

Notas sobre la historia de la leucemia

Carlos Ortiz-Hidalgo*

RESUMEN

La primera descripción de casos de leucemia fue presentada por Velpeau en 1827. Once años después, Donné describió a un paciente con exceso de células blancas y, en 1845, un paciente con crecimiento del bazo que murió con material purulento en la sangre fue informado por J.H. Bennett. El término de leucemia fue acuñado por Virchow en 1856. Posteriormente, avances en el entendimiento de la leucemia ocurrieron rápidamente por científicos como Ehrlich que desarrolló técnicas para teñir células; Neumann, que describió que las células de la sangre se originan de la médula ósea y Bowel y Hungerford, quienes describieron el cromosoma Filadelfia en pacientes con leucemia mieloide crónica. En 1947, el patólogo Sidney Farber adquirió antagonistas del ácido fólico, provenientes del bioquímico Subbarow, y los administró a niños con leucemia observando remisión temporal. Hoy día el progreso científico, como la aplicación de imatinib en ciertas formas de leucemia, ha dado pruebas de la llamada terapia blanco en pacientes con diversos cánceres.

Palabras clave: leucemia, historia de la leucemia.

ABSTRACT

The First published description of a case of leukemia was present by Velpeau in 1827. Eleven years after, Donné described a patient with an excess of white blood cells, and in 1845 a patient with an enlarged spleen in which death took place from the presence of purulent matter in the blood, was reported by J.H Bennett. The term leukemia was coined by Virchow in 1856. Further advances in the understanding of leukemia occurred rapidly thereafter by several scientists like Ehrlich, who developed a technique of staining cells, Neumann, who recognized that the blood cells were made in the bone marrow, an Norwell and Hungerford who described the Philadelphia Chromosome in patients with chronic myelogenous leukemia. In 1947 the pathologist Sidney Farber acquired folic acid antagonists, that were available to him by the biochemist Subbarow, and administered to children with leukemia observing temporary remission. Today, scientific progress like the successful therapeutic application of imatinib in patient with certain forms of leukemia, has provided a proof of target therapy in patients with various types of cancer.

Key words: Leukemia, History of Leukemia.

Lo sorprendente es que si tomamos en cuenta todos los progresos realizados hasta ahora, estos son quizá únicamente, la primera página del prefacio de un trabajo infinito.

Ernest Renan (1823-1892)

* Departamento de Biología Celular y Tisular Universidad Panamericana, México, D.F.

Correspondencia: Carlos Ortiz Hidalgo. Departamento de Patología Centro Médico ABC, Sur 135 #116 Col. Las Américas, México D.F. Correo electrónico: cortiz@abchospital.com

Este artículo debe citarse como: Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. Patología Rev Latinoam 2013;51(1):58-69.

La palabra leucemia (*Leukämie*) significa “sangre blanca”, (del griego *leuco*, λευκός: “blanca” y *emia*, αἷμα: “sangre”) o *Weisses Blut*, término que fue propuesto por Rudolf Virchow (1821-1902) en 1846.^{1,2} La descripción de esta enfermedad requirió del uso del microscopio y es por esto que no hay informes previos a 1800 de leucemias, puesto que este se comenzó a utilizar con fines diagnósticos ya avanzados los

1800.^{1,3} Anton van Leewenhoek (1632-1725) y Jan Swammerdam (1637–1680) independientemente describieron los eritrocitos por 1674, y la descripción de los corpúsculos blancos (leucocitos) o *globuli albicantes* se le atribuye tanto a Jean-Baptiste de Senac (1693-1770) (médico de Luis XV) como a Joseph Lieutaud (1703-1780) (a quien también se le acredita la descripción del eje hipotálamo hipofisario y la primera descripción del mesotelioma) y 20 años después, el anatomista Inglés William Hewson (1739-1774), quien describió los vasos linfáticos, le dio el nombre de leucocitos a estos corpúsculos blancos.⁴

La historia de la leucemia es un compendio de pequeñas historias dentro de una misma, que con el paso del tiempo se entrelazan elegantemente y da la historia actual de este padecimiento. ¿Quién fue el primer médico en descubrir la leucemia? Hay cuatro personajes que se disputan la primicia, sin embargo, se ha dicho que tanto en la ciencia como en algunos aspectos de la vida, se le da la prioridad a la persona que primero convence al mundo, y no siempre es el mismo a quien se le ocurrió primordialmente la idea.^{5,6}

Presentamos a continuación algunas notas sobre la historia de la leucemia.

PRIMEROS CASOS DE LEUCEMIA

A pesar de que se le acreditan descripciones de leucemia a Peter Cullen de Glasgow, Jacques Charles Collineau, A. Duplay de París, y Henry William Fuller de Inglaterra los personajes más citados que disputan la prioridad del descubrimiento de esta enfermedad son Velpeau, Donné, Bennett y Virchow.⁵

Fue en 1827 cuando el célebre médico francés, nativo de Breches, Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795-1867) vio a un paciente con leucemia, pero Velpeau, es posible, que sea mejor conocido por los epónimos de “vendaje de Velpau” para soporte del brazo, el “canal inguinal de Velpeau”, “la hernia femoral de Velpeau”, y la hidradenitis supurativa o “enfermedad de Velpeau”.⁷ Su actividad principal fue la cirugía y, a los 38 años de edad, fue nombrado jefe del departamento de cirugía de la Universidad de París, donde permaneció por 33 años. Fue un escritor prolífico y se conocen cerca de 340 manuscritos entre los que figuran textos de anatomía quirúrgica (1825), obstetricia (1830), medicina general (1832), embriología (1833) y enfermedades del útero (1854) y de la glándula mamaria (1854).⁸

El paciente con leucemia visto por Velpeau, conocido como *monsieur Vernis*, era un florista y vendedor de limonadas parisino de 63 años de edad, quien se quejaba de fiebre, debilidad y crecimiento del hígado y bazo. A la muerte de Vernis, ocurrida pocos días después de su ingreso al Hospital, Velpeau realizó la autopsia y encontró que el bazo estaba crecido y pesaba 4.5 kg y notó que la sangre era muy espesa y de consistencia “semejante a una papilla”, y bajo el microscopio, vio que esta presentaba numerosos “glóbulos de pus en la sangre”. Los hallazgos anatómicos e histológicos de este paciente, Velpeau los informó ante la *Académie Royale de Médecine* en París, y fue publicado en marzo de 1827.⁷

