hierro que evitará la Reexpansión rápida de la Masa Eritrocitaria.

En la mayoría de los Pacientes con Policitemia Vera, cuando se consigue ese Estado de Carencia de Hierro, sólo se necesitan Sangrías con Intervalos de Tres Meses.

El Efecto de las Sangrías y del Déficit de Hierro unidos al de la propia Enfermedad tienden a Elevar las Cifras de Plaquetas, pero la Trombocitosis no guarda relación con las Trombosis de la Policitemia Vera, a diferencia de la estrecha correlación que existe entre la Eritrocitosis y la Trombosis en esta enfermedad.

En los Pacientes con Policitemia Vera es peligroso emplear los Efectos Tónicos de los Salicilatos contra las Trombosis, y sólo debe usarse para combatir la Eritromelalgia.

Tampoco está indicado el empleo sistemático de Anticoagulantes Orales [TAO], y es difícil vigilar sus efectos porque el Análisis de la Acción Anticoagulante en el Tubo de Ensayo y en el Plasma ofrece Resultados Falsamente Discordantes cuando se analiza la sangre de estos Pacientes para determinar el Tiempo de Protrombina [TP] o el Tiempo Parcial de Tromboplastina [APTT].

La Hiperuricemia Asintomática no requiere Tratamiento, pero se debe administrar Alopurinol para evitar que el Ácido Úrico se eleve después de administrar la Quimioterapia Antineoplásica que se emplea para disminuir la Esplenomegalia o el Prurito asociado a la Leucocitosis.

En la Policitemia Vera puede ser un problema importante el Prurito Generalizado Rebelde a los Antihistamínicos, pero pueden obtenerse ciertos efectos paliativos usando Hidroxycarbamida, Interferón α [IFN], y Psoralenos con Luz Ultravioleta A [PUVA].



La Trombocitosis Asintomática no precisa ningún Tratamiento.

La Trombocitosis con Síntomas o la Esplenomegalia se pueden tratar con Hidroxicarbamida o con $INF\alpha$, aunque ambos fármacos pueden causar efectos secundarios importantes.

La Anagrelida, un derivado de la Quinazolina, y los Antiagregantes Plaquetarios, que también Disminuyen la Cifra de Plaquetas, pueden mantener a raya la Trombocitosis.

A veces, es necesario Reducir el Número de Plaquetas para combatir la Eritromelalgia si los Salicilatos son ineficaces o si la Trombocitosis se asocia a síntomas de tipo jaquecoso.

Sin embargo, la Prioridad Terapéutica más importante es Reducir la Masa Eritrocitaria hasta normalizarla.

En la Policitemia Vera, los Alquilantes y el P32 son Leucemógenos y debe evitarse su empleo.

Si es preciso usar un fármaco citotóxico, el mejor es la Hidroxicarbamida, aunque también es Leucemógena cuando se administra prolongadamente.

La Quimioterapia debe emplearse durante el menor tiempo posible.

En algunos Pacientes la Esplenomegalia Masiva resistente a la Hidroxicarbamida o al $INF\alpha$ y acompañada de una Pérdida de Peso No Controlable, plantea la necesidad de una Esplenectomía.

El Trasplante Alogénico de Médula Ósea puede ser eficaz en los Pacientes jóvenes.

Se espera que los Pacientes con Policitemia Vera sean personas útiles y vivan mucho tiempo cuando se tratan eficazmente, y las Sangrías consiguen Reducir la Masa Eritrocitaria.

La Quimioterapia Citotóxica no está indicada nunca para Disminuir la Masa Eritrocitaria, salvo que sea imposible canalizar las venas.

II. Mielofibrosis Idiopática.

La Mielofibrosis Idiopática [conocida también como Metaplasia Mieloide Agnogénica o Mielofibrosis con Metaplasia Mieloide] es un Proceso Clonal de Etiología Desconocida que tiene su origen en una Célula Progenitora Hematopoyética Pluripotencial y que se caracteriza por Fibrosis de la Médula Ósea, Metaplasia Mieloide con Hematopoyesis Extramedular y Esplenomegalia.

La Mielofibrosis Idiopática es rara.

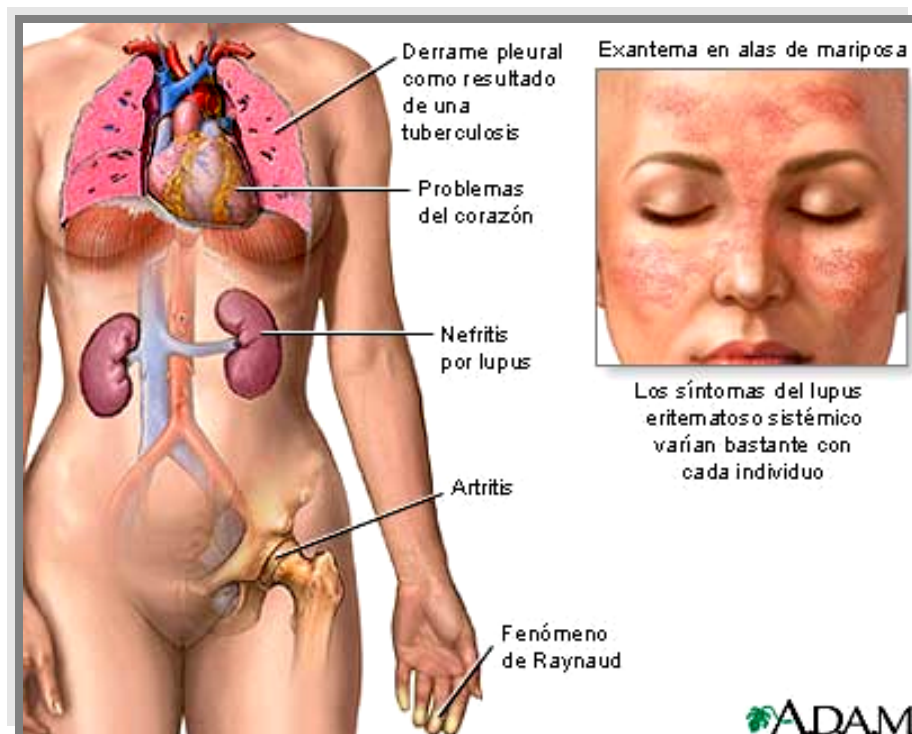
Dada la ausencia de un Marcador Clonal Específico, es difícil establecer el Diagnóstico de este proceso porque la Mielofibrosis y la Metaplasia Mieloide con Esplenomegalia se observan también en la Policitemia Vera y en la LMC [Leucemia Mieloide Crónica].

