

Mielofibrosis agnógena

AGUSTÍN AVILÉS,
LUIS MONROY,
RAÚL AMBRIZ,
LUIS BUTRÓN y
JAVIER PIZZUTO

La mielofibrosis agnógena, caracterizada por esplenomegalia y anemia leucoeritroblástica, es un padecimiento poco conocido en nuestro medio. El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio de biopsia de la médula ósea, con técnicas de tinción especiales. La esplenectomía, que hasta ahora sólo ha sido empleada en la etapa más avanzada de la enfermedad, parece brindar resultados prometedores.

Se designa como síndrome mieloproliferativo al conjunto de padecimientos malignos que se originan principalmente en la médula ósea y que se caracterizan por proliferación anormal de uno o varios de los elementos celulares que la integran. Dichos padecimientos se consideran debidos a un defecto clonal de la médula ósea, producido por alteraciones de su célula tallo o célula totipotencial, la cual, dependiendo de factores aún desconocidos, da lugar al desarrollo anormal de una o varias de sus estirpes celulares. De acuerdo con su índole (serie eritrocítica, granulocítica, megaca-

riocítica o fibroblástica), se origina cada uno de los padecimientos de ese grupo, a saber, policitemia vera, leucemia granulocítica crónica, trombocitosis esencial y mielofibrosis agnógena (del griego *agnotos*, desconocido) con metaplasia mielóide, respectivamente.¹

Todos estos padecimientos tienen en común, además de su origen clonal, que durante el curso de su evolución terminan con frecuencia variable en leucemia aguda.^{2,3} La mielofibrosis agnógena (M.A.) se caracteriza por la existencia de esplenomegalia, de anemia leucoeritroblástica (presencia, en sangre periférica, tanto de células inmaduras de las series mielóide y eritroide, como de alteraciones en el tamaño y forma de los eritrocitos y de las plaquetas), de una médula ósea fibrótica en 85 a 90 por ciento de los casos y de metaplasia mielóide en todos ellos.³⁻⁷

Es de llamar la atención que la M.A., aunque es un padecimiento más frecuente en otros países, principalmente en los anglosajones, y de que existen al respecto múltiples publicaciones en la literatura internacional,¹⁻⁹ es en nuestro medio una enfermedad considerada como rara y probablen-

Recibido: 5 de marzo de 1980.

Aceptado: 2 de febrero de 1981.

Javier Pizzuto, Académico numerario.

Agustín Avilés, Luis Monroy, Raúl Ambriz, Luis Butrón y Javier Pizzuto. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

te por lo mismo, no parece existir información sobre ella.

El motivo de la presente comunicación es mostrar la experiencia recopilada del estudio diagnóstico y terapéutico de 18 pacientes con mielofibrosis agnógena.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de 18 enfermos atendidos en el servicio de hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. de 1971 a 1979, en quienes se diagnosticó M.A., con base en la existencia del cuadro clínico referido con anterioridad.

En todos los casos se recabó una historia clínica, haciendo énfasis en antecedentes de exposición a substancias potencialmente mielotóxicas, a irradiaciones y a padecimientos infecciosos o neoplásicos. En la exploración física se tomó especial interés en la medición de la esplenomegalia, valorada a nivel de la línea medio clavicular izquierda convencional.

Los estudios de laboratorio fueron biometría hemática completa, con cuenta de reticulocitos y de plaquetas, observación del frotis, determinación de deshidrogenasa láctica, ácido úrico, pruebas de funcionamiento hepático, dosificación de proteínas por electroforesis, examen general de orina,

química sanguínea, aspirado y biopsia de médula ósea con estudios de histoquímica.

