

# REVISTA CUBANA DE MEDICINA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia de segunda clase en la Administración de Correos de la Habana;

VOLUMEN 6 - No. 4

AGOSTO 31, 1967

CIRCULACION: 3,000 EJEMPLARES

LA HABANA

Rev. Cuh. Med. 6: 385-399, Jul.-Ago. 1967

## *Síndrome mieloproliferativo*

*Su aspecto doctrinal. Sus características clínicas y hematológicas.*

### *Presentación de casos*

Por los Dres.:

MARIO RODRÍGUEZ O'HALLORANS(\*\*) Y MANUEL P. PÉREZ CABALLERO(\*\*\*)

El concepto de *enfermedad mieloproliferativa* incluye una serie de hemopatías cuyo común denominador es una proliferación exagerada de la médula ósea. Esta afecta a los distintos sistemas medulares en grado variable, que ha de ser predominante (en ulterior fase evolutiva de dicha mieloproliferación) para determinado sistema, ya el eritropoyético, el leucopoyético o el megacariopoyético; integrándose así, ya en esta etapa posterior, los cuadros clínicos y hematológicos de las referidas entidades inieloproliferativas.

El establecimiento de esta concepción tuvo su apoyo en la observación de una serie de hechos, de los que consideramos de mayor importancia los siguientes:

1. En 1904 *Turk* observó la asociación frecuente de leucocitosis granulocítica al cuadro ya conocido de la Policitemia Vera eos sus grandes cifras de glóbulos rojos, descrita ya inicialmente por *Vaquez* y complementada en su descripción por *Osler* en 1903. Posteriormente se describe el incremento frecuente de los megacariocitos (*Huchison y Miller*, 1906), en la médula ósea de estos enfermos y finalmente *Di Guglielmo*, en 1922, señala la tromboci-

tosis que suele ser común en ellos. Desde entonces se considera a la Policitemia Vera como una entidad hematológica con proliferación de los tres sistemas medulares, aunque con predominancia del sistema eritropoyético.

2. Las observaciones posteriores demostraron como muchos pacientes con Policitemia Vera desarrollaban después, con el tiempo, y de una manera progresiva y gradual, un cuadro de anemia con marcada poiquilocitosis, presentando un estado leucoeritroblastémico cada vez más marcado. En el orden clínico puede dominar entonces una hepato-esplenomegalia por metaplasia mieloide en estos órganos, siendo ya la médula en estos momentos cada vez más mieioesclerótica. Se ha desarrollado así el cuadro descrito por *Vaughan y Harrison* (1939) con el nombre de anemia leucoeritroblastósica con mieioesclerosis y por *Jackson, Parker y Lemon* (1940) como metaplasia agnógénica con mielofibrosis, por el intenso desarrollo de focos extramedulares de hematopoyesis. A veces puede predominar en la metaplasia mieloide la proliferación megacariocítica, perfilándose en la clínica cuadros hematológicos complejos que se corresponden con los descritos por *Fanrey Cruizat* (1934) como mielosis aleucémica megacariocítica. Otras veces a partir de una Policitemia Vera inicial, se desarrolla lentamente el cuadro de una leucosis mieloide crónica, sin haber pasado por la fase mielofibrótica. En fin, estos procesos pueden evolucionar brotando una leucosis aguda terminal, bien desde la fase previa anémicoleucémica o a partir ya de la leucosis crónica perfectamente establecida. Es decir, que la Policitemia Vera, considerada expresión de la proliferación de los tres sistemas medulares, pero con predominancia del eritropoyético, puede evolucionar en determinado momento

hacia una metaplasia mieloide con mielofibrosis, hacia una hipermegacariocitosis, o hacia un cuadro de leucosis mieloide crónica o aguda.

3. El estudio más profundo de las *eritremias*, descritas en 1923 por *Di Guglielmo* como hiperproliferación de la serie roja, completamente independiente de la Policitemia Vera, ya que en las eritremias no existe hipervolemia ni aumento de hematíes en periferia sino todo lo contrario, anemia marcada (aunque se produce proeritroblastosis y eritroblastosis intensas en la médula, el carácter anaplástico de estos eritroblastos les impide madurar hacia hematíes adictos normales), demostró que sistemáticamente las eritremias evolucionan en una fase ulterior hacia cuadros de eritroleucemias, es decir, proliferación simultánea de las series roja y blanca, para terminar posteriormente con un cuadro bien definido de leucosis mieloblástica aguda. Esta secuencia de procesos en forma inexorable, caracteriza definitivamente al síndrome de *Di Guglielmo*, entidad mieloproliferativa cuyo polifasismo evolutivo ha sido reiteradamente confirmado en la clínica hematológica.

4. Observaciones más recientes han comprobado la transformación frecuente de una leucemia mieloide crónica en una mielofibrosis, o a la inversa, la conversión de una mielofibrosis en una leucosis mieloide crónica. Igualmente se ha confirmado la evolución de una leucosis mieloide crónica hacia una mielosis hipermegacariocítica, etc.

5. Finalmente, la transformación de una mieioesclerosis con metaplasia mieloide en una Policitemia Vera y de una leucosis mieloide crónica también en Policitemia Vera, ha sido reportada en forma precisa y detallada por *Harry hopas*

y Aaron M. Josephson (Chicago, 1964).

Todos estos hechos y muchos más similares sugieren, como expusimos anteriormente, la existencia de un común origen etiopatogénico de estas diversas enfermedades hemáticas. Es indiscutible que el denominador común de todas ellas es la *proliferación celular*, que alcanza mayor o menor carácter de malignidad en unas y otras y constituye, el lazo de unión, que permite agruparlas con el término de *enfermedades mieloproliferativas*.

Las enfermedades pues que se incluyen bajo la denominación de síndrome mieloproliferativo, son las siguientes:

1. Policitemia Vera.
2. Mielofibrosis con metaplasia mieloide.
3. Leucemia mieloide crónica.
4. Trombocitemia primaria o leucemia megacariocítica.
5. Síndrome de Di-Guglielino.
6. Leucosis aguda.