Además, también se encuentra Mielofibrosis y Esplenomegalia en varios procesos benignos y malignos [ver siguiente cuadro], muchos de los cuales son sensibles a ciertos recursos específicos que son ineficaces en la Mielofibrosis Idiopática.

Causas de Mielofibrosis.

Carcinomas con Metástasis Medulares	<u>Leucemia Mieloide Crónica</u>
--	---

Infecciones	Policitemia Vera
<u>Linfomas</u>	Mielofibrosis Idiopática
<u>Enfermedad de Hodgkin</u>	<u>Mastocitosis Generalizada</u>
<u>Leucemias Agudas Linfoides</u> o <u>Mieloides</u>	<u>Exposición al Dióxido de Torio [Thorotrast]</u>
<u>Tricoleucemia</u>	<u>Lupus Eritematoso Diseminado</u>
<u>Mieloma Múltiple</u>	<u>Osteodistrofia Renal.</u>



Lupus Eritematoso Diseminado.

http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17134.htm

A diferencia de otras Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas y de la llamada Mielofibrosis Aguda o Maligna que pueden aparecer a cualquier edad, la Mielofibrosis Idiopática afecta principalmente a individuos en el sexto decenio de la vida o incluso más tarde.

a. Etiología.

Se desconoce la Etiología de la Mielofibrosis Idiopática.

Aunque no son raras las Anomalías Cromosómicas No Aleatorias, como 20q-, 13q- y la Trisomía 1q, no se conoce ninguna alteración citogenética que sea específica de esta enfermedad.

No existe relación entre la intensidad de la Mielofibrosis y la magnitud de la Hematopoyesis Extramedular.

Este proceso se asocia a Sobreproducción de Colágeno de Tipo III, un hecho que ha sido atribuido al Factor de Crecimiento derivado de las Plaquetas o al factor de Crecimiento Transformador, aunque no se espera ninguna prueba que confirme esta presunción en el futuro.

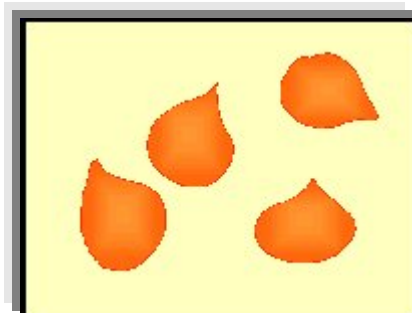
Más importancia tiene el hecho de que los Fibroblastos de la Mielofibrosis Idiopática no forman parte del Clon Neoplásico.

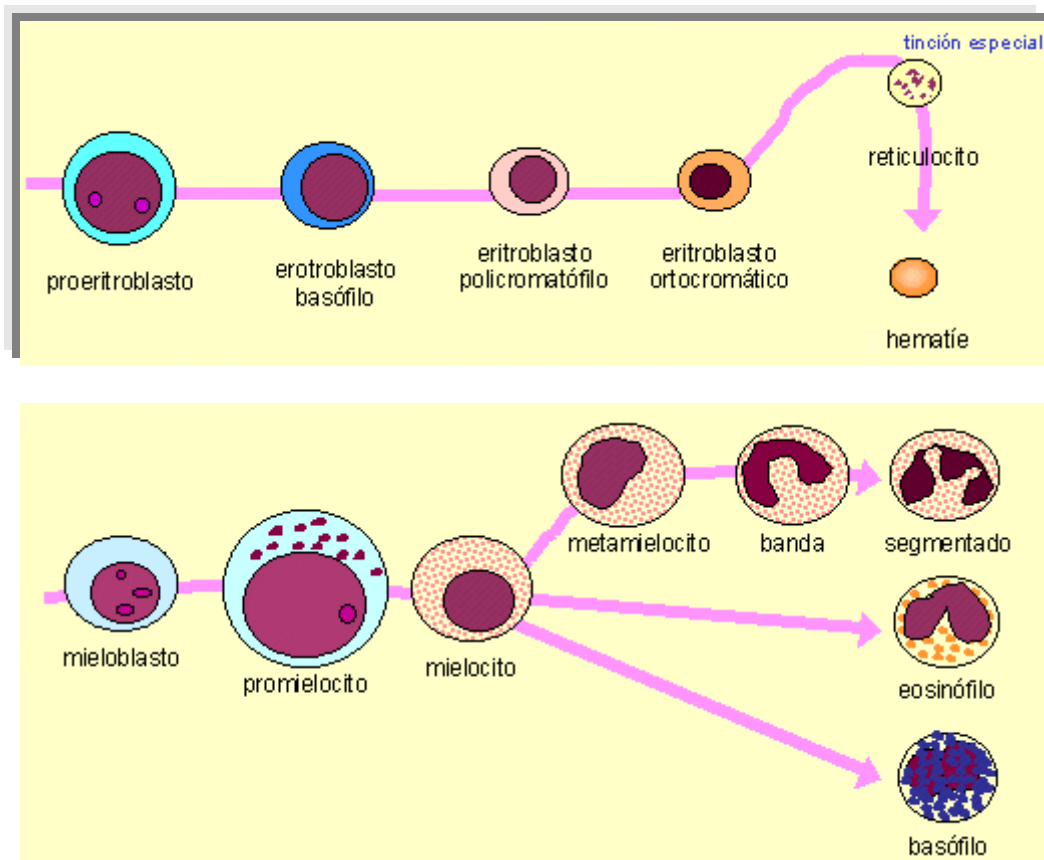
b. Manifestaciones Clínicas.

La Mielofibrosis Idiopática carece de síntomas o signos específicos.

La mayoría de los Pacientes se encuentran Asintomáticos y el Diagnóstico suele establecerse cuando se descubre el Aumento de Tamaño del Bazo o unos Recuentos Sanguíneos Anormales durante una exploración sistemática.

En el Frotis Sanguíneo aparecen los Rasgos Característicos de la Hematopoyesis Extramedular: Hematíes en forma de Lágrima, Eritrocitos Nucleados, Mielocitos y Promielocitos.