En 13 pacientes se practicó la prueba de Coombs directa; en 11, cariotipo en sangre periférica y determinaciones séricas de ácido fólico y vitamina B12 por métodos biológicos; en 12, medición de muramidasa sérica; en 16, determinación de fosfatasa alcalina en los neutrófilos (FAN);¹⁰ prueba de hemólisis ácida y sucrosa, en ocho; en siete, apreciación de inmunidad celular y humoral, que incluía determinación de inmunoglobulinas séricas, de linfocitos T y B, así como pruebas cutáneas con varidasa, PPD y monilia; en tres (con cuentas normales de plaquetas), estudios de función plaquetaria, que incluían tiempo de sangrado, agregación plaquetaria con diferentes concentraciones de adrenalina, de trombina y de epinefrina, consumo de protrombina, retracción porcentual del coágulo y dosificación de los factores 3 y 4 plaquetarios.

En cuanto a estudios de gabinete, en todos los casos se obtuvo telerradiografía de tórax; en 11, urografía excretora; en 10, colonografía por enema; en 13, serie ósea "metastásica"; en 16, gammagrama hepatoesplénico; en tres, ecosonografía de hígado y bazo, y en seis pacientes, sobrevida eritrocítica con glóbulos rojos autólogos marcados con ⁵¹Cr. En seis pacientes se efectuó biopsia de hígado y en dos, de ganglios linfáticos; se estudió el bazo de los cinco casos que se esplenectomizaron.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas en 18 pacientes con mielofibrosis agnógena.

Caso Núm.	Sexo	Edad (años)	Manifestación clínica principal	Tiempo de evolución (meses)	Esplenomegalia (cm)
1	Femenino	59	Anemia	5	4
2	Masculino	67	Anemia	18	20
3	Femenino	63	Dolor en CSI*	36	12
4	Masculino	67	Anemia	4	4
5	Femenino	70	Anemia	12	8
6	Masculino	56	Fiebre	3	2
7	Femenino	40	Dolor en CSI*	12	17
8	Masculino	40	Anemia	30	10
9	Femenino	23	Fiebre	1	3
10	Masculino	44	Fiebre	3	10
11	Masculino	30	Anemia	3	2
12	Femenino	72	Anemia	12	4
13	Masculino	62	Dolor en CSI*	4	3
14	Masculino	75	Anemia	3	6
15	Masculino	35	Dolor en CSI*	10	9
16	Femenino	67	Anemia	13	8
17	Femenino	60	Fiebre	2	2
18	Masculino	52	Anemia	6	8

* Cuadrante superior izquierdo del abdomen.

Resultados

Los hallazgos clínicos se presentan en el cuadro 1, observándose ligero predominio de la M.A. en el sexo masculino y en sujetos mayores de 50 años de edad, como ha sido referido por la mayoría de los autores.^{3,4,6,9}

Al momento de establecer el diagnóstico, todos los casos exhibían manifestaciones clínicas de la enfermedad. El síndrome anémico fue el más frecuentemente observado, siguiéndole fiebre y sensa-

gún caso se identificaron signos radiológicos de fibrosis o de esclerosis.

La sobrevida eritrocítica se vio acortada en los siete pacientes estudiados, con un promedio de 12.5 días (normal de 30 ± 2 días) y evidencia de secuestro esplénico en todos los casos.

En todas las biopsias de hígado y bazo se encontró metaplasia mielóide en grado variable, pero sin relación con la evolución del padecimiento ni con los tratamientos recibidos (fig. 1 y 2).

En 18 enfermos, el aspirado de médula ósea fue

Cuadro 2. Biometría hemática inicial de 18 pacientes con mielofibrosis agnógena.

Caso Núm.	Hb (g/l)	Leucocitos (10 ⁹ /l)	Leucocitos inmaduros*	Poiquilocitos	Normoblastos (par 100 leucocitos)	Plaquetas (10 ⁹ /l)	FAN**
1	110	3,8	x	xx	-	350	Elevada
2	120	16,0	x	xxx	4	185	Normal
3	100	9,8	x	xx	10	300	Elevada
4	65	2,2	x	x	12	65	Normal
5	80	10,0	x	xx	14	100	Elevada
6	58	3,3	-	x	10	60	Elevada
7	105	2,5	x	xx	10	115	Elevada
8	86	2,5	x	xxx	20	105	Elevada
9	59	5,3	x	xx	18	175	Baja
10	104	7,7	x	xxx	13	100	Elevada
11	115	7,4	x	x	-	25	-
12	45	5,0	x	-	2	68	Normal
13	52	2,2	-	x	4	170	-
14	86	4,9	-	x	18	175	Normal
15	72	10,0	x	-	5	150	Normal
16	55	7,5	x	xxx	15	185	Elevada
17	65	6,5	x	xx	8	155	Elevada
18	80	7,8	x	xx	5	160	Normal