Para *Damashek*, el primero que agrupó estas entidades con el término de "*síndrome mieloproliferativo*", éste era debido probablemente a un estímulo multipotencial desconocido, que actuando sobre los elementos de la médula ósea, podía ocasionar la proliferación aislada o independiente de cada uno de ellos, o la proliferación combinada de algunos de los mismos. Este estímulo multipotencial, no sólo sería capaz de ejercer su acción proliferante sobre hematíes, leucocitos y plaquetas, sino también sobre los fibroblastos y osteoblastos, así como sobre los focos hematopoyéticos mieloides extramedulares, explicándose así la interrelación evolutiva de las mencionadas hemopatías, desde la policitemia a la trombocitemia, desde la mielofibrosis a la osteoesclerosis, desde la leucosis mieloide

crónica a la metaplasia mieloide agnógena.

En los primeros tiempos que siguieron al establecimiento de estos conceptos, el propio *Damashek* hubo de preguntarse si este "*factor estimulante multipotencial*" estaba quizás relacionado con las hormonas adreno-córtico-suprarrenales, lo cual tenía cierta lógica al recordar la conocida acción mielo-estimuladora de la ACTH y los hechos observados como producción de metaplasia mieloide en forma consecutiva a la administración de extractos crudos del lóbulo anterior de hipófisis con Testosterona.

Estos conceptos, sin embargo, han evolucionado y hoy tenemos una concepción etiopatogénica más definida del *síndrome mieloproliferativo*. Es necesario recordar, no obstante, que durante una larga época y aun actualmente para algunos hematólogos, se consideró que la hematopoyesis extramedular tenía un carácter compensador secundario a la mielofibrosis, la que a su vez era un efecto *consecutivo a reactivo* frente a la gran hiperplasia medular policitémica. Así, para *Leonaal* y sus seguidores, la metaplasia mieloide es una reacción compensatoria de la mioesclerosis. Pero en contra de esta interpretación se encuentran los casos observados de *esplenomegalia con metaplasia mieloide sin mielofibrosis*, por lo que no puede considerarse a esta metaplasia, como una respuesta al ahogamiento del tejido noble medular por el desarrollo de la fibrosis.

Este último hecho, hace aparecer a la metaplasia mieloide (*Vmighan y Harrison* en 1939 y *Rohr* en 1950 enfatizan el mismo), no indefectiblemente con un carácter reactivo o compensatorio, sino como una situación o desarrollo, en el curso del proceso, equivalente al

que ocupa la hiperplasia hematopoyética.

En 1932 *Klemperer* señala que el común denominador de la médula ósea funcionante y los órganos potencialmente hematopoyéticos de ubicación extramedular (bazo, hígado, ganglios) es el *mesénquima*, tanto en el aspecto celular como en el reticulofibrilar de su estructura. Es presumible que un estímulo dirigido al sistema reticular de la médula ósea pueda simultáneamente producir una respuesta similar en el sistema mesenquimal aletargado, pero con facultades hemoformadoras latentes, de estos órganos extramedulares. El estímulo desconocido actuaría sobre la *célula reticular indiferenciada*, de la que proceden, en su desarrollo ontogénico, no solamente todas las raíces celulares sanguíneas, sino también los fibroblastos y osteoblastos, dando por resultado la hiperplasia global de la médula ósea, de los focos extramedulares hemoformadores y hasta la aparición y desarrollo de la mielofibrosis y la osteoesclerosis, bien aislada y sucesivamente, bien conjuntamente, dependiendo lo uno y lo otro, posiblemente, de la naturaleza e intensidad del estímulo, desarrollándose el cuadro clínico y hematológico que ha de caracterizar clínica y evolutivamente a la afección.

En cuanto a la mielofibrosis, además de ser considerada el producto de diferenciaciones del retículo medular activado por el estímulo común mencionado, puede representar un ciego intento de curación ante una hiperplasia mieloide exagerada y anárquica, ofreciendo así un doble carácter: de proliferación primaria como el resto de los elementos celulares bajo la acción del estímulo, y de reacción secundaria a la activación del retículo.

*Beathe* y *Welhey* sostienen que debido a que toda la línea de células afectadas en

las diferentes enfermedades mieloproliferativas se originan de la primitiva y multipotencial célula mesenquimatosa, un estímulo común puede actuar en diferentes grados, variando de paciente en paciente, sobre los osteoblastos, fibroblastos y células hematopoyéticas de las diferentes series. Lógicamente, de este proceso patológico, con diversas posibilidades morfológicas en las distintas fases evolutivas y en los diversos pacientes, resultarán cuadros clínicos y hematológicos complejos que no corresponden siempre a las formas típicas.

Por otra parte, existen numerosas estadísticas publicadas considerando a la leucosis mieloide, la mielofibrosis y la mieloesclerosis como complicaciones de la terapéutica con P32 (fósforo radioactivo) o con radioterapia, en la Policitemia Vera. Las consideran pues como una complicación clínica producto del tratamiento y no un proceso evolutivo de dicha entidad, e inclusive relatan el hecho de la menor frecuencia de estas complicaciones en la época anterior al P32.

No obstante, *Damashek* y *Jackson* apuntan que la leucemia, como etapa terminal de la Policitemia Vera, alcanza una incidencia del 10% aun cuando no se le haya administrado P32 ni radioterapia a dichos policitémicos.

Los casos reportados por *Lopas* y *Josephson*, a los que ya hicimos referencia anteriormente, confirman la evolutividad y el origen unitario de estas afecciones, y son realmente concluyentes en este aspecto. Una paciente de 68 años que después de realizar un cuadro absolutamente típico de *mielofibrosis*, evolucionó hacia una *Policitemia Vera* con todas las características clínicas y hematológicas de esta entidad. Una joven de 17 años que presentando una *leucosis mieloide crónica*, evoluciona hacia una *Policitemia Vera*. En

*ninguno de los casos se utilizó radioterapia ni fósforo radiactivo antes de operarse las metamorfosis consignadas.*

Son numerosas las observaciones que confirman estos hechos. Así, en el caso de *Block* y *Jacobson*, se observa una progresión de la Policitemia a la mieloesclerosis en un paciente cuyo único tratamiento había sido la venisección.