<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/hemopoyesis/mielo/index.htm>

También Pueden haber Mieloblastos pero no tienen significación pronóstica.

La Anemia, que siempre se encuentra, suele ser Leve [≥ 10 g/dL] al principio, pero los Recuentos de Leucocitos y Plaquetas son Normales o Altos, aunque pueden estar Descendidos.

A veces, hay una ligera Hepatomegalia acompañando a la Esplenomegalia.

Las Concentraciones de Lactodeshidrogenasa [LDH] y de Fosfatasa Alcalina en el suero pueden estar Elevadas.

La Fosfatasa Alcalina Leucocitaria puede ser Baja, Normal o Alta.

La Aspiración de la Médula Ósea puede resultar imposible debido a la Mielofibrosis, y en las Radiografías Ósea pueden encontrarse signos de Osteoesclerosis.

Cuando la Hematopoyesis Extramedular es exuberante pueden aparecer Ascitis, Hipertensión Pulmonar, Obstrucción Intestinal o Ureteral, Hipertensión Intracraneal, Taponamiento Cardíaco, Compresión Medular o Nódulos Cutáneos.



Nódulos Cutáneos Difusos.

<http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/medicina/59327/lecciones/cap5/indice1mg/INDICEDEFIGUAS/cap511th.html>

El Aumento de Tamaño del Bazo puede ser lo bastante rápido como para causar Infartos Esplénicos acompañados de Fiebre y de Dolor Torácico de Tipo Pleurítico.

Pueden encontrarse Hiperuricemia y Gota Secundaria.

c. Diagnóstico.

Aunque el Cuadro Clínico que se ha descrito es característico de la Mielofibrosis Idiopática, todos los hallazgos reseñados pueden observarse también en la Policitemia Vera o en la LMC.

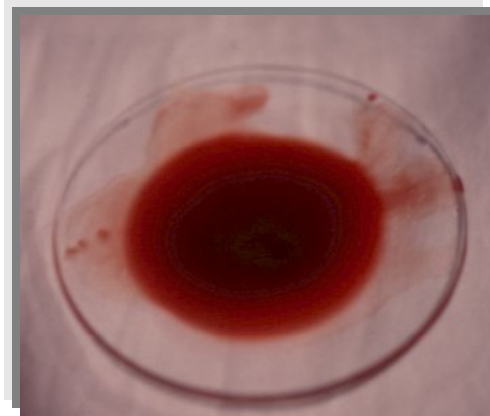
En la Policitemia Vera, la Esplenomegalia Masiva habitualmente Enmascara la Eritrocitosis, y la aparición de Trombos Intra-abdominales en la Mielofibrosis Idiopática es probable que corresponda a casos no diagnosticados de Policitemia Vera.

Además, hay otros muchos procesos cuyos signos o síntomas se superponen a los de la Mielofibrosis Idiopática pero que responden a unos tratamientos muy distintos.

Por lo tanto, la Mielofibrosis Idiopática se Diagnostica por Exclusión, y eso exige descartar los procesos que se enumeran en la anterior Tabla [**Causas de Mielofibrosis**].

Cuando en la **Sangre periférica se encuentran Hematíes Nucleados** o en forma de **Lágrima, Mielocitos y Promielocitos** se **confirma la existencia de Hematopoyesis Extramedular**.

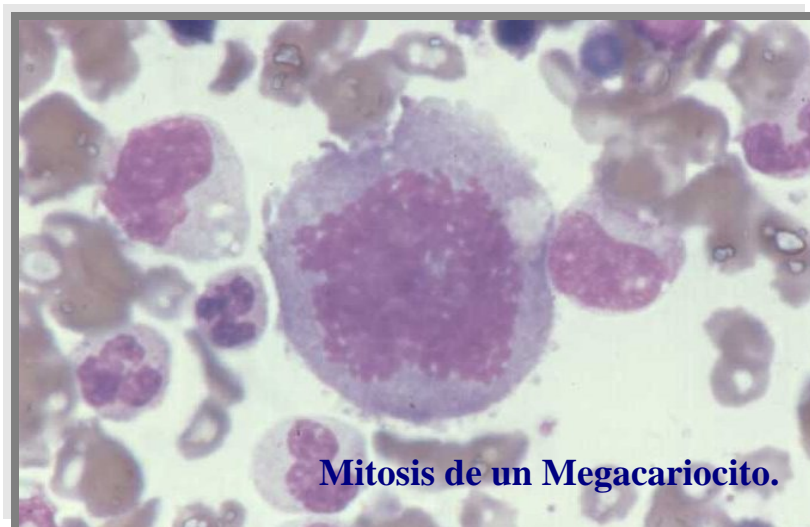
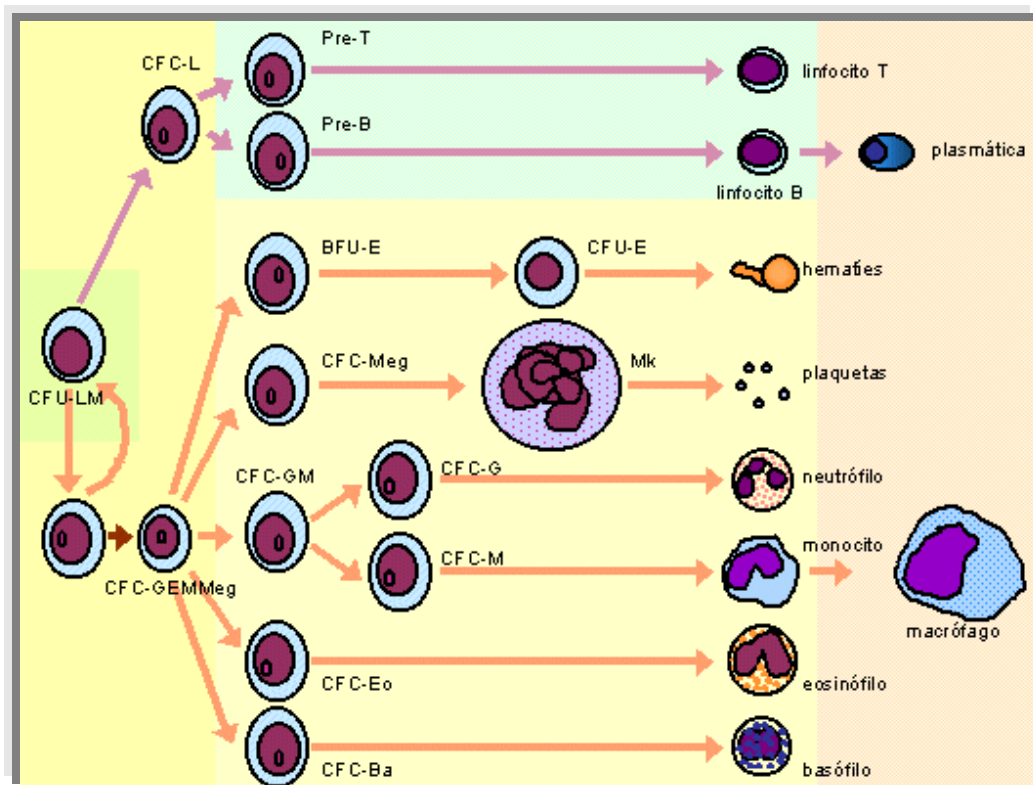
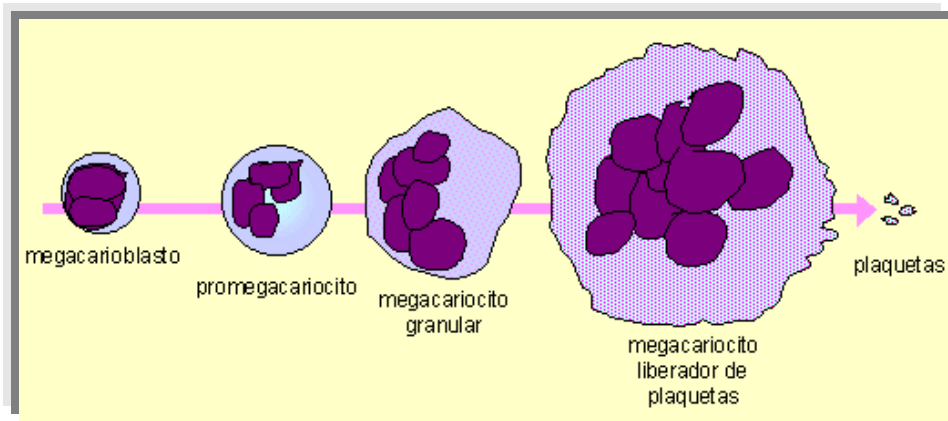
Y si existe Leucocitosis, Trombocitosis con Plaquetas Grandes y Abigarradas, así como Mieloblastos circulantes hay que sospechar que existe un Proceso Mieloproliferativo y no una Forma Secundaria de Mielofibrosis [ver anterior Tabla].



