

## **Policitemia vera: a más de un siglo de su descubrimiento**

### **Polycythemia vera: more than a century of its discovery**

---

La policitemia vera (PV) es una enfermedad clonal de la célula madre hematopoyética que fue descrita 121 años atrás. Actualmente forma parte de las enfermedades mieloproliferativas y sus primeros criterios diagnósticos fueron emitidos por el Grupo Internacional de Estudios de la Policitemia Vera en 1975.<sup>1,2</sup> Aunque con el tiempo sufrieron algunas transformaciones, estos criterios permanecieron en la preferencia de clínicos e investigadores por casi 30 años. Por otra parte, la naturaleza clonal de la PV se había establecido mediante el estudio de algunas isoenzimas de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y otros polimorfismos ligados a la inactivación del cromosoma X.

La flebotomía o sangría se ha mantenido como pilar fundamental del tratamiento en el control de la eritrocitosis y la sintomatología asociada a ella. Sin embargo, durante el pasado siglo diferentes modalidades terapéuticas han sido empleadas en el tratamiento de la PV, principalmente fósforo 32, busulfan, hidroxiurea e interferón- $\gamma$  recombinante; y aunque se avanzó en el control de la enfermedad y en la prolongación de la supervivencia de los pacientes, no se produjeron modificaciones sustanciales en la historia natural de la enfermedad.

En los últimos 30 años, el avance más significativo en el estudio de las bases moleculares de las enfermedades mieloproliferativas BCR/ABL negativas, es el descubrimiento de una mutación somática puntual (JAK2V617F) en el gen Janus cinasa 2 (JAK2) de la familia de las tirosinas realizado en los primeros años del siglo actual.<sup>3,4</sup> Específicamente en la PV, esta mutación se ha identificado en más del 90 % de los enfermos y posteriormente se han descrito otras alteraciones moleculares del mismo gen en pacientes con PV y mutación JAK2V617F negativa.<sup>5</sup>

Una segunda categoría de mutaciones que involucran reguladores epigenéticos (TET 2, ASXL1 y EZHZ) y facilitadores de las vías oncogénicas (IDH) también ha sido identificada recientemente en los estudios de las enfermedades mieloproliferativas.<sup>6</sup>

Estos descubrimientos no solo aportan nuevos elementos en la fisiopatología de la PV, sino que también modifican los criterios diagnósticos y se ha sugerido que pudiera existir relación de la carga alélica con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo que su determinación podría aportar elementos importantes Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.2013; 29(4) acerca de su comportamiento clínico y el pronóstico.<sup>7</sup> Esto, unido a la identificación exacta de los mecanismos epigenéticos implicados en el control de la expresión y en el estudio de las diferentes vías de activación de estos genes, pudiera sustituir totalmente la terapéutica actual y encaminarla a eliminar los trastornos moleculares al dirigir la acción a la diana.

---

En el momento actual, más de 10 inhibidores específicos del JAK-2 están en investigación y de lograrse la especificidad deseada, pudiera existir un cambio radical en la historia natural de la PV.<sup>8,9</sup>

Introducción en Cuba del estudio cualitativo del JAK2V617F, por técnicas de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa alelo específica, es un primer escalón en el acercamiento a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y a los estándares internacionales para el diagnóstico de las enfermedades mieloproliferativas BCR/ABL negativas y en especial para la PV, y nos pone a nivel del primer mundo en ese aspecto. Por otra parte, el empleo del interferón pegilado como inhibidor tirosina cinasa no específico en un intento por negativizar la mutación en estos pacientes, como se ha descrito en la literatura, es ya una realidad en nuestro país.

**Dra. Norma Fernández Delgado**  
Instituto de Hematología e Inmunología

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turkington RC, Arnold EC, Percy MJ, Rsnsgn LA, Cuthbrt RJ, McMulling MF. Comparison of diagnostic criteria for polycythaemia vera. *Hematology* 2007 Apr; 12(2): 123-30.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114:937-51.
3. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Layton C et al. A unique clonal mutation leading to consecutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005; 434(7037):1144-8
4. Finazzi G, Barbui T. The treatment of polycythemia vera: an update in the JAK2 era. *Intern Emerg Med*. 2007; 2:13-18.
5. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations. A comprehensive review. *Am J Hematol*. 2011; 86:668-76 *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*.2013; 29(4) <http://www.revhematologia.sld.cu>
6. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN and Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; 118(7):1723-35.
7. Guglielmelli P, Barosi G, Pieri L, Antonioli E, Bosi A and Vannucchi AM. JAK2V617F mutational status and allele burden have little influence on clinical phenotype and prognosis in patients with post-polycythaemia vera and post-essential thrombocytemia myelofibrosis. *Hematologica*. 2009; 94(1):144-6.

8. Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D. New generation small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol.* 2012 Mar; 19(2): 117-23.  
doi: 10.1097/MOH.0b013e32834ff575.

9. Cervante F, Mesa R, Harrison C. JAK inhibitors: beyond spleen and symptoms?. *Haematologica.* 2013; 98(2): 160-62.

**Dra. Norma Fernández Delgado.**

Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.

Tel (537) 643 8695, 8268

Fax (537) 644 2334

Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)