* Metamielocitos, mielocitos y a veces, escasos blastos.

** Fosfatasa alcalina en los neutrófilos.

ción de masa en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. La magnitud de la esplenomegalia fue muy variable, pues su polo inferior se encontró sobresaliendo el reborde costal desde 2 hasta 20 cm. Los resultados de la biometría hemática, examen del frotis de sangre periférica y la dosificación de FAN se hallan en el cuadro 2. Del resto de los exámenes de laboratorio, todos fueron normales o negativos, excepto el ácido úrico y la deshidrogenasa láctica, que se encontraron elevados en 14 pacientes.

De los otros exámenes, en los estudios de cariotipo, sólo en una mujer (caso 5) se encontró aneuploidía en el cromosoma 16, en 50 por ciento de las células. Los estudios gammagráficos de hígado y bazo, así como los de ecosonografía, confirmaron, sin otras anormalidades, la existencia de hepatomegalia y de esplenomegalia. De los estudios radiológicos, la serie ósea mostró osteoporosis en

siete pacientes, compatible con su edad; en ninguno considerado como "seco", a pesar de haberse realizado en varias ocasiones y en diferentes sitios. Sin embargo, la biopsia de médula ósea procesada simultáneamente al aspirado, mostró en unos pacientes (casos No. 3, 5, 11, 15 y 18), celularidad normal o aumentada (fig. 3); en otros (casos No. 1, 2, 4, 6 a 10, 12, 14, 16 y 17), fibrosis medular (fig. 4). Sin embargo, en todos los casos había aumento de las fibras de reticulina o de colágena (fig. 5), tal y como ha sido observado por Lennert y col.¹¹

Los resultados de los estudios de función plaquetaria, realizados en tres pacientes, fueron esencialmente normales, así como los de los siete casos con pruebas de inmunidad celular y humoral, pues sólo se encontró anergia cutánea en dos pacientes (casos No. 14 y 16), pero con linfocitos B normales.

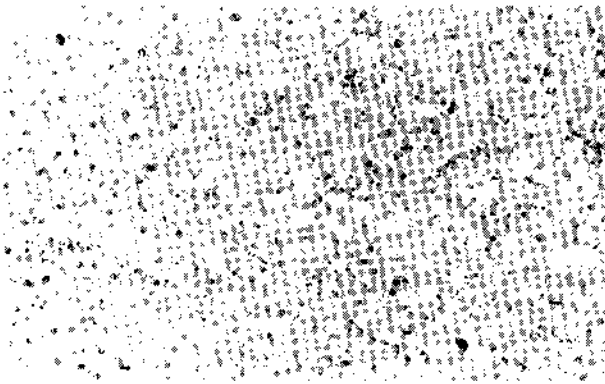


Fig. 1. Corte de hígado en el que se conserva la arquitectura normal y se identifican focos de metaplasia mieloide en los sinusoides. Hematoxilina-eosina. 40 X.

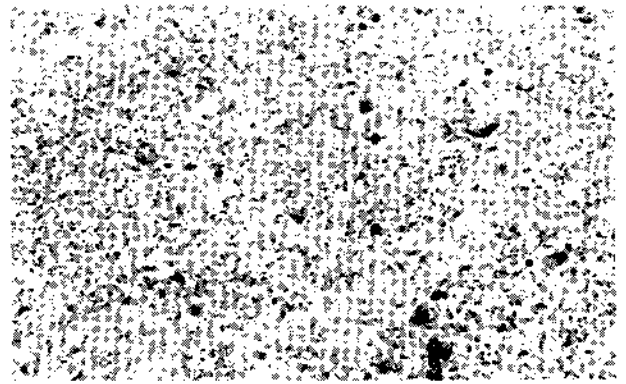


Fig. 2. Bazo que muestra congestión pasiva y focos de metaplasia mieloide; son aparentes los megacariocitos y normoblastos. Hematoxilina-eosina. 40 X.