Extracción de Médula Ósea. Sangre Medular y Grumos de Médula Ósea.

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/tecnica/extrmo.htm>

Habitualmente, no se obtiene Médula Ósea por Aspiración debido al Aumento de la Reticulina Medular, pero la Biopsia de la Médula Ósea descubre la Hiper celularidad Medular con Hiperplasia de las Tres líneas Celulares y especialmente Megacariocitos Aumentados, pero sin las típicas alteraciones morfológicas que distinguen a la Mielofibrosis Idiopática de los Otros Procesos Mieloproliferativos Crónicos.



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/mo/index.htm>

La Esplenomegalia debida a Hematopoyesis Extramedular puede ser lo suficientemente masiva para provocar Hipertensión Portal y la formación de Varices.

En algunos Pacientes, el Cuadro Clínico está dominado por la Hematopoyesis Extramedular Exuberante.

Un hallazgo curioso de la Mielofibrosis Idiopática es la aparición de Alteraciones Inmunitarias, como la presencia de Inmunocomplejos, Anticuerpos Antinucleares, Factor Reumatoide o Positividad de la Prueba de Coombs.

Se ignora si esto corresponde a una Reacción de Huésped frente al proceso morbosos o si interviene en la patogenia del mismo.

Los Análisis Citogenéticos de la Sangre y de la Médula Ósea sirven para excluir la LMC y para establecer el Pronóstico, porque el hallazgo de alteraciones complejas en el cariotipo de la Mielofibrosis Idiopática implica mal pronóstico.

d. Complicaciones.

La Mielofibrosis Idiopática es un Proceso Crónico con una Supervivencia Media de sólo 5 años [límites de 1 a 15 años], es decir, mucho menor que el de la Policitemia Vera o la Trombocitosis Esencial.

La evolución espontánea de la Mielofibrosis Idiopática es inexorable hacia una Insuficiencia Medular, con Anemia que exige Transfusiones Repetidas y unas Organomegalias crecientes.

Existe cierta predisposición hacia las Infecciones de los Tejidos Profundos, especialmente del Pulmón.

Igual que en la LMC, la Mielofibrosis Idiopática puede pasar desde la fase crónica a otra fase acelerada que se acompaña de síntomas generales y de Insuficiencia Progresiva de la Médula Ósea.

Alrededor del 10% de los Pacientes presenta una forma agresiva de Leucemia Aguda, cuyo Tratamiento suele ser Ineficaz.

Son factores importantes para el Pronóstico de la Forma Acelerada de la Enfermedad, la Anemia, la Trombopenia, la Edad, presencia de Anomalías Citogenéticas Complejas y la existencia de Síntomas Generales como Fiebre, Sudores Nocturnos o Adelgazamiento.

Cualquier Anormalidad Citogenética No Aleatoria se asocia a una Duración Abreviada de la Vida, y la aparición de Muchas Alteraciones Citogenéticas es un signo muy claro de la Aceleración de la Enfermedad.

e. Tratamiento.

La Mielofibrosis Idiopática no tiene Tratamiento Específico.

La Anemia puede Agravarse si existe un Déficit de Ácido Fólico o de Hierro y, en casos excepcionales ha sido eficaz el Tratamiento con Piridoxina.

Sin embargo, es más frecuente la Anemia debida a Eritropoyesis Ineficaz No Compensada por la Hematopoyesis Extramedular Hepatoesplénica.

La eficacia de los Andrógenos y de la Eritropoyetina no son constantes.

La Eritropoyetina puede Empeorar la Esplenomegalia.

Estudiando el Secuestro Esplénico de los Hematíes se puede confirmar la presencia de Hiperesplenismo, en cuyo caso está indicada la Esplenectomía.