Unos años después (en 1839), también en la ciudad de París, Alfred François Donné (1801-1978), del Hospital *Hôtel-Dieu* (que está en la *Île de la Cité*, junto a la Catedral de *Notre Dame*), fue consultado por su amigo Jean B.P. Barth (1806-1877) para ver una mujer, ama de casa, de 44 años de edad que presentaba el bazo crecido que ocupaba toda la cavidad abdominal.⁹ La paciente había sido internada el 26 de junio de 1839 y comentó que unos meses después de haber dado a luz había notado poco a poco el crecimiento de un tumor en su abdomen. Donné solicitó que se le tomara una muestra de sangre y la examinó en su microscopio. Donné, hay que hacer notar, era un experto microscopista y pregonaba el uso de este instrumento como una importante arma diagnóstica. Fue con ayuda de este instrumento que, en 1836, descubrió en citologías vaginales el protozooario *Trichomonas vaginalis* (conocidas como tricomonas de Donné y fue el segundo protozooario descrito en humanos; el primero fue la *Giardia*, encontrado por Leewenhoek a fines del siglo XVII en sus propias heces fecales) y publicó numerosos estudios microscópicos donde describió el contenido celular del calostro y el de la secreción, nasal entre muchas otras aportaciones originales.⁹ Donné fue el primero en Francia en establecer (con su propio dinero) un curso de microscopía. Instaló veinte microscopios en el anfiteatro del *Hôtel-Dieu* y, junto con su amigo el físico León Foucault (1819-1868) (famoso por el conocido “péndulo de Foucault” con que se demostró la rotación de la tierra) diseñó el primer microscopio fotoeléctrico con el cual pudo proyectar en pantallas sus preparaciones para sus alumnos de clase.¹⁰ Inventó también el microscopio portátil que diseñó de un tamaño apropiado para que cupiera en la bolsa de su abrigo facilitando su transportarte. Muy probablemente fue con uno de esos

microscopios con que examinó la sangre del paciente que le había sido consultado por el Dr. Barth. En su informe Donné dice lo siguiente: “[...] la sangre que me mandaron tiene cambios sobresalientes y notables [...] Más de la mitad de las células son glóbulos mucosos, y esto debe de ser explicado. Usted sabe, que la sangre tiene normalmente tres tipos de célula: 1) células rojas, las células esenciales de la sangre; 2) células blancas o células mucosas y 3) los glóbulos pequeños. Es la segunda variedad la que domina, que uno piensa, no sabiendo nada de la historia clínica, si esta sangre no contiene pus, y como usted sabe, las células de la pus no pueden ser todavía diferenciadas de las células mucosas [...]”.

A pesar de que Donné vio a este paciente en 1839 el caso fue informado en 1844 en su libro *Cours de Microscopie*, junto con otro caso posterior similar. Donné utilizó daguerrotipos para ilustrar bellamente su tratado de microscopía donde aparecen imágenes de cristales de ácido úrico, moco vaginal con tricomonas y pus de pacientes sifilíticos, entre muchas otras “daguerromicrografías”¹⁰ (figura 1). En la introducción de este tratado de microscopía Donné menciona que muchos estudiantes extranjeros asistían a sus clases y demostraciones microscópicas y uno de estos alumnos fue el médico Inglés John Hughes Bennett (1812-1875).¹¹ Bennett había llegado a París, donde permaneció un año, (1837-1838) y posteriormente pasó dos años a Alemania (1838-1840). A su regreso al Reino Unido Bennett ingresó al *Edinburgh Royal Infirmary* e instauró cursos de histología y patología en esa universidad. Su actividad académica fue enorme. Estableció el curso de histología y el uso del microscopio como instrumento de diagnóstico. Fue él, por ejemplo, quien describió la aspergilosis pulmonar en 1842 en el trabajo titulado *On the Parasitic Vegetable Structures found growing in Living Animals* y publicó libros tanto de medicina general como de patología.^{11,12}

En febrero 27 de 1845, en el Hospital *Edinburgh Royal Infirmary*, Bennett atendió a un paciente escocés llamado John Menteith, de 28 años de edad, con un “misterioso” crecimiento del bazo e hígado, de 8 meses de evolución.¹² El joven Menteith evolucionó con fiebre, sangrados, dolor abdominal y con tumores en cuello, axilas e ingles. Murió la mañana del 15 de marzo de ese mismo año. Cuatro días después de su muerte Bennett realizó el estudio *post mortem* y encontró crecimiento masivo del bazo (midió 35 cm de longitud), del hígado y de los ganglios linfáticos. En el examen microscópico describió: *The yellow coagulum of*

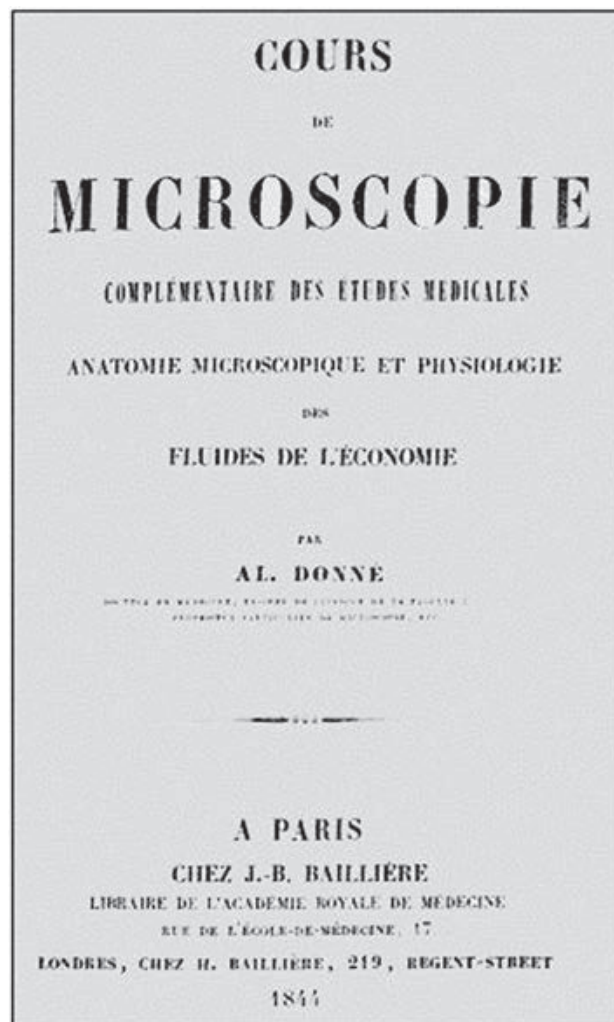


Figura 1. Portada del libro de Alfred Donné titulado *Cours de Microscopie*, editado en París en 1844.