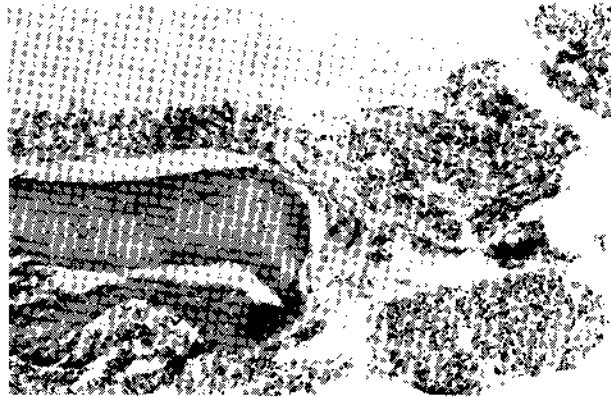


Fig. 3. Biopsia de médula ósea, que muestra hiper celularidad, con focos de fibroblastos y aumento del número de megacariocitos. Hematoxilina-eosina. 40 X.

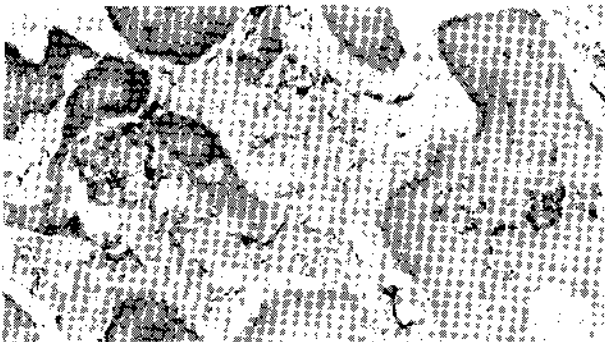


Fig. 4. Biopsia de médula ósea, con celularidad disminuida. Existen escasos elementos normales, con predominio de fibroblastos y de fibras colágenas. Hay engrosamiento de las trabéculas óseas. Hematoxilina-eosina. 40 X.

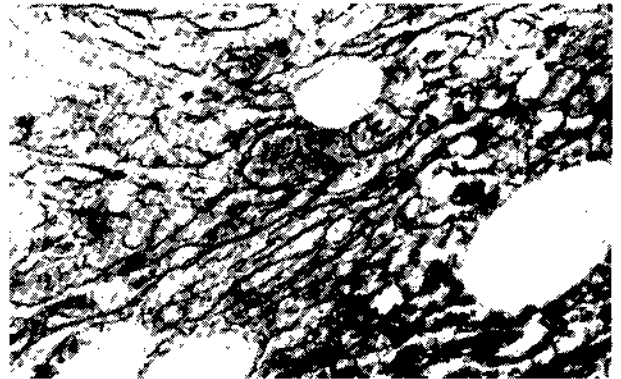


Fig. 5. Biopsia de médula ósea con tinción especial. Se aprecia un aumento considerable de las fibras reticulares. Reticulo de Wilder. 100 X.

Tratamiento y evolución

El tratamiento empleado en los 18 pacientes consistió básicamente en transfusiones de eritrocitos en paquete globular, administración de anabólicos esteroides, corticosteroides, hematínicos diversos (hierro, folatos y piridoxina administrados por la vía bucal) y de cirugía para la extirpación del bazo (cuadro 3).