Esta intervención también puede ser necesaria si la Esplenomegalia deteriora la alimentación del Paciente, y debe realizarse antes de que se consolide la caquexia.

En estos casos no debe temerse que la Esplenectomía produzca una Trombocitosis de Rebote, una Pérdida de la Capacidad Hematopoyética o una Hepatomegalia Compensadora.

Sin embargo, por razones no bien conocidas, la Esplenectomía Aumenta el Riesgo de Transformación Blástica.

El Alopurinol puede evitar la Hiperuricemia excesiva, y se ha comprobado que la Hidroxicarbamida permite mantener a raya las Organomegalias.

No se conoce bien el papel del Interferón, y sus efectos secundarios son más acusados en las personas de edad afectadas por este proceso, pero se han observado casos de retroceso de la Mielofibrosis.

Los Glucocorticoides se han empleado para dominar las Complicaciones Autoinmunitarias.

En los Pacientes jóvenes debe indicarse el Transplante Alogénico de Médula Ósea.

III. Trombocitosis Esencial.

La **Trombocitosis Esencial** [también llamada: ***Trombocitemia Esencial, Trombocitosis Idiopática, Trombocitosis Primaria, Trombocitemia Hemorrágica***] es una Enfermedad Clonal de Etiología Desconocida que afecta a una Célula Progenitora Hematopoyética Pluripotencial y que se Manifiesta Clínicamente por la Formación Excesiva de Plaquetas sin causa conocida.

La Trombocitosis Esencial es un proceso poco frecuente, pero se desconoce su frecuencia exacta.

No existen Marcadores Clonales que Distingan este Proceso de las Trombocitosis Reactivas No Clonales y mucho más frecuentes.

Causas de Trombocitosis.

Anemia Ferropénica	Mielofibrosis Idiopática
Hipoesplenismo	Trombocitosis Esencial
Postesplenectomía	Leucemia Mieloide Crónica
Neoplasias Malignas	Anemia Sideroblástica Idiopática
Procesos del Colágeno vascular	Mielodisplasias [<u>Síndrome 5q-</u>]
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Después de Intervenciones Quirúrgicas

Infecciones	De Rebote [Abandono del Consumo de Alcohol, Corrección del Déficit de Vitamina B12 o de Folato]
Hemólisis	
Hemorragias	
Policitemia Vera	

Es poco frecuente que una Trombocitosis se Diagnostique por la Clínica, ya que las personas afectadas suelen estar Asintomáticas.

Por eso, la Trombocitosis Esencial fue considerada al principio como una enfermedad propia de los Ancianos y cuya considerable Morbilidad se debía a las Hemorragias y las Trombosis que producía.

Sin embargo, desde que se producen Recuentos de Plaquetas Sistemáticos a un mayor número de personas cada vez, se sabe que la Trombocitosis Esencial puede aparecer en los adultos de cualquier edad, y que muchas veces cursa sin síntomas ni trastornos de la Hemostasia.

Hay un Predominio Inexplicable de este proceso en las Mujeres, frente a las Formas Reactivas de Trombocitosis donde no hay sesgo de sexos.

Como no existe ningún Marcador Clonal de este proceso, se han propuesto algunos Criterios Clínicos para distinguir a la Trombocitosis Esencial de Otros Procesos Mieloproliferativos Crónicos que pueden cursar con Trombocitosis, pero cuyo Pronóstico y tratamiento son distintos.

Criterios Propuestos para el Diagnóstico Clínico de la Trombocitosis Esencial.

Recuento de Plaquetas $\geq 500\ 000 / \mu\text{L}$
Ausencia de causas Conocidas de una Trombocitosis Reactiva [ver cuadro anterior]
Ausencia del Cromosoma Filadelfia y del Reordenamiento Genético bcr-abl
Masa Eritrocitaria Normal

Presencia de Hierro en la Médula Ósea
Ausencia de Mielofibrosis
Ausencia de Mielodisplasia por la Clínica y los Análisis Citogenéticos
Esplenomegalia

Estos Criterios No Confirman la Clonalidad; por lo tanto, sólo son realmente útiles para Diagnosticar ciertos procesos, como la LMC, la Policitemia Vera o las Mielodisplasias que pueden estar enmascaradas y manifestarse como una Trombocitosis Esencial.

Además, al igual que en la Eritrocitosis "Primaria", hay Formas Benignas y No Clonales de Trombocitosis (como la Sobreproducción Hereditaria de Trombopoyetina) que no se diagnostican mucho porque no existen actualmente recursos diagnósticos para hacerlo.

a. Etiología.

La Megacariocitopoyesis y la Producción de Plaquetas dependen de la Trombopoyetina y de su Receptor, el Mpl.

Serie Plaquetaria.

Atlas de Citología Hematológica.

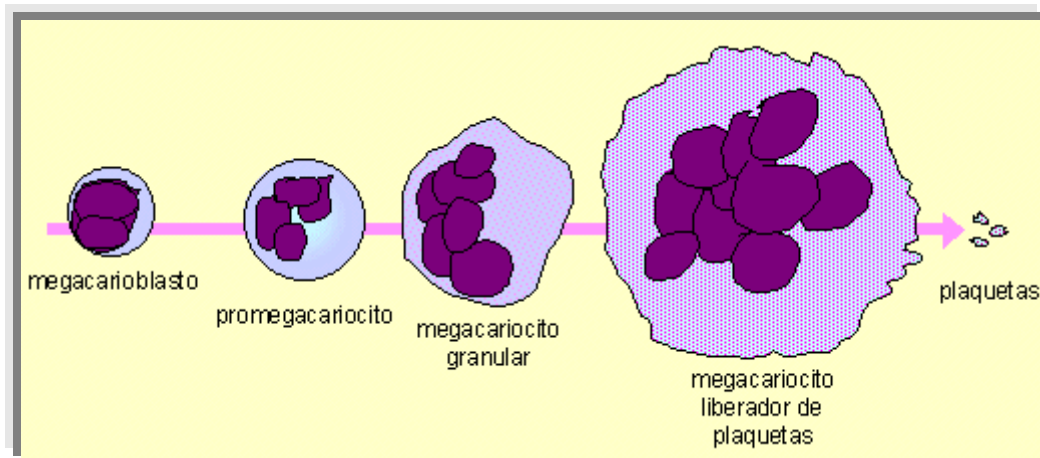
Medicina i Cirurgia de les Malalties de la Sang. Departament de Medicina. Universitat de Lleida. Espanya.