*the blood was composed of coagulated fibrin in filaments, intermixed with numerous colorless corpuscles [...] The corpuscles varied in size from 1/80th to 1/120th of mil. in diameter; they were rounded, their cell wall granular and presented all the appearance of pus corpuscles [...] The enlarged lumbar glands on being pressed exuded a fluid that was crowded with corpuscles; some resembling the colorless corpuscles already alluded to: other oval and round containing a distinct nucleus.*¹³ El pus en la sangre, se preguntó Bennett, ¿de dónde puede venir? El pus, él muy bien lo sabía, viene de una infección, pero no pudo encontrar el sitio de origen. Buscó abscesos, heridas infectadas y al no encontrar explicación pensó que la

“supuración de la sangre” era espontánea.¹³ Los dibujos microscópicos que realizó unos años después resultaron ser las primeras ilustraciones de las células sanguíneas de un paciente con leucemia (muy posiblemente de leucemia mieloide crónica).^{3,14} Bennett publicó sus resultados en un artículo en la revista Escocesa *Edinburgh Medical and Surgical Journal* bajo el título *Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood*,¹³ y unos años después llamó a esa alteración sanguínea “leucocitemia”.¹⁴ En el mismo fascículo donde está publicado el artículo de Bennett apareció uno de un caso similar firmado por David Craigie (1793-1866), de Edimburgo, donde indica igualmente que los casos se debían a “supuración de la sangre”.¹⁵ Bennett, en la introducción de su artículo, escribe: *I agree with him (Craigie) that the immediate cause of death was owing to the presence of purulent matter in the blood, notwithstanding the absence of any recent inflammation, or collection of pus in tissues*.¹³

Justo seis semanas después del artículo publicado por Bennett apareció otro titulado *Weisses Blut* firmado por el patólogo alemán Rudolf Virchow (1821-1902) a quien le debemos el término leucemia (*Leukämie*).¹ Esta palabra significa, literalmente, sangre blanca (*Weisses Blut*) y fue propuesta por Virchow cuando tenía 24 años de edad y era un joven patólogo del hospital *Charité* en Berlín. Él vio en consulta, el 1 de marzo de 1845, a una cocinera de 50 años de edad, de nombre María Straide, con historia clínica de 4 años con fatiga crónica y distensión abdominal. A la exploración física presentaba esplenomegalia ligeramente dolorosa y edema de los miembros inferiores, además de diarrea. Había presentado epistaxis durante ocho días seguidos y erupciones cutáneas, así como pérdida de la fuerza. La señora Straide murió la mañana del 31 de julio de 1845.^{2,5}

El estudio *post mortem* lo realizó Virchow 28 horas después de la muerte y encontró palidez de todos los órganos, así como “puntos blancos” en el hígado y crecimiento masivo del bazo. Al examen microscópico observó que: “[...] en todos los vasos había masas de células que semejabán pus, corpúsculos sin color [...] por lo tanto cuando hablo de que hay sangre blanca me refiero a que la proporción entre los corpúsculos rojos y blancos está invertida [...]”, que eran hallazgos similares a los de Bennett. Dos años después, Virchow informó otro caso similar donde indicó que: “[...] He demostrado que las características microscó-

picas de los cambios encontrados en la sangre no justifican la suposición de una transformación supurativa, sino más bien que, los corpúsculos normales no son en absoluto diferentes a los del caso examinado [...]” Además supuso que había una conexión entre el crecimiento masivo del bazo y ganglios linfáticos y la presencia de corpúsculos sin color y sugirió, hacia 1849, que había dos variedades de la enfermedad; la esplénica (*splenemia*) y la linfática (*lymphemia*), proponiendo así la primera clasificación de esta enfermedad.¹⁶

Aunque Velpeau y Donné informaron casos de leucemia, no dieron un nombre a esta entidad y fueron Bennett y Virchow los que la describieron con mayor detalle (figura 2). La historia le ha dado la prioridad a Bennett porque su artículo apareció algunas semanas antes que el artículo de Virchow. Además, es posible que el término de “leucocitemia”, elegido por Bennett, sea más correcto, pues indica las características microscópicas de la sangre, a diferencia del término de sangre blanca (*Leukämie*) propuesto por Virchow, pues aunque lo que prolifera son efectivamente los “glóbulos blancos”, el aspecto de la sangre de estos pacientes no tiene color blanco.^{2,3,5} Lo que es irrefutable es que ambos identificaron a la leucemia como una enfermedad propia de las células sanguíneas de los elementos entonces llamados “corpúsculos sin color”; sin embargo, ninguno de los dos pudo explicar el mecanismo o el origen de esta nueva enfermedad.

Para entonces, las tinciones para células eran rudimentarias y el conocimiento del origen de las células de la sangre no se conocía con precisión. Bennett creía que las células rojas eran los núcleos expulsados de las células blancas, “las células sin color”, y que un problema en



Figura 2. John Hughes Bennett (1812-1875) (izquierda) y Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902) (derecha).

este proceso podría dar el predominio de células blancas. Por su lado Virchow pensaba que las “células blancas” de la leucémica podían originarse de la linfa o en el bazo.¹⁷

Entretanto se produjeron diversos debates entre los líderes médicos europeos de la época donde se cuestionaba si la leucemia era una enfermedad *per se* o el resultado de caquexia crónica o una forma de paludismo. Solamente unos pocos pensaban que la leucemia era una enfermedad en sí misma. Curiosamente, el doctor Arthur Conan Doyle (1859-1930), el autor del popular detective Sherlock Holmes, cuando trabajaba como médico en Birmingham, Inglaterra, publicó un caso en la revista *Lancet*, (Doyle AC. *Notes on a case of leucocythaemia. Lancet 1882;119[3056];490*) donde describió a un paciente de 29 años de edad con esplenomegalia y numerosos leucocitos en la sangre, que diagnosticó como leucemia, y pensó que ésta era secundaria a paludismo.³

Entre quienes sostenían que la leucemia era una enfermedad individual estaba el patólogo francés, respetado profesor de la universidad de París y miembro del hospital *Charité*, Gabriel Andral (1797-1879), considerado el fundador científico de la hematología.¹⁸ A la muerte de François-Joseph-Victor Broussais, en 1839, Andral fue nombrado profesor de patología general y terapéutica y fue el primero en exigir a sus alumnos estudiar la sangre en todo enfermo y analizaba bajo el microscopio los frotis de sangre de sus pacientes (Thomas Hodgkin, conocido por el epónimo linfoma de Hodgkin, fue uno de sus alumnos). Por diversas observaciones realizadas en estudios de autopsias en pacientes leucémicos Andral consideró que la leucemia era una alteración propia de la sangre, y a partir de entonces poco a poco la leucemia fue aceptada en el terreno médico, nuevos casos comenzaron a ser publicados y diversos estudios aparecieron en la bibliografía mundial.

No fue sino hasta 1869 cuando se realizó un importantísimo avance biológico en el estudio de la leucemia: fue relacionada con la enfermedad de la médula ósea.¹⁹ Fue el patólogo alemán nacido en Königsberg, F. Ernst C. Neumann (1834-1918), alumno de Hermann Ludwig F. von Helmholtz (1821-1894) y Virchow, quien al estudiar microscópicamente fragmentos de hueso demostró que la hematopoyesis se llevaba a cabo en la médula ósea. Fue él quien postuló que las células de la sangre se originaban de una precursora común a la que denominó célula madre (*Stammzelle*) (figura 3). Asimismo, Neumann indicó que, además de las leucemias linfática y esplénica propuestas



Figura 3. Franz Ernst Christian Neumann (1834 - 1918).

por Virchow, había una originada en la médula ósea que llamó “leucemia mieloide”.^{3,19}