Las transfusiones variaron de uno a seis unidades de paquete globular por mes. Las principales complicaciones observadas con este tratamiento fueron la aparición de isoimmunización por diferentes isoanticuerpos en siete casos y de hepatitis B en dos pacientes. La oximetolona se usó en once casos a la dosis de 3.0 mg por kg de peso corporal por día, durante tres a once meses. En el único paciente que respondió a la oximetolona (caso No. 6), solamente se estabilizaron sus cifras de hemoglobina, sin que requiriera transfusiones de sangre. Los resultados de los tratamientos médicos y sus complicaciones se presentan en el cuadro 3.

El motivo principal para realizar la esplenectomía en los cinco pacientes así tratados, como en otras series,^{12,13} fue la sintomatología inherente a gran esplenomegalia, manifestada principalmente por dolor en el área esplénica; en tres casos existía además trombocitopenia y en uno, anemia hemolítica. Antes de llevar al cabo la esplenectomía, se efectuó estudio de sobrevivida eritrocítica, que se encontró anormal (acortada) con evidencias de secuestro esplénico en los cinco casos, tal y como ha sido informado por Mihner y col.¹⁴ Dos de los pacientes fueron esplenectomizados de urgencia, a pesar de encontrarse en malas condiciones generales, por la gravedad del cuadro doloroso; pero ambos fallecieron al cabo de uno y quince días, por sangrado e infección. En cambio, los otros tres, en quienes la intervención quirúrgica fue programada, no hubo complicaciones y la respuesta fue excelente: dos de ellos están vivos, asintomáticos y sin requerir transfusiones ni tratamientos específicos y el otro falleció cuatro meses después, a consecuencia de leucemia aguda.

De los 18 pacientes estudiados, cuatro abandonaron el control, por lo que se desconoce su estado actual. En otros tres, la M.A. se transformó en leucemia aguda de estirpe no linfoblástica, seis a 22 meses después del diagnóstico. Ninguno de estos tres casos respondió al uso de varios programas terapéuticos y murieron por complicaciones de la leucemia, dos a cuatro meses después de ocurrir la transformación.

De los 14 casos en quienes se siguió la evolución, once han muerto. En seis, la causa de la muerte fue infección, en cuatro casos, por gérmenes gramnegativos (en tres, por *E. coli* y en uno, por *Klebsiella pneumoniae*) en los otros dos, por micosis profunda ocasionada por *Aspergillus*. Tres casos fallecieron por sangrado generalizado, principalmente en el sistema nervioso central y en los pulmones. Los dos pacientes restantes murieron

por una combinación de infección, hemorragia y actividad leucémica. La sobrevivencia promedio de los 18 pacientes después de haberse hecho el diagnóstico, fue de 29 meses. A la fecha, sólo permanecen vivos tres enfermos, con 8, 16 y 40 meses de sobrevivencia respectivamente.

Comentarios

La mielofibrosis agnógena es un padecimiento poco conocido y aparentemente raro en nuestro medio. En efecto, en un lapso de ocho años, de 18 pacientes que fueron enviados a un hospital de concentración, ninguno llegó con ese diagnóstico. Esta información, aunque insuficiente para valorar la incidencia de M.A. en la institución y en el país, puede ser útil como idea inicial, sobre todo, si se considera que aparentemente no existen publicaciones al respecto.

La revisión retrospectiva de estos pacientes con M.A., muestra que algunos de los resultados son semejantes a los obtenidos por la mayoría de los autores; otros, en cambio, parecen contradictorios. Tal diferencia, sin embargo, puede ser debida más a precocidad del diagnóstico o a la metodología empleada, que a diferencias reales en el padecimiento propiamente dicho.

Así, por ejemplo, la existencia de síntomas en todos los pacientes de esta serie, al momento de hacer el diagnóstico de M.A., contrasta con lo informado por otros autores, que los refieren en sólo 50 por ciento de los casos.^{1-5,6,8} Esta diferencia posiblemente esté revelando lo tardío del diagnóstico de M.A., entre nosotros. Cosa semejante se puede decir de la magnitud de la esplenomegalia, ya que en nueve de los casos presentes el bazo sobresalía 8 a 20 cm del borde costal. Llamó la atención que, en contra de lo informado,¹⁵ los tres pacientes en quienes fue estudiada la función plaquetaria, esta resultara normal. Es probable que tales diferencias obedezcan a los pocos casos analizados o bien, a que los estudios se realizaron en distintos periodos evolutivos del padecimiento.