En el de *Mitus* y sus alumnos el paciente, que sólo fue tratado con Busulfán, mostró estadios sucesivos de leucemia mieloide crónica, policitemia, metaplasia mieloide y leucemia mieloide aguda.

De los diferentes casos con enfermedades mieloproliferativas que hemos tenido en nuestro hospital (Hospital Docente "Gral. Calixto García"), relatamos a posteriori dos de los mismos, uno de los cuales es probatorio también del carácter propiamente evolutivo de estas transformaciones procesales, completamente ajenas al posible influjo de la terapéutica por radioterapia o fósforo radioactivo, ya que en él el cuadro típico de la Policitemia Vera inicia su evolución hacia una leucosis hipermegacariocítica, siendo ya ostensible la extraordinaria trombocitosis en médula y en periferia, sin que hasta ese momento hubiere recibido tratamiento por los procederes mencionados.

Es evidente que la tesis que trata de justificar el polifasismo evolutivo de las enfermedades mieloproliferativas en la acción de la radioterapia, del P32 u otros agentes terapéuticos, debe quedar definitivamente relegada ante tantas evidencias en contrario. En la misma medida aumenta su apoyo y se consolida, avalada por una extensa serie de observaciones muy concretas, la teoría del estímulo desconocido, probablemente neoplásico, o con tendencia a la mul-

tiplicación celular caótica e incontrolada, que obrando sobre las células derivadas del mesénquima primitivo, ocasiona los cuadros mieloproliferativos referidos, cuyas expresiones clínicas y hematológicas se han de caracterizar por su evolutividad y su polifasismo en un mismo paciente.

El motivo por el que la proliferación exagerada se inicia por un tipo u otro de células, tiene que relacionarse con el grado y caracteres del estímulo, con la capacidad reactiva en cada caso de las distintas raíces celulares, con peculiaridades individuales de las diferentes estructuras hemoformadoras que influyen y norman sus respuestas al mencionado estímulo, entre otros factores importantes.

Estos mismos mecanismos han de condicionar la secuencia siempre uniforme, siguiendo un orden determinado en las transformaciones entitativas, que en algunos casos constatamos en estas enfermedades mieloproliferativas, como sucede con el síndrome de *Di-Guglielmo* por ejemplo, cuyos estadios evolutivos siguen inexorablemente las tres etapas ya mencionadas (fase de eritremia, fase de eritroleucemia, fase de leucosis mieloblástica aguda).

En resumen, debemos consignar que en favor de esta concepción unitaria del origen de las enfermedades mieloproliferativas deponen tres hechos fundamentales:

1° El origen común, en las células mesenquimatosas multipotenciales primitivas, de los diversos tipos celulares afectados en todas las entidades mieloproliferativas.

2° La observación frecuente de formas intermedias que son los datos característicos de varias de las entidades clínicas vistas en el mismo paciente.

3º La natural evolución de cualquiera de estas entidades de unas hacia otras, con verdadera metamorfosis de todas sus características clínicas y hematólogicas.

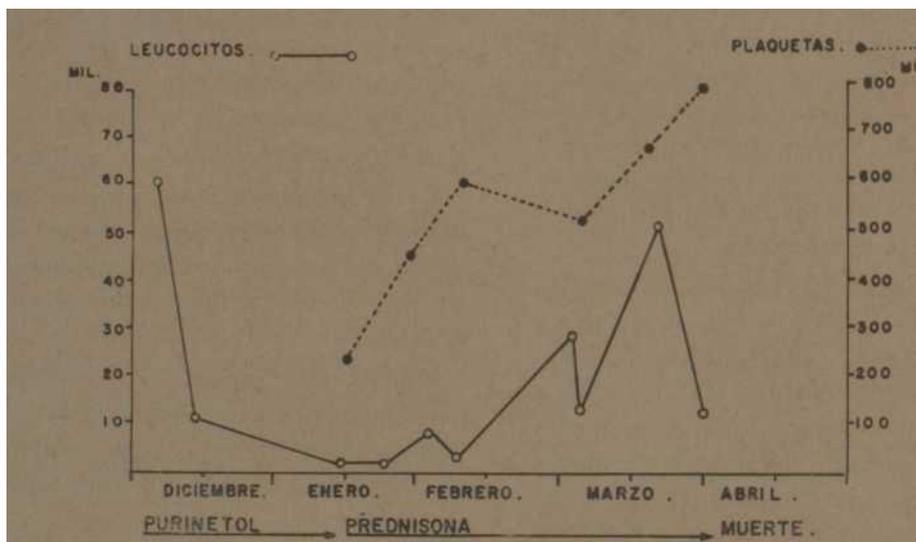
A continuación, relatamos los dos casos de nuestro Servicio a que hemos hecho referencia anteriormente:

RESUMENES DE HISTORIAS CLINICAS CASO No. 1.

E.C.P., 25 años, masculino, mestizo. Ingresó en el Servicio Sala "Yarini", Hospital Docente "Gral. Calixto García", 16 de diciembre de 1963. Falleció: 1º de abril de 1964.

M. I.: Fiebre y disnea. Se le había diagnosticado una leucosis mieloide crónica desde hacía tres años y había recibido tratamiento con Myleran. Rx del bazo y corticosteroides. Ultimamente tomaba Myleran desde hacía varios meses. El examen físico mostró palidez cutáneomucosa. Ascitis, hepatoesplenomegalia.