En Turín, Italia, Giulio Bizzozero (1846-1901) (alumno del legendario Camilo Golgi y descubridor del *Helicobacter pylori* en 1892), así como Alexander A. Maximow (1874-1928), autor del famoso libro de histología (Maximow/Bloom/Fawcett), también llegaron a la misma conclusión que Neumann. Estos descubrimientos fueron trascendentales porque se formuló, por primera vez, que la leucemia era una enfermedad propia de la médula ósea y se propuso su designación como “leucemia mielógena”. Neumann fue un trabajador inagotable y son conocidos diversos epónimos: células de Neumann = eritoblastos; vaina de Neumann = vaina dentinal; tumor de Neumann = épulis congénito y la ley de Neumann = el reemplazo de tejido graso en la médula ósea roja durante el proceso de envejecimiento.¹⁹

Hasta 1877 la observación de los frotis sanguíneos con el microscopio era muy difícil por la falta del color de las preparaciones. Un paso trascendental a este respecto se dio ese año por uno de los más grandes médicos científicos de todos los tiempos: Paul Ehrlich (1854-1915), quien recibió el Premio Nobel en Medicina en 1908 junto con Iliá Ilich Méchnikov. Cuando aún Ehrlich era estudiante de medicina, y ayudado por su primo Karl Weigert (1845-1904) que dominaba el arte de la coloración celular, desarrolló diversos métodos para teñir células, y pudo, por primera vez, demostrar las características nucleares y citoplásmicas de las células de la sangre e hizo énfasis en los numerosos gránulos citoplásmicos que algunas de las células sanguíneas poseen.^{2,3,5} Fue Ehrlich quien acuñó los términos de células acidófilas (que hoy se conocen como eosinófilos, por su afinidad a la eosina), los basófilos y los neutrófilos e indicó que las leucemias se originaban de células granulares (de granulocitos/leucemias mieloides) y de células sin gránulos (hoy conocidas como leucemias linfoides). Al igual que Neumann Bizzozero y Maximow, Ehrlich defendió que las leucemias eran originadas en la médula ósea y dijo que como la médula ósea y el bazo producían los mismos elementos sanguíneos sin color, las leucemias debía de dividirse en linfática y mieloide. En 1900, Otto Nägeli (1871-1938), profesor de la Universidad de Tubinga en Alemania, describió el mieloblasto, el monoblasto y el linfoblasto e indicó que, en casos de leucemias agudas, estas células eran las que predominaban en el corte histológico. Se conoce con el epónimo “leucemia de Nägeli” a la leucemia monoblástica.^{2,5}

Primeros estudios genéticos en leucemias

Alrededor de 1858 Virchow reconoció que los tumores presentaban alto grado de proliferación, pero no pudo registrar exactamente las causas de este rápido crecimiento anormal. Sugirió que la inflamación o el microambiente donde la célula crecía podrían ser la causa de los tumores.²⁰ En la Universidad de Praga, a aproximadamente 300 km del laboratorio de Virchow, el médico alemán Walther Flemming (1843-1905), al teñir con anilinas diversas células de la salamandra, encontró una estructura en el núcleo que absorbía fuertemente los colorantes y la llamó cromatina; en Berlín, en 1888, Wilhelm von Waldeyer (1836-1921) llamó a estas estructuras cromosomas (del griego, *khroma* (color) y *soma* (cuerpo) o sea “cuerpo coloreado”).²⁰ Sin embargo, ni Flemming ni Waldeyer pudieron asignar

alguna función a estos elementos nucleares. Una vez más, dos alumnos de Virchow, Hansemann y Boveri, aportaron importantes ideas para entender el origen del cáncer (figura 4). David Paul von Hansemann (1858-1920) (conocido por los patólogos por el epónimo de histiocitos de von Hansemann de la malacoplaquia) examinó, también con anilinas colorantes, cortes de diversos tumores y determinó que los cromosomas de Waldeyer estaban marcadamente anormales y planteó que la anomalía primaria radicaba en los cromosomas. Boveri, por otro lado, en su obra monumental titulada “Sobre el origen de los tumores malignos” y publicada en 1914, indicó que el cambio en el material nuclear era la causa primaria del cáncer.²⁰

Algunos años después, en el otoño de 1958, un descubrimiento en pacientes con leucemia mieloide crónica dio el inicio de la citogenética del cáncer.^{21,22} Peter C. Nowell (1928-) y David A. Hungerford (que murió en 1993 de esclerosis múltiple) del departamento de patología de la escuela de Medicina de la Universidad Pensilvania, en Filadelfia, descubrieron un diminuto cromosoma acrocéntrico derivado del cromosoma 22 en cultivos de células de pacientes con leucemia mieloide crónica, hoy se le conoce como “cromosoma Filadelfia” o Ph1²³ (figura 5). Este fue, por más de una década, el único cromosoma alterado asociado con una enfermedad específica. Hay que tomar en consideración que las observaciones hechas por Nowell y Hungerford fueron en 1958, solo dos años después de que el número (46) y características normales de los cromosomas humanos habían sido descritos por Joe-Hin Tjio (1919-2001) y Albert Levan (1905-1998).²⁴

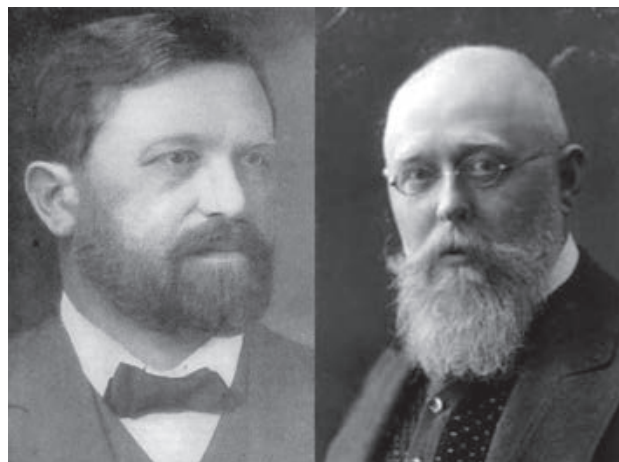


Figura 4. Izquierda: Theodor Heinrich Boveri (1862-1915). Derecha: David Paul von Hansemann (1858-1920).