Medicina y Cirugía de las Enfermedades de la Sangre. Departamento de Medicina. Universidad de Lérida. España.

<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/ppal.htm>

En la Médula Ósea podemos encontrar diversos Elementos Celulares pertenecientes a la Serie Plaquetaria, desde el Promegacarioblasto hasta el Megacariocito Tromboformador.

En el siguiente Esquema se muestran las Características Morfológicas de las Células que forman parte de la Línea Megacariocítica.



● El Promegacarioblasto, célula precursora del Megacarioblasto, no tiene identificación morfológica. Se trata de un Elemento Mononucleado de aspecto, muchas veces Pseudolinfoide, que precisa para su filiación certera, de la Reacción de Peroxidasa Plaquetar a nivel estructural o de Anticuerpos Monoclonales Específicos de esta línea mieloide, como el CD 41.

● El Megacarioblasto es una célula de observación infrecuente en la Médula Ósea. Es el elemento de menor tamaño de esta serie, de 6-24 μm . El núcleo es único, grande, ovalado o bilobulado, con cromatina laxa y numerosos nucleolos. El citoplasma es intensamente basófilo, agranular, sin vestigios de granulogénesis y puede presentar algunas prolongaciones a modo de pseudópodos muy característicos.

● El Promegacariocito inicia ya la granulogénesis en distintas áreas de su citoplasma. Su tamaño oscila entre 30 y 50 μm . Es una célula fácilmente identificable en la Médula Ósea por su gran tamaño y por el aspecto característico de su citoplasma, que posee bordes mal limitados y emite numerosas prolongaciones. El núcleo es multilobulado, con cromatina densa y sin nucleolos. En el citoplasma persiste una tonalidad basófila, cubierta zonalmente por numerosas granulaciones azurófilas.

● El Megacariocito posee como características más destacables su gran tamaño [80 o más μm] y su elevada ploidía. Se distinguen dos tipos de megacariocitos: el Megacariocito Granular y el Maduro. El Granular tiene un núcleo multilobulado, de citoplasma de tonalidad rosada y es de gran tamaño, de 16-56 μm . Presentan membranas de demarcación distribuidas de forma asimétrica y gran número de gránulos. Los Maduros, liberadores de plaquetas, poseen un extenso citoplasma que ha perdido todo resto de basofilia y está cubierto totalmente por granulación azurófila. El núcleo, también multilobulado o segmentado, posee una cromatina condensada sin nucleolos. Los Gránulos Azurófilos se disponen especialmente en la periferia en cúmulos de 10 a 12 unidades rodeados por una zona hialina citoplasmática correspondiente a las membranas de demarcación, claramente visibles a nivel estructural y que irán delimitando las futuras plaquetas. La ruptura y desprendimiento de los fragmentos citoplasmáticos delimitados por las membranas de demarcación dará origen a los trombocitos. Los megacariocitos

contienen gran cantidad de material PAS positivo en su citoplasma, así como Fosfatasa Ácida y Esterasas Inespecíficas.

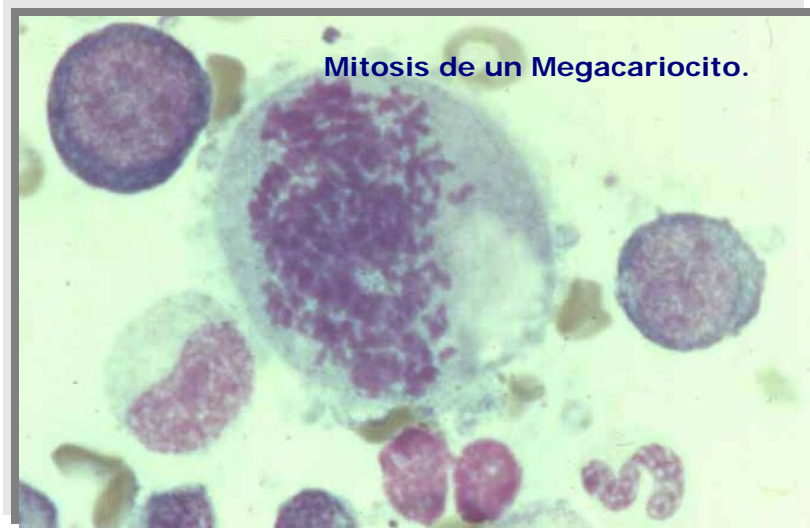
● **Las Plaquetas**, desprendidas del citoplasma de los Megacariocitos adultos, pasan a la Sangre Periférica donde ejercen sus funciones en los mecanismos de coagulación. Los Trombocitos son elementos formes, de la Sangre, de menor tamaño [de 2 a 3 μm] y están desprovistos de núcleo, por lo que no se trata de verdaderas células, sino de fragmentos celulares. En los Frotis se observan con frecuencia en aglomerados, debido a su gran capacidad de agregación. Su forma fisiológica es Discoide, aspecto que se modifica con facilidad por las maniobras de extensión o centrifugación, adquiriendo un aspecto redondeado y emitiendo finas prolongaciones. En las plaquetas se distinguen a nivel óptico y debido a la tendencia de agrupación de sus organelas, dos Zonas claramente delimitadas: una Central, donde se disponen las granulaciones azurófilas y otras subestructuras, denominada cromómero, y otra Zona Periférica, hialina, incolora, denominada hialómero. Dado el pequeño tamaño de las Plaquetas se comprende fácilmente que la información que podamos obtener de su consideración morfológica óptica sea muy precaria. Los gránulos específicos de las Plaquetas son los gránulos en ojo de buey, de identificación exclusiva ultraestructural, también denominados gránulos alfa y que contiene tres tipos de proteínas: a/ Factor Plaquetario 4, Factor Plaquetario de Crecimiento de Fibroblastos; b/ Fibrinógeno, Factor V y Factor VIII/ Von Willebran y c/ Otras Proteínas como la Trombospondina, Fibronectina, Albúmina, Alfa-1-Antitripsina, Alfa-2-Macroglobulina. Un segundo tipo de gránulos, de identificación asimismo submicroscópica, lo constituyen los Cuerpos Densos que contienen Calcio, Serotonina, ADP y ATP. Los Trombocitos contienen gran cantidad de enzimas de localización Lisosómica, tales como la Fosfatasa Ácida, Beta-Glucuronidasa, Arilsulfatasa y N-Acetil-Beta-Glucosaminidasa. Su cuantía en Glucógeno es también elevada. Los Trombocitos permanecen en la Sangre Periférica durante 8-12 días, después de los cuales se Destruyen en el Bazo por el Sistema Mononuclear Fagocítico. La identificación de los elementos Megacariocíticos maduros o semimaduros es muy sencilla por simples criterios morfológicos; sin embargo; los precursores Megacariocíticos [Promegacarioblastos] precisan de la Reacción de la Peroxidasa Plaquetar a nivel ultraestructural y de la Detección de Glicoproteínas de superficie mediante los Anticuerpos Monoclonales CD 41, CD 42 o de Anticuerpos Dirigidos contra el Factor VIII o Plaquetar 4. En la mayoría de los casos el primer marcador que aparece es la Peroxidasa Plaquetar que se anticipa a la presentación de las membranas de demarcación o los gránulos en ojo de buey, orgánulos sólo detectables a nivel ultraestructural. A ésta, le sigue la Glicoproteína IIIa [CD 61], la IIb/IIIa [CD 41] y la Ib [CD 42]. Todos estos Marcadores persisten a lo largo del eje madurativo Megacariocítico.