El primer hemograma reportó anemia de 8.4 gm de hemoglobina y 24 de liematocrito, con 60,000 leucocitos y abundante células blancas maduras en periferia, con 11% de mielocitos. La anemia se mantuvo todo el tiempo de su evolución, llegando a hematocritos mayores de 30% solo con las transfusiones. A los pocos días de ingresado muestra una intensa y progresiva leucopenia que coincidía con cifras normales de plaquetas y más tarde con una intensa trombocitosis. Los primeros intentos de medulograma no lograron obtener elementos medulares, ni aun de la cresta iliaca, interpretándose como una *aplasia medular* por el Myleran. Con el tratamiento esteroideo mejoran las cifras leucocitariag y el tercer intento de punción medular reporta una médula con *interna hiperplasia megacariopoyética y disminución de los sistemas eritro y granulo poyético*. En ese momento la trombocitosis era de más de 600,000 por



Caso No. 1.—JE. C. P. Evolución hematológica: Se observan cifras marcadamente bajas de leucocitos con cifras crecientes de plaquetas que momentos antes de morir alcanzaron 900.000 por mmc. La médula ósea se mostró, con gran hiperplasia del megacariopoyético con disminución del granulo y eritropoyético. Siempre hubo anemia.

ninic. Con la terapéutica el paciente llega hasta 45,000 leucocitos por inmc. pero su estado general es cada vez peor, con infecciones en orofaringe, respiratorias, etc. y fallece con intensa anemia, con 12,000 leucocitos por mmc., con un diferencial donde predominan los mie- loblastos y mielocitos y un 38% de núcleos de megacariocitos en periferia. Días antes la médula se había reportado con los mismos caracteres de la anterior: Hiperplasia intensa megacariocítica y disminución de los otros dos sistemas. La fosfatasa alcalina de los granulocitos fue reportada positiva en un 78%, contrario a lo encontrado en las L.M.C. habitualmente. Antes de morir el conteo de placpietas fue de cerca de 800,000 por mmc.

Los hallazgos necrósicos mostraron una infiltración de casi todos los órganos de la economía por células de la serie mieloide, principalmente mieloblastos, promielocitos, mielocitos y células más diferenciadas. En el bazo además hubo muy abundantes

megacariocitos.

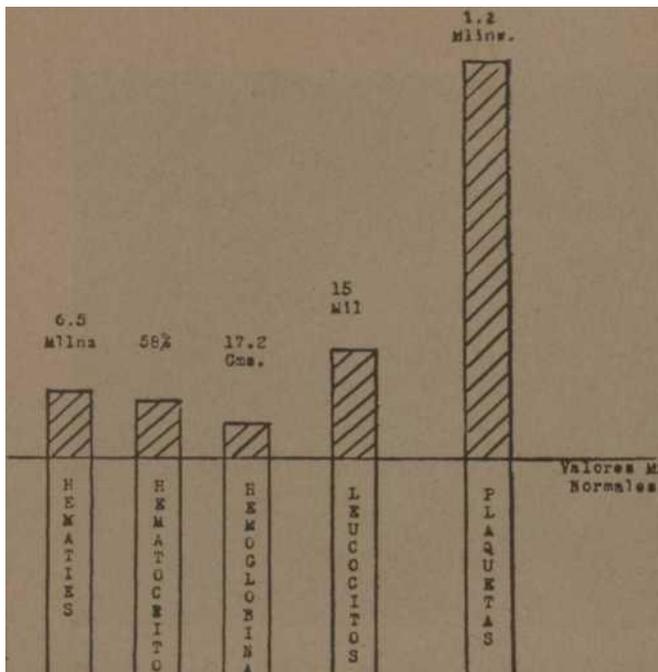
Se interpreta el caso como un paciente portador de un síndrome mieloproliferativo, que comenzando como una leucosis mieloide crónica, desarrolla una leucemia megacariocítica y muere en un cuadro de leucosis aguda con infiltración masiva visceral por células de la serie mieloide.

Caso No. 2.

R.M.D., 56 años, masculino, blanco.

H. C. 87098. Ingresa en el Servicio de la Sala "Yarini", Hospital Docente "Gral. Calixto García", 4 de mayo de 1965. Ultimo egreso: 7 de febrero de 1966.

Este enfermo fue remitido del Hospital Provincial de Santiago de Cuba para completar su estudio y tratamiento. Allí fue atendido por primera vez en el mes de febrero de 1965 por presentar un edema agudo del pulmón, habiénd-

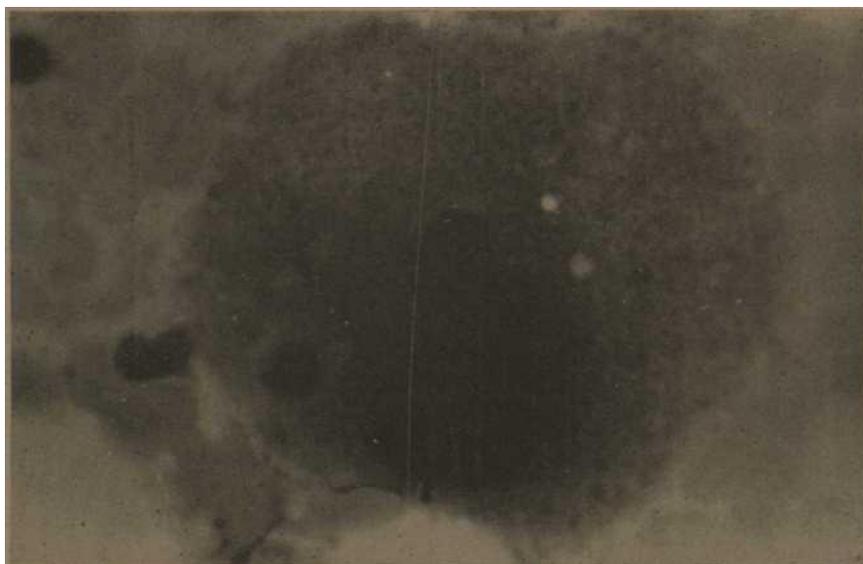


Caso No. 2.—R. M. D. La gráfica muestra los valores promedios hematológicos, durante un año de evolución de este enfermo. Todos muy por encima de lo normal. Principalmente la trombocitemia. Se tomaron como valores máximos normales los siguientes: 5 millones de hematíes, 50% de hematocrito, 15 gm% de hemoglobina, 10 mil leucocitos y 400 mil plaquetas.