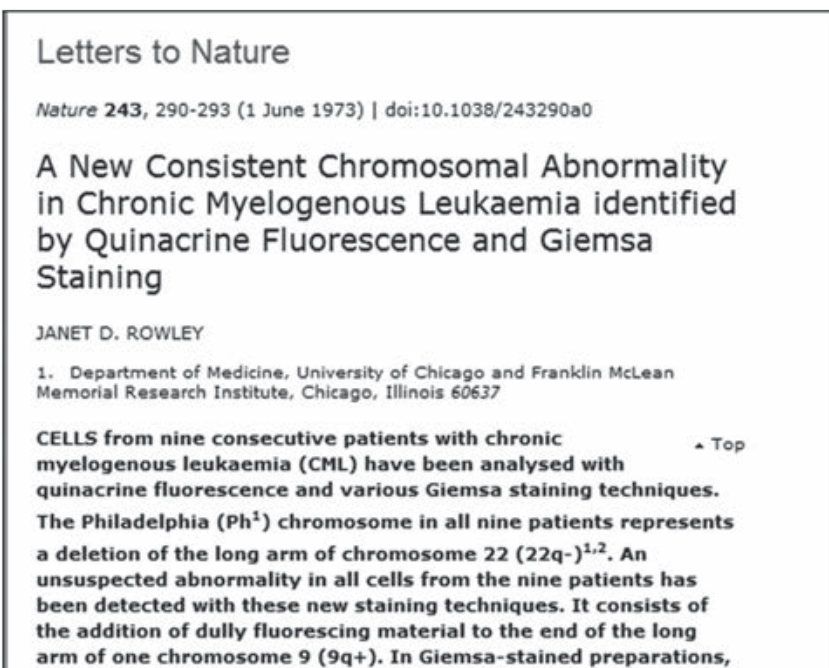
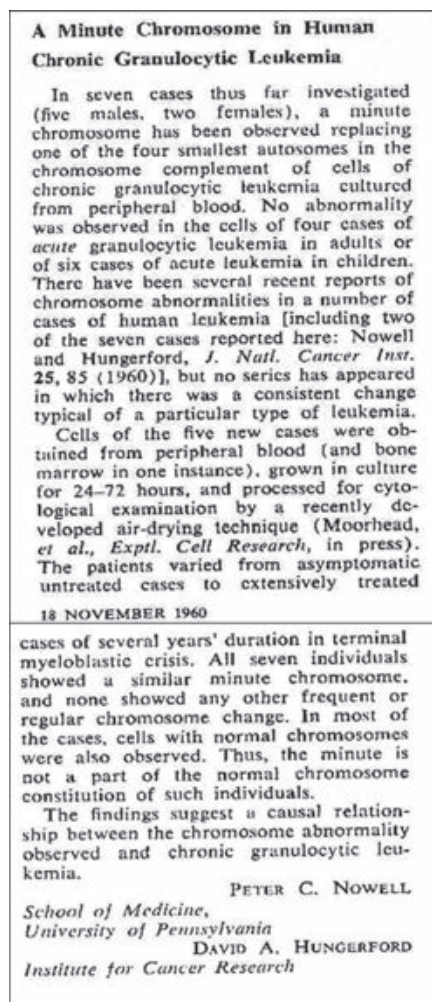


Figura 5. Izquierda: hoja frontal del artículo de Nowell y Hungerford donde describieron el cromosoma Filadelfia. Derecha: Hoja frontal del artículo de Rowley, donde describió la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22.

Hacia 1972 Janet (Davidson) Rowley (1925-), especialista en inmunología de la Universidad de Chicago, utilizando la técnica combinada de Giemsa y bandeado con quinacrina, que permite la identificación de cromosomas individuales, encontró que una parte del brazo largo del cromosoma 22 se cambiaba (translocaba) a la parte distal del cromosoma 9 [t (9:22)]^{25,26} (La Dra. Rowley también describió la translocación t (15; 17) de la leucemia promielocítica aguda y ha escrito hasta la fecha de esta redacción ¡651 artículos!). Rowley envió sus resultados a la revista *Nature* pero el artículo fue rechazado, por lo que juntó más pacientes, estudió detalladamente la sangre periférica de estos y afinó sus resultados. Su artículo fue aceptado y publicado en 1973²⁷ (figura 5).

El sitio de ruptura del cromosoma 22, descrito por Nora Heisterkamp y Johannes Groffen, se conoce hoy como bcr (*Breakpoint Cluster Region*) que se transloca a la región del protooncogen abl (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) del cromosoma 9. Esta fusión quimérica (bcr-abl) produce una proteína (identificada por el grupo del premio Nobel en medicina, David Baltimore), de 210 kDa con actividad de tirosina quinasa, que genera proliferación celular acelerada.²⁸ Esta puede hoy ser bloqueada por medio del medicamento STI-571 (mesilato de imatinib), conocido como Gleevec®, descrito en 1992 por Brian Drucker, Nicholas Lydon y Charles Sawyers (22). Hoy se conocen poco más de 600 fusiones de genes de diferentes tumores y hay grupos de investigadores, en

diversas partes del mundo, trabajando para bloquear las proteínas que resultan de estas fusiones anómalas.²⁵

El diagnóstico de leucemia siguió siendo, por muchas décadas, una sentencia de muerte. El descubrimiento del tratamiento fue lento, hallándose en parte por serendipia y en parte como resultado de unas tragedias brutales, producto de la inconsciencia humana (por ejemplo las dos Guerras Mundiales).

El inicio del tratamiento de la leucemia

Rudolf Virchow escribió, hacia 1858: “[...] No deseo, de ninguna manera, inferir que la enfermedad (leucemia) es incurable. Por el contrario, espero que para ésta, al fin sea descubierto algún remedio [...]”.

Los primeros tratamientos para la leucemia fueron muy variados e ineficaces. Se utilizó, por ejemplo, la quinina, el benceno, la solución de arsénico 1% (solución de Fowler), transfusiones sanguíneas y, desde 1900, rayos X con resultados poco alentadores. El caso al que nos referimos anteriormente, informado por Arthur Conan Doyle, por ejemplo, fue tratado con hierro y quinina sin haber obtenido resultados favorables. Fue la “barbarie” de las armas químicas durante las Primera y Segunda Guerras Mundiales la que aportó ideas para el tratamiento de la leucemia.²⁹

Durante la Primera Guerra Mundial las tropas alemanas utilizaron armas químicas en la tercera guerra de Ypres, al sur-oeste de Bélgica. Cuando lanzaron el gas mostaza (dicloro-dietil-sulfato) también conocido como HS (*hun stof*), causó en la mayoría muertes fulminantes y, entre los sobrevivientes, produjo ceguera permanente y diversos problemas pulmonares (una víctima de estas armas químicas fue el cabo alemán de 29 años de edad, Adolf Hitler, que quedó temporalmente ciego por el gas mostaza que los aliados en el frente occidental habían derramado en octubre de 1918).³⁰ Se observó que en los sobrevivientes, algunas células perdían su capacidad de división y fue por esto por lo que se pensó en utilizarlo como tratamiento contra el cáncer.^{29,31} Uno de los entusiastas con el uso de gas mostaza para tratamiento de diversos cánceres fue el célebre patólogo neoyorkino James Ewing (1866-1943), quien estudió experimentalmente este componente administrándolo, tanto en forma sistémica como tópica en tumores de animales.^{29,30}

En 1943 durante la Segunda Guerra Mundial, en el puerto de Bari, en el Mar Adriático, ocurrió una tragedia. Estaban varados aproximadamente 30 buques entre los

que se encontraba el S.S. *John E. Harvey*, cargado con gas mostaza que, por órdenes del presidente Franklin D. Roosevelt, iba a ser guardada. La tarde del 2 de diciembre, el navío *John E. Harvey* junto con otros 16 buques mercantes, fueron hundidos por bombarderos Ju-88 de la fuerza aérea alemana (*Luftwaffe*), comandados por el general y mariscal de campo Wolfram von Richthofen (1895-1945) (primo del famoso Barón Rojo, Manfred von Richtofen). A este acontecimiento se le conoce como la “Tragedia de Bari” o el “Perl Harbor del Mediterráneo”.^{29,30} El gas mostaza se derramó y más de 1 000 marineros y personal portuario murieron; 800 personas fueron hospitalizadas con diversos problemas, entre ellos quemaduras graves. El coronel Stewart F. Alexander fue enviado por el General Eisenhower a Bari para estudiar las consecuencias médicas de la tragedia. Las autopsias realizadas a las víctimas revelaron que el gas mostaza había atacado preferentemente la médula ósea y destruido las células blancas de la sangre. En su informe, Alexander indicó que si el gas mostaza afectaba preponderantemente a los leucocitos este, de alguna forma, podría ser benéfico para el tratamiento de pacientes con leucemia.^{29,30}