Igual que sucede con los Progenitores Precoces Eritroides y Mieloides, los Progenitores Precoces de los Megacariocitos necesitan Interleucina 3 [IL-3] y el Factor de Crecimiento de las Células Madre para proliferar al máximo.

Su desarrollo ulterior está favorecido por la IL-6 y la IL-11.

Sin embargo, la maduración y la diferenciación de los Megacariocitos requiere la presencia de Trombopoyetina.

Los Megacariocitos son los únicos Progenitores que se multiplican por Endomitosis, y no por Mitosis de su Genoma.



<http://www.udl.es/dept/medicina/citoweb/hemato/mo/index.htm>

Si falta la Trombopoyetina, se Deteriora la Multiplicación Endomitótica de los Megacariocitos y, por extensión, el desarrollo del citoplasma necesario para la formación de las Plaquetas.

La Trombopoyetina se produce en el Hígado y el Riñón [como la Eritropoyetina], y existe una Correlación Inversa entre las Cifras de Plaquetas y la Actividad Trombopoyética del Plasma.

Los Niveles de Trombopoyetina están parcialmente regulados, como los de la Eritropoyetina, por la magnitud de la Reserva de sus Células Progenitoras.

A diferencia de la Eritropoyetina, pero lo mismo que los Factores Estimulantes de las Colonias de Granulocitos y de Granulocitos Macrófagos que actúan sobre sus Homólogos Mieloides, la Trombopoyetina no sólo estimula la proliferación de sus Células Diana sino que también aumenta la reactividad de su producto final: las Plaquetas.

A parte de su papel en la Trombopoyesis, la Trombopoyetina Aumenta la Supervivencia de las Células Madre Hematopoyéticas Pluripotenciales.

El Carácter Clonal de la Trombocitosis Esencial se ha confirmado utilizando las Isoenzimas de la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en los Pacientes Homocigotos para este Gen, usando los polimorfismos del ADN ligados al Cromosoma X y detectando las Alteraciones Citogenéticas No Aleatorias, pero Variables.

La Célula Progenitora Hematopoyética Pluripotencial que se altera en este proceso puede variar: en algunos Pacientes, los Linfocitos contienen el mismo Marcador Clonal que los Megacariocitos, los Eritrocitos y las Células Mieloides, mientras que en otros no están afectados los Linfocitos.

En la Policitemia Vera se han observado hechos parecidos.

Además, se han descrito varias familias en las que la Trombocitosis Esencial era Hereditaria, en un caso con Carácter Autosómico Dominante.

En otra familia, además de la Trombocitosis Esencial, se encontraron casos individuales de Mielofibrosis Idiopática y de Policitemia Vera.

b. Manifestaciones Clínicas.

Muchas veces, la Trombocitosis Esencial se Diagnostica Casualmente por el Cuadro Clínico, al realizar un Recuento de Plaquetas en el curso del Estudio Sistemático de un Paciente.

En ocasiones, si se conocen las Cifras de Plaquetas que el Paciente tenía con anterioridad, se descubrirá que ya estaban Elevadas y que este dato pasó desapercibido.

No existen signos ni síntomas específicos de la Trombocitosis, pero los Pacientes tienen tendencia a las Hemorragias y a los Episodios de Trombosis, con Fácil Sangrado, provocados por los Roces en el primer caso, y por Oclusiones de la Microcirculación en el segundo, y que se manifiestan por Eritromelalgia, Jaquecas o Accidentes Isquémicos Transitorios.

La Exploración Física suele ser anodina salvo el hallazgo de una ligera Esplenomegalia.

La Esplenomegalia Masiva es más característica de Otros Procesos Mieloproliferativos, sobre todo de la Policitemia Vera o de la Mielofibrosis Idiopática.

Pocas veces existe Anemia.

Es más frecuente una ligera Leucocitosis Neutrófila.

Lo más destacado del Frotis Sanguíneo es Elevado Número de Plaquetas y el Gran Tamaño de alguna de ellas.

La Puntuación de la Fosfatasa Alcalina Leucocitaria puede ser Normal o Alta.

La **Gran Masa de Plaquetas Circulantes puede Impedir la Determinación exacta del Potasio Sérico** debido a la Liberación del Potasio que contienen las Plaquetas durante la Coagulación de la sangre.

La Hiperpotasemia es por tanto un Artefacto de Laboratorio [Falsa Hiperpotasemia] y no se acompaña de Alteraciones Electrocardiográficas [Fibrilación].

De igual modo las Determinaciones de Oxígeno Arterial pueden ser Inexactas, salvo si la Sangre se recoge en Hielo.

Los Tiempos de Protrombina [TP] y Parcial de Tromboplastina [APTT] son Normales, pero puede haber alteraciones de la Función Plaquetaria en este proceso, y no hay ninguna prueba funcional de las Plaquetas que sirva para diagnosticar la posible aparición de Hemorragias o de Trombosis de importancia clínica.