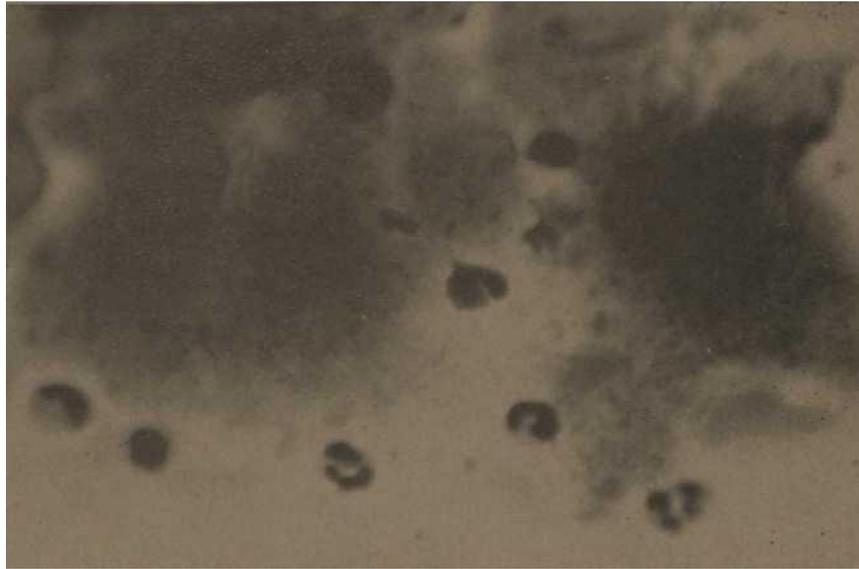
dosele encontrado una poliglobulia de 56 y 61% de hematocrito con cifras de plaquetas superiores a un millón y millón y medio. El primer medulograma reportado en Oriente mostró hiperplasia de los *tres* sistemas medulares. Hasta el momento de su último egreso las cifras de glóbulos rojos se han mantenido en los alrededores de 6 millones por mmc. de sangre, con hematoeritos de 58 y 60%. La trombocitosis ha sido de medio a un millón y medio por mmc. y los leucocitos que todo el tiempo han estado por encima de 10,000 por mmc., a su egreso eran de unos 6,000 por mmc. Los melulcgramas han reportado indistintamente: *Intensa trombocitosis medular* sin otro material para diagnóstico, o bien: *Hiperplasia megacariopoyética con disminución de los otros dos sistemas medulares*. Recibió tratamiento con P32 en dosis de 4 me. y al mes y medio el cuadro hemático y medular no había variado a no

ser la leucocitosis como ya se señaló. La fosfatasa alcalina de los granulocitos fue de 30%. Nunca ha tenido esplenomegalia ni hipertensión arterial. El volumen globular o masa de eritrocitos ha sido de 67 mí. por Kg. de peso a su ingreso en nuestro Servicio y de 64 mí. después de la terapéutica radioactiva, la cual al parecer no ha sido eficaz aún.

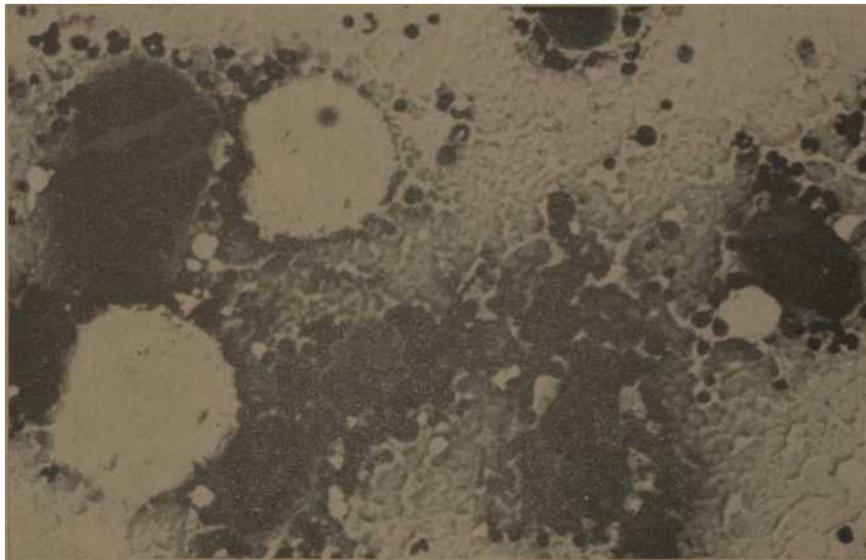
Este paciente ha sido interpretado como portador de un síndrome mieloproliferativo que, aunque con muestras clínicas y hematológicas de una policitemia Vera presenta una médula y periferia dominada por una intensa megacariocitosis y trombocitosis respectivamente, que "amenazan" con evolucionar al enfermo hacia la leucosis megacariocítica, estadio no planteable aún en el momento actual, por la ausencia de anemia y leucopenia que caracterizan a la citada leucosis.



Caso No. 2.—R. M. D. Médula ósea: Intensa trombocitosis medular. No se obtiene Otro material para diagnóstico.



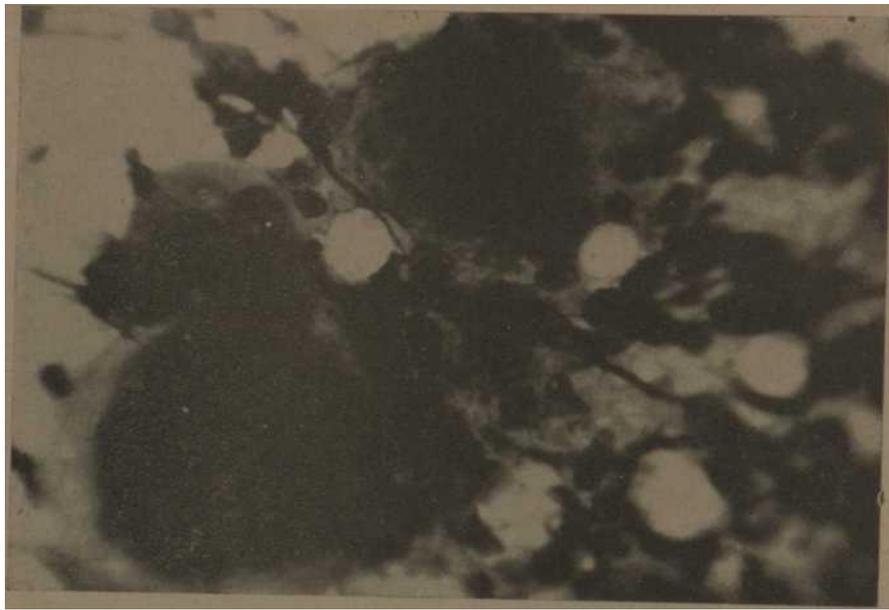
*Caso No. 2.—R. M. D. Las plaquetas en la sangre periférica en algunos momentos de la evolución del enfermo, han alcanzado hasta 1 millón ochocientas mil por mmc. Los ucámulos de trombocitos son notables en las extensiones de sangre.*