La idea de utilizar derivados del gas mostaza para tratar enfermedades neoplásicas ya había sido considerada años antes de la tragedia de Bari cuando, en 1942 en la universidad de Yale, Louis S. Goodman (1906-) y Alfred Gilman (1908-1984), mejor conocidos por el majestuoso libro *Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, habían aislado extractos del gas mostaza (clormetina, Mustargen®) y encontraron que brindaban beneficio temporal a pacientes con linfoma de Hodgkin y otros tipos de linfomas, así como en las leucemias.^{29,30} Este trabajo apareció en la prestigiosa *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en septiembre de 1946 y es de hacer notar que todos los autores firmantes fueron importantes médicos que contribuyeron, en diversas áreas del desarrollo de la hematología y quimioterapia como los mismos Goodman y Gilman, así como Maxwell Wintrobe, William Dameshek y Margaret McLennan.³² Pronto otros agentes quimioterápicos aparecieron en escena como el desarrollo del busulfano por el grupo de Sir Alexander Haddow (1907-1976), del *Chester Beatty Research Institute* en Londres, con el que se obtuvo la remisión de pacientes con linfoma; o la vincristina y vimbastina obtenidos de la vinca rosa (bígaro de Madagascar o *Catharanthus roseus*).³⁰

La primera quimioterapia para la leucemia la aplicó un patólogo

Para 1940 virtualmente todos los niños con cáncer, y en especial aquellos con leucemia, sobrevivían cuanto más unos meses después del diagnóstico. El tratamiento que se tenía hasta entonces prácticamente no servía. El pesimismo invadía a la comunidad médica general, a excepción de unos cuantos entre los que estaba el patólogo Sidney Farber, de Boston, quien atendió la leucemia del niño Robert Sandler en 1947³³ (figura 6).

Los gemelos Robert y Elliot Sandler habían nacido en Dorchester, Massachusetts, en 1945 sin complicaciones.²⁰ Durante los dos primeros años de vida ambos crecieron llenos de vitalidad pero, a principios del mes de agosto de 1947, uno de ellos, Robert, enfermó súbitamente. Tuvo fiebre acompañada de letargo, anorexia, vómitos y palidez generalizada. Sus padres, Solomon y Helen Sandler, lo llevaron al Hospital de Niños de Boston donde fue admitido el 26 de agosto de 1947. Ahí, los médicos que lo examinaron encontraron que además, presentaba crecimiento de ganglios linfáticos, bazo e hígado.^{20,34} Con

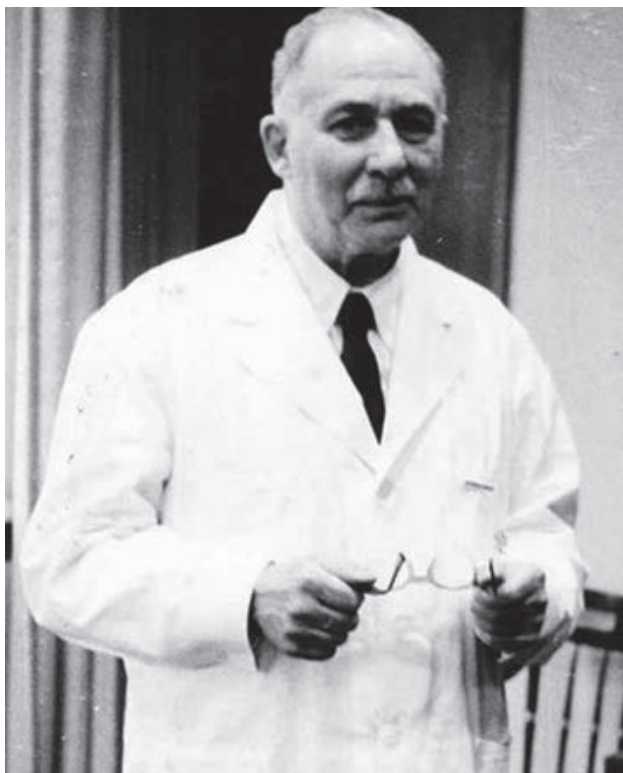


Figura 6. Sidney Farber. Por cortesía de *The Yellapragada Subarow Archives on Line*. Fotografía de S.P.K. Gupta.

los estudios de rayos X encontraron que diversos huesos estaban afectados y, en la muestra de sangre, detectaron hemoglobina baja y conteo de leucocitos notablemente aumentado (con 41 por ciento de blastos). El frotis de sangre fue analizado por el patólogo Sidney Farber (1903-1973), por aquel entonces jefe de la División de Laboratorios e Investigación del *Children's Medical Center*. Al observar los preparados bajo su microscopio corroboró la presencia de células linfoides blásticas e hizo el diagnóstico de leucemia (linfoblástica aguda); hasta entonces ningún tratamiento había resultado eficaz.³⁴

Cuadros similares al de Robert habían sido vistos años antes. Posiblemente el primer caso de leucemia informado en niños fue en 1860 en la ciudad alemana de Würzburg.^{2,3,5} La paciente, de nombre María Speyer, tenía 5 años de edad y en los últimos días la habían visto pálida, débil y con numerosos moretones en brazos y piernas. Sus padres llamaron al doctor de la familia, *Herr Doctor Stern*, quien notó además que el bazo estaba crecido y ocupaba casi toda la cavidad abdominal. Stern le informó a los padres de María que nunca había visto un caso similar por lo que, a su vez, consultó a su colega el Dr. Michel Anton Biermer (1827-1892), conocido por su destreza en el diagnóstico de enfermedades raras. Biermer, también alumno del legendario Virchow, acudió a la casa de los Speyer cargando en su maletín su microscopio y tomó una muestra de sangre. Utilizando la luz de una vela para iluminar observó el aumento de "células blancas" (*exquisit Fall von Leukämie*). Desafortunadamente nada se pudo hacer para salvar la vida de María y murió tres días después del diagnóstico.^{2,3,5}