El cariotipo, al cual recientemente se le ha dado tanta importancia para la detección precoz de la mutación de esta enfermedad a leucemia aguda,¹⁶ sólo se encontró alterado en uno de los casos aquí estudiados. Es posible que lo anterior se haya debido a dificultad técnica para llevar al cabo tal estudio, sobre todo cuando el cultivo celular se obtiene de médulas ósea que suelen ser muy hipocelulares, más que a discrepancia con los resultados de otros autores, ya que la frecuencia con la que ocurrió la mutación a leucemia aguda en los casos de esta serie sí resultó semejante a la de otras.¹⁷

Por otra parte, no se tiene explicación para la persistente negatividad de la prueba de hemólisis ácida, ni para la ausencia de esclerosis radiológica o la normalidad de la inmunidad humoral y celular en el grupo aquí presentado, ya que con-

trasta con lo descrito por otros.^{18,19}

En cambio, fue muy semejante la tasa de anemia leucoeritroblástica, la esplenomegalia, la anomalía de la fosfatasa alcalina de los neutrófilos¹⁻⁹ y la frecuencia de metaplasia mielóide²⁰ (cuadro 4).

Para establecer el diagnóstico preciso de M.A., es aconsejable realizar biopsia de médula ósea y procesarla con las tinciones pertinentes, ya que tales estudios, además de tener un gran valor diagnóstico, son indispensables, porque el aspirado de la médula ósea con frecuencia resulta inadecuado (fig. 3, 4 y 5).

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento en 18 pacientes con mielofibrosis agnógena.

Tratamiento	Núm. casos	Tipo de respuesta Favorable	(Núm. casos) Fracaso	Complicaciones (Núm. casos)	
Oximetolona	11	1	10	Función hepática Peñosis hepática	6 1
Corticosteroides	9	0	9	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Infección Gastritis	2 2 2 3
Hierro	8	0	8	Intolerancia gástrica	3
Acido fólico	16	0	16	— — —	
Piridoxina	7	0	7	— — —	
Esplenectomía	5	3	2	Dos fallecimientos en el postoperatorio, por hemorragia e infección.	

Cuadro 4. Hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes en mielofibrosis agnógena.

Autores	Núm. pacientes	Esplenomegalia (%)	Anemia leucoeritroblástica (%)	Aspirado "seco" de médula ósea (%)	Metaplasia mielóide (%)	FAN* elevada (%)	Sobrevida promedio (años)
Koler ¹¹	20	—	—	—	—	75	—
Nakai ⁷	29	100	93	65	100	50	1.4
Bouroncle ⁵	100	100	90	100	100	—	5.0
Pitcock ³	70	97	95	80	100	25	3.0
Rosenthal ⁶	98	98	95	80	100	80	2.2
Silverstein ²	137	100	100	80	100	—	5.0
Ward ⁴	45	100	100	75	100	80	4.1
Tacaksi ¹	36	96	85	80	100	60	2.0
Presente trabajo	18	100	100	80	100	50	2.4

* Fosfatasa alcalina de los neutrófilos.

Cuadro 5. Resultado de tratamientos diversos en pacientes con mielofibrosis agnógena.