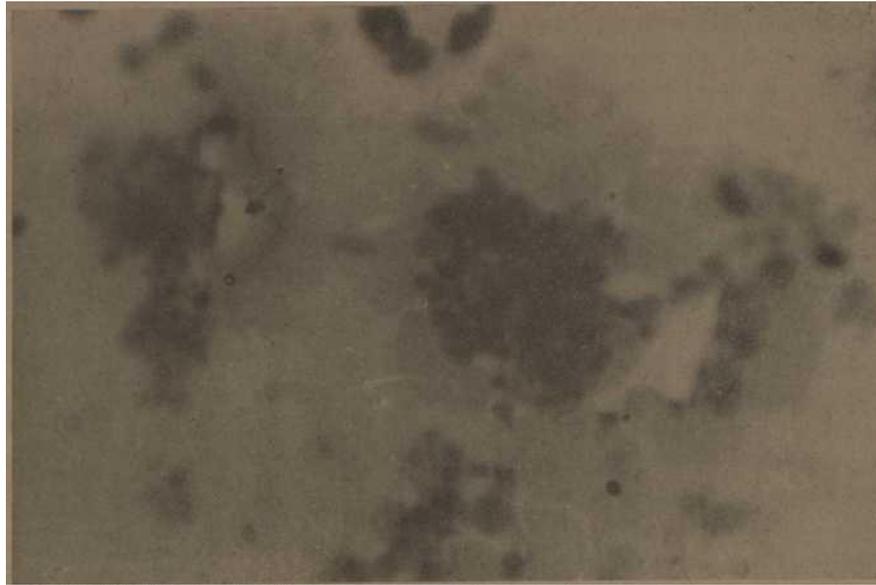
*Caso No. 2.—R. M. D. Médula ósea. Hiperplasia del sistema megacariopoyético, disminución de los otros dos sistemas medulares.*



*Caso No. 2.—K. M. D. Acúmulos de plaquetas en la sangre periférica del paciente. Cifras siempre supranormales de hemáties y leucocitos, características de una Policitemia Vera.*



*Caso No. 2. R. M. D. Intensa hiperplasia del sistema megacariopoyético. Se observan numerosos megacariocitos que dominan el cuadro medular del enfermo en una de las fases evolutivas de su afección.*



Caso No. 2.—R. M. D. Sangre periférica: Intensa trombocitosis con marcada poliglobulia que sobrepasa los 6 millones de hematíes por mmc. Se observan numerosos acúmulos de plaquetas.

#### CONCLUSIONES

1. La hematopoyesis extramedular no es una reacción compensatoria de la *mielofibrosis* o de la *miejaescíerosis*, como lo prueban los numerosos casos observados de *issplenomegalia* con *metaplasia mieoide* sin *mielofibrosis* ni *mieloesclerosis*.
2. La actividad hematopoyética de estos órganos extramedulares (bazo, hígado, ganglios) permanece latente, a nivel del mesénquima de los mismos. Es lógico que un estímulo dirigido al sistema reticular de la médula ósea pueda a la vez producir una respuesta similar en el sistema mesenquimal aletargado, pero con facultades hemoformadoras latentes, de los mencionados órganos extramedulares.
3. El estímulo desconocido de referencia, actuaría sobre la *célula reticular indiferenciada* (tanto a nivel del mesénquima medular como del extramedular), célula de la que proceden, en su desarrollo ontogenético, no solamente todas las raíces celulares sanguíneas (series roja, blanca y plaquetaria), sino también los fibroblastos y osteoblastos.
4. La respuesta obligada a una “estimulación” de tal amplitud habría de ser la hiperplasia global de la médula ósea, de los focos extramedulares hemoformadores y hasta la aparición y desarrollo de la *mielofibrosis* y de la *osteoesclerosis*.
5. El desarrollo de estas variadas respuestas del *proceso hiperplástico* puede llevarse a cabo en forma aislada y sucesiva, tocando en orden diverso las diferentes raíces celulares sanguíneas y/o los elementos fibro u osteoblásticos del mesénquima, lo que se traduciría clínica y hematológicamente por los conoci

dos cuadros inieloproliferativos ya consignados. Es posible en ciertas fases una *respuesta hi per plástica* conjunta, cuya expresión clínica y hematológica es compleja, atípica, indiferenciada, solamente identificable entonces en forma genérica con el término de *enfermedad mieloproliferativa*.

6. La tesis que consideraba a la *leucosis mieloide*, la *mielofibrosis* y la *mieloesclerosis* como complicaciones de la terapéutica con P32 (*fósforo radioactivo*) o con *radioterapia* en la *Policitemia Vera*, generalizada por algunos hasta el grado de tratar de justificar las distintas metamorfosis de las *enfermedades mieloproliferativas* considerándolas como complicaciones clínicas del tratamiento, debe ser definitivamente desechada ante el número abrumador de casos observados y reportados en los que se ha seguido en forma detallada la realización de tan diversas transformaciones entitativas *sin que los juyacientes hayan sido sometidos a tratamientos de ningún género ni antes ni durante el proceso de dichas metamorfosis*.
7. El motivo por el que la proliferación exagerada que caracteriza a las *enfermedades mieloproliferativas* se inicia por un tipo u otro de células, lo consideramos en relación con el grado y caracteres del estímulo, con su naturaleza (probablemente neoplásica, o con tendencia a la multiplicación celular caótica e incontrolada), con la capacidad reactiva en cada caso de las distintas raíces celulares, y con peculiaridades individuales de las diferentes estructuras hemoformadoras que influyen y norman sus respuestas al mencionado estímulo en los diferentes casos.