El Elevado número de Plaquetas puede dejar oculto el material obtenido por Aspiración de la Médula Ósea, pero la Biopsia Medular suele revelar Hiperplasia e Hipertrofia de los Megacariocitos, así como un Incremento Global de la Celularidad Medular.

También puede estar Aumentada la Reticulina de la Médula Ósea, pero si es intensa, debe pensarse en otro proceso.

La Ausencia de Hierro Tingible carece de explicación, porque el Déficit Aislado de Hierro puede producir Trombocitosis

y la Falta de Hierro en la Médula Ósea es un dato propio de la Policitemia Vera.

Aunque se han detectado Alteraciones Citogenéticas No Aleatorias en la Trombocitosis Esencial, ninguna de esas anomalías es un hallazgo constante de este proceso ni afecta tampoco a los Cromosomas 1 y 3, donde se encuentran localizados los Genes de la Trombopoyetina y de su Receptor Mpl.

c. Diagnóstico.

Se observa Trombocitosis en varios Procesos [ver Tabla: Causas de Trombocitosis] en los que la Producción de Citocinas se encuentra Aumentada.

Por eso, cuando se encuentra una Cifra Elevada de Plaquetas, el primer deber es averiguar si depende de otro proceso.

Es Indispensable un Estudio Citogenético para saber si la Trombocitosis se debe a una LMC o a un Proceso Mielodisplásico, como el Síndrome 5q-.

Como puede haber una Translocación bcr-abl sin que exista Cromosoma Filadelfia, en todos los Pacientes con Trombocitosis y un Estudio Citogenético Normal, debe realizarse un Análisis con la Reacción en Cadena de la Polimerasa [PCR ó RCP] para Detectar la Expresión del bcr-abl.

La Anemia y los Sideroblastos en Anillo no son datos propios de la Trombocitosis Esencial, sino de la Anemia Rebelde Sideroblástica Idiopática, en la que también puede haber Trombocitosis.

Cuando hay Esplenomegalia Masiva debe sospecharse un Proceso Mieloproliferativo, en cuyo caso es imprescindible Determinar la Masa Eritrocitaria porque una Esplenomegalia Importante puede Encubrir la Presencia de Eritrocitosis.

Lo que aparentemente es una Trombocitosis Esencial puede evolucionar hacia una Policitemia Vera, descubriéndose entonces la verdadera naturaleza del Proceso Mieloproliferativo Subyacente.

d. Complicaciones.

Quizá no haya otro Proceso en la Práctica Clínica que haya Provocado Más Actuaciones Médicas Inadecuadas por parte de un médico perspicaz por lo demás, que la Trombocitosis, especialmente si el Recuento de Plaquetas es Mayor de 1.000.000/ μ L.

Generalmente se supone que una Cifra Elevada de Plaquetas tiene que Producir Éstasis Vascular y Trombosis; sin embargo, ningún Estudio Clínico Comparativo ha podido establecer jamás estas asociaciones.

Al contrario, los Recuentos muy Elevados de Plaquetas se Asocian principalmente a Hemorragias, mientras que las Cifras < 1.000.000/ μ L se acompañan con frecuencia de Trombosis.

Esto no quiere decir que un Recuento Elevado de Plaquetas no pueda causar síntomas en un Paciente con Trombocitosis Esencial, sino que la Atención hay que Dirigirla al Paciente y No a la Cifra de Plaquetas.

Por ejemplo, uno de los Problemas Neurológicos más llamativos de la Trombocitosis Esencial es el relacionado con las Jaquecas que, sin embargo, sólo mejoran cuando se consigue disminuir el Número de Plaquetas.

Otros síntomas, como los dependientes de la Eritromelalgia, sólo responden a los Inhibidores de la Ciclooxygenasa, como el Ácido Acetilsalicílico, sin que sea necesario Reducir el Número de Plaquetas.

Y otros, incluso, pueden depender de la Acción Conjunta de un Sistema Vascular Aterosclerótico y de una Cifra Elevada de Plaquetas, o bien no tener ni siquiera relación alguna con las Plaquetas, cualquiera que sea su Número [Recuento].

Se han logrado avances que permiten distinguir la Trombocitosis Esencial de la Policitemia Vera y que ayudan a precisar las nuevas causas de la Hipercoagulabilidad [como el Factor V de Leiden], lo cual ha dejado casi obsoleta la Bibliografía Antigua sobre la Trombocitosis.

e. Tratamiento.

El hallazgo de un Recuento de Plaquetas Elevado en un Paciente sin Síntomas no exige ningún Tratamiento y, antes de aplicar cualquier medida terapéutica a un Paciente con Trombocitosis, hay que intentar aclarar si los síntomas se deben o no al Elevado Número de Plaquetas.

Nunca se ha probado la eficacia de la Plasmaféresis y de la Quimioterapia Citotóxica y, por tanto, no pueden recomendarse.

Además, los Pacientes con Trombocitosis Esencial que se tratan con Hidroxicarbamida, P₃₂ o Alquilantes quedan expuestos al riesgo de aparición de una Leucemia Aguda, sin que exista prueba alguna sobre las ventajas de esos Tratamientos.

Si se considera necesario Disminuir la Cifra de Plaquetas porque los Salicilatos resultan ineficaces para combatir los Síntomas Neurológicos, las Plaquetas pueden Descender utilizando INF α o Anagrelida [un Derivado de la Quinazolina], pero ninguno de ellos tiene una eficacia constante ni carece tampoco de efectos secundarios importantes.

Las Hemorragias asociadas a la Trombocitosis mejoran con el Ácido Epsilon-Aminocaproico, que puede administrarse profilácticamente antes y después de una intervención de cirugía programada.

A medida que se obtiene más experiencia clínica, es evidente que la Trombocitosis Esencial es un Proceso Más Benigno de lo que anteriormente se pensaba, y que es más probable que la evolución hacia una Leucemia Aguda sea una consecuencia de los tratamientos anteriores que una complicación de la propia enfermedad.

Cuando el médico debe tratar a un Paciente con Trombocitosis, su primera obligación es la de no hacer daño. Es tan importante saber "lo que hay que hacer" como "lo que nunca se debe hacer".



Consultas y Sugerencias:

jisolerdi@telefonica.net: J. I. A. Soler Díaz.

jorge@uritolab.com: Jorge Martínez de la Cámara y Salmerón.

[Volver al Inicio del Capítulo VII.](#)

Fin.