Autores	Corticosteroides		Anabólicos		Hierro		Acido fólico		Piridoxina		Quimioterapia		Radiación bazo		Esplenectomía	
	NPT	RF	NPT	RF	NPT	RF	NPT	RF	NPT	RF	NPT	RF	NPT	RF	NPT	RF
Bouroncle y Doan ⁵	15	4	6	3	4	1	6	0	-	-	26	15	15	2	24	12
Nakai ⁷	7	1	2	0	-	-	8	3	-	-	6	0	2	0	4	1
Pitcak ⁹	-	-	9	2	-	-	18	0	-	-	-	-	3	1	9	3
Rosenthal ⁸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	2	20	2	9	4
Ward ⁶	10	0	12	3	-	-	-	-	-	-	9	0	8	0	7	3
Rajer ²¹	-	-	-	-	-	-	-	-	11	6	-	-	-	-	-	-
Silverstein ^{13,17}	64	0	25	0	-	-	-	-	-	-	40	4	14	4	50	32
Presente trabajo	9	0	11	1	8	0	16	0	7	0	-	-	-	5	3	
TOTAL	105	5	65	9	12	1	48	3	18	6	92	21	62	9	108	58

NPT: Número de pacientes tratados.

RF: Respuesta favorable.

Hasta ahora no se ha encontrado un tratamiento adecuado para la mielofibrosis agnógena. La mayoría son sintomáticos y tienen por objeto mejorar algunas de sus manifestaciones clínicas más importantes, como son la anemia y la esplenomegalia.

Se ha supuesto, sin demostrarlo, que existe carencia de hematinicos diversos en los pacientes con M.A.; con tal motivo, se han administrado infructuosamente hierro, folatos y recientemente, piridoxina.²¹ Los resultados obtenidos en esta como en otras series, indican su escasa utilidad (cuadro 5).

También se han empleado anabólicos, con el fin de estimular la eritropoyesis; sin embargo, sus resultados tampoco son satisfactorios (cuadro 5), tanto por su poca efectividad como por la serie de efectos colaterales que producen (cuadro 4). De 65 pacientes descritos por varios autores,^{5-7,9} incluyendo los de este trabajo, sólo en nueve casos se observaron resultados favorables.

Cosa semejante se puede decir de los corticosteroides, cuya utilidad principal en los pacientes con M.A., es el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune; sus resultados son muy pobres e implican muchos riesgos (cuadros 4 y 5).

La quimioterapia, principalmente el busulfán (cuadro 5), también ha sido poco útil. Su empleo tiene como fin fundamental reducir o evitar la aparición de esplenomegalia, pero sin modificar otras anomalías. Por lo mismo, sus resultados

son poco alentadores, sobre todo por los riesgos que su uso implica.

La radioterapia al bazo, descrita por varios autores^{5, 7-9, 13, 22} como un procedimiento útil en ciertos casos de M.A. (cuadro 5), sólo reduce transitoriamente la magnitud de la esplenomegalia y la de alguna de sus consecuencias. Por lo mismo, su uso sólo es recomendable cuando no es posible extirpar el bazo.

De lo informado hasta ahora, la esplenectomía representa al mejor tratamiento de los pacientes con M.A., pues todos los autores coinciden en el beneficio de su empleo^{5,12,13,18} (cuadro 5). Sin embargo, este procedimiento se ha usado en la etapa más avanzada de la enfermedad y como una medida paliativa o sintomática para aliviar el dolor u otras de las consecuencias del crecimiento visceral. En tales condiciones, no se ha podido demostrar que se detenga la evolutividad de la enfermedad, sino tan sólo que se favorecen las condiciones o el bienestar de su sobrevivencia.¹³ Por lo tanto, cabe plantear la posibilidad de que la esplenectomía realizada precozmente, cuando las condiciones de los pacientes son buenas y pocas las complicaciones, sea capaz de prolongar la vida, sobre todo si previamente se conoce la magnitud de la médula ósea eritropoyética funcionante.