8. Finalmente, el hecho que los diversos tipos de células afectadas en todas las *enfermedades mieloproliferativas*, tengan un similar y común origen en las células mesenquimato- sas multipotenciales primitivas, que en numerosas "formas intermedias" hayamos podido constatar clínica y hematológicamente los datos característicos de varias de las entidades vistas evolutivamente en el mismo paciente y además, la natural transformación de cualesquiera de estas enfermedades de unas hacia otras, con una total metamorfosis evolutiva de todos sus rasgos clínicos y hematológicos, confirma plenamente nuestra tesis: "*se trata de entidades cuyo polifasismo evolutivo, cajmz de asumir expresiones clínicas y hematológicas de enfermedades diferentes en las diversas etapas de su curso, responde a las distintas respuestas hiperplásticas de variadas raíces celulares sanguíneas y elementos celulares mesenquimatosos, todos bajo la acción de un estímulo hasta ahora desconocido y cuya naturaleza neoplásica parece evidente.*"

#### SUMMARY

1. The extramedullary hematopoiesis is not a compensatory reaction of the *myislofibrosis* or the *myelosclerosis*, as proved by the large number of cases with *splenomegalia* with *myeloid metaplasia* without *myelofibrosis* or *myelosclerosis*.
2. The hematopoietic activity of this extramedullary organs (spleen, liver, ganglions) remain latent, in the mesenchymal level of it. Its logic that the conduction of a stimulus to the reticulate system of the bone marrow can also produce a similar response in the lethargic inesenchymal system, but with latent hemoformation faculties in the extramedullary organs mentioned.

3. The unknown stimulus referred will actuate over the *not differentiated reticular cell* (either in the medullary or extramedullary mesenchymal level), source or origin of the cell, in its ontogenetic development, not only in all the blood cell origins (red, white, and platelet series) but also in the fibroblasts and osteoclasts.
4. The obligatory response to the amplitude of this stimulation could be the complete hyperplasia of the bone marrow, the hemoformed extramedullary focus and the arise and development of the *myelofibrosis* and *osteosclerosis*.
5. The development of the various responses of the *hyperplastic process* may be isolated and successive, touching the different blood cell origins and or the mesenchymal fibrous and osteoblastic elements appearing the known clinical and hematologic myeloproliferative syndrome. In some aspects it is possible a whole *hyperplastic response*, whose clinical and hematologic form is atypical, complex, not differentiated and can only be grouped under the title of *myeloproliferative syndrome*.
6. The point of view that regarded the *myeloid leucosis*, *myelofibrosis* and *myeloesclerosis* as a therapeutic complication of the P<sup>32</sup> and *radiotherapy* in the *Polycythemia Vera*, for others generalized to justify the different transformations in the *myeloproliferative syndrome* considering it as a clinical complication of therapy, must be definitively excluded, cause there's a large number of patients with follow up studies in which several transformations had been study in detail and *no one of these patients had been subjected to a medical treatment before or during the process of this metamorphosis*.
7. The reason why in the *myeloproliferative syndrome* exist an exaggerated proliferation initiated for one or other type of cells is consider in relation with the grade and character of the stimulus, with its nature (probably neoplastic or with a chaotic unrestrained cellular multiplication), with a reactive capacity in every case of the different cellular origins, and with the individual peculiarities from the different hemoformed structures who act and norm over the mentioned stimulus in the different cases.
8. Finally, the fact that the different types of affected cells in all the *myeloproliferative syndrome* had a similar and common origin in the primitive multipotential mesenchymatous cells, that in numerous "intermediate forms" we can verified in a clinical and hematologically way, the characteristicly data of the various evolution entities seen in the same patient, and moreover the naturally transformation or any of these diseases, one to each other, with a total evolutive metamorphosis, confirms our position: "*these are entities with a multiple fase evolution, who are capable to reveal the clinical and hematologic manifestations of other diseases in the course of its various stages, who respond to the different hyperplastic response of the various blood cell origins and mesenchymatous cellular elements, all of this subordinated to a stimulus unknown at the present time, and whose neoplastic condition looks evident*"