Regresando a la historia del niño Robert Sandler, una vez que le fue diagnosticada la leucemia por Farber, él mismo pensó en el tratamiento. Un año después de la muerte de Virchow nació Sidney Farber en Búfalo N.Y., en 1903, y se formó como patólogo en el Hospital *Peter Bent Brigham* (hoy *Brigham & Women Hospital*), en Boston, bajo la tutela del gran maestro Simeon Burt Wolbach (1880-1954). Farber fue el primer patólogo pediatra del *Children's Hospital* en Boston, y sus intereses fueron muy diversos.³⁴ Por primera vez por ejemplo, describió que la fibrosis quística era una enfermedad sistémica e hizo contribuciones primordiales sobre la fisiopatología de las membranas hialinas en recién nacidos. También presentó la descripción clásica de la transposición de los grandes vasos, estudió el síndrome de muerte súbita en los niños y describió la encefalitis equina en el hombre. Pero muy

probablemente su mayor contribución a la medicina fue el tratamiento de la leucemia, por lo que se le conoce como el padre de la quimioterapia moderna.^{34,35}

Farber sabía que cuando se administraba ácido fólico (factor de Wills o vitamina B9) a los pacientes con leucemia para tratar de corregir la anemia, estos desarrollaban una fase acelerada de leucemia.²⁰ De esto dedujo que los antagonistas del ácido fólico pudieran tener un efecto antileucémico. Así, a su amigo el bioquímico nacido en India, Yellapragada Subbarao (o Subba Raw) (1845-1949), que trabajaba en los *Lederle Laboratories* en Nueva York y estudiaba también los efectos del ácido fólico, le pidió que sintetizara algunos antagonistas de este compuesto. Subbarao había demostrado que los antifolatos interferían con el metabolismo del ácido fólico y que ello resultaba en la inhibición del crecimiento celular. Farber recibió, en el verano de 1947, desde Nueva York, un paquete con antifolatos y los probó en algunos animales; seleccionó el antifolato más eficiente: el ácido amino pteroilglutámico que después se llamó aminopterina. Administró este compuesto por vía intramuscular a Robert Sandler el 6 de septiembre de 1947 (junto con otros 16 pacientes entre 1947 y 1948): primero 20 mg de aminopterina diariamente por dos meses, después 40 mg y así hasta llegar a 1 g.²⁰ La respuesta inmediata no fue tan buena pero para diciembre la cuenta de leucocitos había bajado de 60 000 a 9 000. Robert volvió a caminar luego de dos meses, ya no tenía dificultad para respirar y el bazo e hígado habían disminuido de tamaño. Por primera vez en la historia se había inducido la remisión en un paciente con leucemia que había ingresado al hospital unos meses antes, moribundo. Farber seleccionó a 5 de sus 16 pacientes y publicó sus resultados en el fascículo del 3 de junio de 1948 de la prestigiada *New England Journal of Medicine*; se convirtió en un clásico en la historia de la medicina.³⁶ En este manuscrito Farber manifestó que no había evidencia para sugerir la “curación” de la leucemia aguda en estos niños; sin embargo, indicó que se había generado una dirección para futuras investigaciones concernientes a la naturaleza y tratamiento de la leucemia aguda en niños.

Este mismo año, la organización de caridad *Variety Club of New England* donó dinero para la fundación de la *Children's Cancer Research Foundation*, precursora inmediata del *Dana-Farber Cancer Institute* en Boston. Farber participó en diversos comités del NIH (*National Health Institute*), de la FDA (*Food and Drug Administration*)

y del Instituto de las Fuerzas Armadas (AFIP). Durante 15 años fue miembro del Consejo Nacional de Asesoría de Cáncer y fundador y director del Comité Nacional de Quimioterapia contra el Cáncer, establecido en 1955. De 1959 a 1964 fue miembro de la Organización Mundial de la Salud como experto asesor en cáncer y recibió más de 20 galardones entre los que se encuentran los prestigiosos reconocimientos *Jud Award for Cancer Research*, *Lasker Award for Chemotherapy*, *Papanicolaou Award for Cancer Research* y el *American Award for Cancer Research*, entre otros. Fungió como presidente y director de la *Children's Cancer Research Foundation* y fue profesor emérito de Patología de la Escuela de Medicina de Harvard. Murió el 30 de marzo de 1973 cuando estaba trabajando en su oficina del octavo piso del edificio de investigación.^{20,34,35} Sidney Farber es recordado, además de por sus importantes contribuciones a la medicina, por su gran generosidad y por la ayuda incondicional que prestaba a sus colaboradores, a los estudiantes de medicina y a sus pacientes.

Actualmente en casos donde la respuesta al tratamiento no es la adecuada, la enfermedad todavía puede ser controlada por medio de trasplante de médula ósea. Este es un procedimiento que fue desarrollado prácticamente por un solo hombre: Eduard Donnall (Don) Thomas (1920-), egresado de la Universidad de Harvard y profesor emérito de la Universidad de Washington.³⁷ Sidney Farber le proporcionó un laboratorio en el entonces nuevo edificio de investigación y presenció la remisión del niño Robert con la ayuda de los antifolatos. Después de que Joseph E. Murray realizara el primer trasplante de riñón entre gemelos idénticos en diciembre de 1954, se pensó que trasplantar médula ósea sería un procedimiento imposible ¿Cómo “pegar” las células de la médula ósea al hacer un trasplante?, se preguntaban los médicos. Hoy (2013), exactamente hace 54 años, Don Thomas, en Coopertown N.Y. logró realizar el primer trasplante de médula ósea en gemelos univitelinos por lo que le fue concedido el Premio Nobel de Medicina junto con Joseph Murray en 1990. Thomas recibió ayuda tanto moral como técnica de parte de su esposa Dorothy “Dottie” Martin. En una entrevista, le dijeron que él era considerado “el padre del trasplante de médula”. Volteó lentamente viendo a su esposa Dottie y, señalándola, dijo: ¡Pues entonces aquí les presento a la madre!³⁷

Entre los personajes famosos que han padecido diversos tipos de leucemia se encuentran: Marie Curie y su hija Ire-

ne Joliot-Curie (se rumora que Pierre Curie, antes de morir en un accidente, presentaba ya datos clínicos compatibles con leucemia); la actriz Inglesa Kay Kendall, el cantante de ópera ruso Feodor Ivanovich Chaliapin; la campeona olímpica de patinaje, Sonia Heine; el cantante de *country western* Boxcar Willie; el vicepresidente durante el periodo de Nixon, Spiro Agnew; el astronauta del Apolo 14, Alan Shepard; la primera esposa de Ringo Star, Maureen Cox-Starkey; Pauline Robinson Bush, hija de George Bush Padre; Raisa Gorbachev, esposa de Michale Gorbachev; el tenor José Carreras y hasta “Enrique”, de Plaza Sésamo (*Ernie the Muppet*) que, cuando lo dejamos de ver en la televisión ¡nos dijeron que tenía leucemia!