La causa de muerte más frecuente en los pacientes de esta serie fue la infección, lo que coincide con lo informado por otros autores;⁴⁻⁸ para otros, son más comunes la insuficiencia cardiovascular o la hemorragia.^{2,9}

REFERENCIAS

1. Laszlo, J.: *Myeloproliferative disorders*. Sem. Hematol. 12:409, 1975.
2. Silverstein, M. N.; Gómez, R. N.; Remine, W. H. y Elveback, L. R.: *Agnogenic myeloid metaplasia. Natural history and treatment*. Arch. Intern. Med. 120:546, 1967.
3. Gilbert, H. S.: *El espectro de los trastornos mieloproliferativos*. Clin. Med. N.A. 55:355, 1973.
4. Takacs, N. L. y Graf, E.: *Definition, clinical features and diagnosis of myelofibrosis*. Clin. Haematol. 4:291, 1975.
5. Bouroncle, B. A. y Doan, C. A.: *Myelofibrosis; clinical, hematologic and pathologic study of 110 patients*. Am. J. Med. Sci. 243:697, 1962.
6. Ward, H. P. y Block, M. H.: *The natural history of agnogenic myeloid metaplasia and a critical evaluation of this relationships with the myeloproliferative diseases*. Medicine 50:357, 1971.
7. Nakai, G. S.; Gradocck, C. L. y Figueroa, W. G.: *Agnogenic myeloid metaplasia*. Ann. Intern. Med. 57:419, 1962.
8. Rosenthal, D. S. y Moloney, D. C.: *Myeloid metaplasia. A study of 98 cases*. Postgr. Med. 45:136, 1969.
9. Pitcock, J. A.; Reinhard, E. H. y Bertram, W. J.: *A clinical and pathologic study of 70 cases of myelofibrosis*. Ann. Intern. Med. 57:73, 1962.
10. Koler, R. D.; Seaman, A. J. y Osgood, E. E.: *Myeloproliferative disease. Diagnostic value of the alkaline phosphatase test*. Am. J. Clin. Pathol. 30:295, 1958.
11. Lemmert, K. y Schwarzc, E. W.: *Patho-anatomical features of the bone marrow*. Clin. Haematol. 4:331, 1975.
12. Cabot, E. B.; Brennan, M. F.; Rosenthal, D. S. y Wilson, R. E.: *Splenectomy in myeloid metaplasia*. Ann. Surg. 187:24, 1978.
13. Silverstein, M. N. y Remine, W. H.: *Splenectomy in myeloid metaplasia*. Blood 53:515, 1979.
14. Milner, C. R.; Geary, C. G.; Wadsworth, L. D. y Doss, A.: *Erythrokinetic studies as a guide to the value of splenectomy in primary myeloid metaplasia*. Brit. J. Haematol. 25:467, 1973.
15. Murphy, S.; Davis, D. L.; Walsh, P. N. y Gardyner, F. H.: *Template bleeding time and clinical hemorrhage in myeloproliferative disease*. Arch. Intern. Med. 138:1251, 1978.
16. Whang-Peng, J.; Lee, E.; Knutson, T.; Chang, P. y Nienhuis, A.: *Cytogenetic studies in patients with myeloid metaplasia*. Leukemia Res. 2:41, 1978.
17. Silverstein, M. R.; Brown, A. L. y Litman, J. W.: *Idiopathic myeloid metaplasia. Its evolution into acute leukemia*. Arch. Intern. Med. 132:709, 1973.
18. Kuo, C.; Van Voolen, A. G. y Morrison, A. N.: *Primary and secondary myelofibrosis its relation to "PNH-like" defect*. Blood 40:875, 1972.
19. Divella, N. J. y Brown, G. L.: *Immunologic dysfunction in the myeloproliferative disorders*. Cancer 42:140, 1978.
20. Soderstrom, N.; Bandmann, V. y Lundh, D.: *Patho-anatomical features of the spleen and liver*. Clin. Haematol. 4:309, 1975.
21. Rojer, R. A.; Molder, N. H. y Nieweg, H. O.: *Responses to piridone hydrochloride in refractory anemia due to myelofibrosis*. Am. J. Med. 65:655, 1978.
22. Greenberg, J. S.; Chaffey, J. T.; Rosenthal, D. S. y Moloney, W. C.: *Irradiation for control of hypersplenism and painful splenomegaly in myeloid metaplasia*. Int. J. Radiant. Oncol. 6:1083, 1977.