RESUME

1. La hémopoïèse extramédullaire n'est pas une réaction compensatrice (le la *myelofibrosis* où il y a la *myelo sclerosis*. Comme il est démontré dans les cas vus de *splénomégalie* avec *metaplasie myeloïde* sans *myelofibrosis* ni *myelo sclerosis*.
2. L'activité hématopoïétique de ces organes extramédullaires (la rate, le foie, les ganglions) reste larvée, à un niveau de la mésenchyme d'eux-mêmes. C'est logique penser qu'une stimulation dirigée au système réticulaire de la moelle osseuse peut à la fois produire une réponse similaire dans le système mésenchymal léthargique, mais avec des facultés hémofonmatrices latentes, des organes extramédullaires cités.
3. La stimulation inconnue rapportée travaille sur la *cellule réticulaire indifférenciée* (tant dans un niveau de la mésenchyme médullaire comme extramédullaire). De cette cellule procèdent, dans son développement ontogénétique, non seulement les racines cellulaires sanguines (série rouge, blanche et plaquettaire) mais aussi les fibroblastes et les ostéoblastes.
4. La réponse obligatoire à une "stimulation" tellement grande c'est la *hyperplasie globale* de la moelle osseuse, des foyers extramédullaires, hémofonmateurs et l'apparition et l'évolution de la *myelofibrosis* et de la *myelo sclerosis*.
5. Le développement de ces réponses variées du *procès hyperplastique* peut s'effectuer d'une manière isolée et successive, touchant dans un ordre différent les racines cellulaires sanguines et les éléments fibroblastiques où osteoblastiques de la mésenchyme. Tout cela est traduit cliniquement par les tableaux myéloprolifératifs. Quelquefois une *réponse hyperplastique* jointe est possible, dont l'expression clinique et hématologique est complexe et indifférenciée. Elle peut être identifiée seulement par la forme générique avec le nom de *maladie myeloproliférative*.
6. La thèse, qui considère la *leucosis myeloïde*, la *myelofibrosis* et la *myelo sclerosis* comme complications de la thérapeutique avec P<sup>32</sup> (Phosphore Radioactif) ou avec la Radiothérapie dans la Polycythémie vraie, généralisée à tel point qu'elle justifie les différentes métamorphoses des *maladies myeloprolifératives* et les considère comme complications cliniques du traitement, doit être avouée par l'immense quantité des cas vus et rapportés où Fon a suivi en une forme détaillée la pratique des transformations entitatives *sans que les patients soient soumis à ce genre de traitement ni avant ni pendant le processus de ces métamorphoses*.
7. Le motif par lequel la prolifération excessive qui caractérise les maladies myeloprolifératives commence par un type de cellule, est considéré en relation avec le degré et les caractères de la stimulation, avec la nature (probablement néoplasique, où avec une tendance à la multiplication chaotique et incontrôlable) avec la capacité réactive en chaque cas de les différentes racines cellulaires, et avec des particularités individuelles des différentes structures hémofonmatrices qui influent et gouvernent les réponses de la stimulation des différents cas.
8. Finalement, le fait de que les différents types de cellules affectées en toutes les *maladies myeloprolifératives*, ont une origine similaire en les cellules mésenchymateuses multi-

potentielles primitives. Dans des nombreuses "formes intermedia] res' nous avons constaté cliniquement et hématologiquement les renseignements caractéristiques de quelques de les entités vues dans le inalado. La transformaron naturelle de ces maladies avec une métamorphose totale et évolutive de tous ses traits cliniques et hématologiques confirme notre tbése: *il s'agit Tentités dont*

*le poliphasisme evolutif peut assilmer des expressions cliniques et hématologiques des différentes maladies pendant les é tapes de son cours, il répond a les diverses réponses hiperplastiques des racines cellulaires sanguines et des éléments cellulaires mesénchymatoses, tous sous l'action d'une stimulation jusqua maintenant inconnut" et dont la nature néoplasi- que semble evidente.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. —Beatlie, J. W. and W ithey, J. L.: Polycythemia, leuko-erythroblastosis and myeloesclerosis. Brit. Med. J. 2: 414. 1953.
2. —Dameshek, II.: "Some speculations on myeloproliferative syndrome". Blood. 6: 372. 1951.
3. —Jackson, H.; Lemon and Parker, F.: "Agnogenic myeloid metaplasia of spleen". New Eng. J. Med. 222: 985. 1940.
4. —Jordán, H. E. and Scott, J. K.: "Case of osteoesclerosis with extensive extramedullary hemopoiesis and leukemia-blood re- action". Arch. Path. 32: 895. 1941.
5. —Sussman, M. L.: "Myeloesclerosis with leukoerythroblastic anemia". Amer. J. Roentgen. 57: 313. 1947.
6. —Schwart, P. O. and Erlich, L.: "Relationship of Polycythemia Vera to leukemia: Critical Review". Acta Haemat. 4: 130. 1950.
7. —Hillock, Vi. and Jacobson, L. O.: "Myeloid metaplasia". J.A.M.A. 143: 1390. 1950.
8. —Hutt, M. S. R.: "Polycythemia with myeloesclerosis". Proc. Roy. Soc. Med. 43: 903. 1950.
9. —Marson, F. G. and Meyuell, M. J.: "Polycythemia and myeloesclerosis". Brit. Med. J. 1: 1113. 1952.
10. —Hutt, M. S. R.; Pinniger, D. Ai.; and Wel- therley-Meing, G.: "Myeloproliferative dis- orders with special reference to myelofibrosis". Blood. 8: 295. 1953.
11. —Lawrence, B. J.; Berlín, N. Y. and Huff, R. L.: "Nature and treatment of polycythemia". Medicine (Balt.). 32: 323. 1953.
12. —Robson, H. N.: "Myeloesclerosis: Study of conduction also know as myelofibrosis, aleukemic myelosis, agnogenic myeloid metaplasia and other titles". Aust. Ann. Med. 2: 170. 1953.
13. —Gray, S. J. and Hedly, F.: "Simultaneous determination of red cell and chronic chloride". J. Clin. Invert. 32: 1000. 1953.
14. —Leonard, B. J.; Israels, M. C. G.; and Wilkinson, J. F.: "Myeloesclerosis: Clini- co-Pathologic Study". Quart J. Med. 26: 131. 1957.
15. —Masouredis, S. P. and Lawrence, J. H.: "Problem of leukemia in Polycythemia Vera". Amer. J. Med. Sci. 233-268. 1957.
16. —Liuman, J. W. and Bethell, F. H.: "Agnogenic myeloid metaplasia: Its natural his- tory and present day management". Amer. J. Med. 22: 107. 1957.
17. --Dameshek, W. and Gunz, F.: "Leukemia". New York. Gruñe and Stratton Inc. 1958.
18. —Mitus, W. J. et al.: "Alkaline phoesphatase of mature neutrophils in chronic forms of mveloproliferative syndrome". Amer. J. Clin. Path. 30: 285. 1958.
19. —Smith, C. H.: "Blood diseases of infancy and child-hood". St. Louis: The C. V. Mos- by Companv. 1960.
20. —Bowdler, A. J. and Prankard, T. A. J.: "Primary myeloid metaplasia". Brit. Med. J. 1: 1352. 1961.
21. —Société Française D'Hematologie: "Seance speciale sur les Polyglobulies". Nouv. Rev. Franc. Hemat. 1: 441. 1961.
22. —Anstery, L. et al.: "Leucoeyte alkaline-phos- phatase activity in Polycythemia Rubra Vera". Brit. J. Haemat. 9: 91. 1963.