Hay una historia con una trama conmovedora de una paciente japonesa con leucemia de nombre Sadako Sasaki³⁸ y con ella quiero terminar estas notas. Cuando el 6 de agosto de 1945 Harry S. Truman (1884-1972) ordenó al bombardero estadounidense B29 *Enola Gay* que lanzara una de las bombas atómicas sobre Hiroshima, Sadako tenía dos años y vivía a 1.5 km de la zona de explosión. En noviembre de 1954, cuando Sadako tenía 11 años de edad, comenzó a sentirse mal y fue diagnosticada con leucemia (enfermedad de la Bomba A), seguramente como efecto secundario de las radiaciones de la bomba atómica. Sadako ingresó al hospital en febrero de 1955 y su mejor amiga, Chizuko Hamamoto, le regaló una grulla de papel (origami) y le contó la leyenda de las mil grullas. Esa leyenda japonesa dice que la grulla vive 1 000 años y que si alguien está enfermo y hace mil grullas de papel, la grulla le concederá un deseo como la recuperación de la salud perdida. Sadako sabía que plegar grullas no era tarea fácil pero, en los días siguientes a la visita de Chizuko, decidió hacer mil grullas de papel para curarse. A medida que pasaban los meses iba aumentando el número de grullas pero el estado de Sadako iba empeorando, su piel empezó a amarrotarse, perdió el apetito y físicamente se iba debilitando más y más. Desafortunadamente, el 25 de octubre de 1955, cuando solo había logrado hacer 644 grullas murió, a los 12 años de edad. Tres años después de la muerte de Sadako, y con la esperanza de evitar más guerras en el futuro, los niños de toda la ciudad de Hiroshima recolectaron dinero y erigieron una estatua a Sadako, con una grulla en la mano, en el parque conmemorativo de la paz de Hiroshima (*Heiwa-kōen* de Hiroshima), epicentro de la explosión y donde se conserva un edificio en ruinas como recuerdo de la tragedia. El 6 de agosto, que ha sido

designado como día de la Paz, los niños de Hiroshima cuelgan grullas de colores en el monumento con la esperanza de transmitir paz al mundo (figura 7). Al pie de la estatua de Sadako se puede leer: “Este es nuestro llanto/ esta es nuestra oración/paz en el mundo”.³⁸



Figura 7. Estatua de Sadako Sasaki en Hiroshima. Por cortesía de: <http://www.google.com.mx/imgres?q=sadako+sasaki&um>

Como hemos visto, en la historia de la leucemia han estado involucradas muchas personas y numerosos temas científicos en diversos momentos de la historia. Todas estas son pequeñas historias de descubrimientos exitosos y de personas comprometidas con brindar alivio a los enfermos de cáncer. Estos logros representan la combinación de arduo trabajo, una gran intuición científica y, como siempre, una dosis de buena suerte.³⁹ Como afirma Lowenthal: la leucemia ha sido, por un lado, emblema de la catástrofe que el hombre puede infligir a su prójimo pero, por el otro, es también una odisea de triunfos de la medicina moderna.

REFERENCIAS

1. Virchow R. Weisses Blut. Neue Notizen aus Gebiete der Natur- und Heilkunde 1845;36:11151-156.
2. Seufert W, Seufert WD. The recognition of leukemia as a systemic disease. *J Hist Med Allied Sci* 1982;37:34-50.
3. Geary CG. The history of chronic myeloid leukemia. *Br J Hematol* 2000;110:2-11.
4. Izaguirre-Ávila R, de Michel A. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte II. El saber sobre su composición. *Iatroquímica de la sangre. Rev Inv Clin* 2005;57:85-97.
5. Kampen KR. The discovery and early understanding of Leukemia. *Leuk Res* 2012;36:6-13.
6. Degos L. John Huges Bennett, Rudolph Virchow... and Alfred Donné: the first description of leukemia. *Hematol J* 2001;2:1.
7. Velpeau A. Sur la résorption du pus et sur l'altération du sang dans les maladies clinique de persection nenemant. Premier observation. *Revue Medical Francaise et Étrangere* 1827;2:216-240
8. Dunnn PM. Dr Alfred Velpeau (1795–1867) of Tours: the umbilical cord and birth asphyxia *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:184-186.
9. Diamantis A, Magirokinis E, Androutsos G. Alfred Francoise Donné (1801-78): a pioneer of microscopy, microbiology and haematology. *J Med Biog* 2009;17:81-87.
10. Tobim W. Alfred Donné and Léon Foulcault: The first application of electricity and photography to medical illustration. *J Visl Commun Med* 2006;1:6-13.
11. Piller GJ. Leukaemia- A brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Hematol* 2001;112:282-292.
12. John Hughes Bennett History. En: <http://www.onc.ed.ac.uk/jhbl/history.htm> Consultado el 14 de abril del 2012.
13. Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edin Med Surg J* 1845;64:413-423.
14. Bennett JH On leucocythemia, or blood containing unusual number of colorless corpuscles *Monthly J Med Sci* 1851;12:17-35.
15. Craigie D. A case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter on the blood. *Edin Med Surg J* 1845;64:400-412.
16. Virchow R. Weisses Blut (Leukämie). *Virchow Arch* 1847;1:563-569.
17. Hamblin T. Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:1023-1034.
18. Doyle L. Gabriel Andral (1797-1876) and the first report of lymphangitis carcinomatosa. *J Roy Soc Med* 1989;82:491-493.
19. Steensma DP. The chronic myeloproliferative disorders: An historical perspective. *Curr Hemaol Rep* 2003;2:221-230.
20. Mukherjee S. The emperor of all maladies. A biography of cancer. Scribner. New York 2010.
21. Koretzy GA. The legacy of the Philadelphia chromosome. *J Clin Invest* 2007;8:2030-2033.
22. Nowell PC. Progress with chronic myelogenous leukemia: A personal perspective over decades. *Ann Rev Med* 2002;53:531-513.
23. Nowell PC, Hungerford D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia *Science* 1960;132:1495.
24. Tjio JM, Levan A. The chromosome number of man *Hereditas* 1956;42:1-6.
25. Nowell P, Rowley J, Knudson A. Cancer genetics and cytogenetics- defining the enemy within. *Nat Med* 1998;10:1107-1111.
26. Chandra HC y col. Philadelphia chromosome symposium: commemoration of the 50th anniversary of the discovery of the Ph chromosome. *Cancer genetics* 2011;204:171-179.
27. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature* 1973;243:290-293.
28. Hunter T. The treatment for chronic myelogenous leukemia: the long road to imatinib. *J Clin Invest* 2007;117:2036-2043.
29. Papac RJ. The origin of cancer therapy. *Yale J Biol Med* 2001;74:391-298.
30. Li JJ. Cancer Drugs: from nitrogen mustard to Geevec en: Laughing gas, Viagra and liptor. The human stories behind the drugs we use. Oxford University press 2006:3-42.
31. Krunmbhaar EB, Krumbhaar H. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning. *J Med Res* 1919;40:497-508.
32. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen Mustard Therapy. Use of methyl-bis (Beta-Chlorthyl)amine Hydrochloride and Tris (beta-Chloroethyl)amine Hydrochloride for Hodgkin's disease, Lymphosarcoma, Leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;136:126-132.
33. Lichman MA. Battling Hematological Malignancies: the 2000 years' war. *The Oncologist* 2008;13:126-138
34. Foley GE. Sidney Farber Obituary. *Cancer Res* 1974;34:659-661.
35. Miller DR. A tribute to Sidney Farber -the father of modern chemotherapy. *Br J Haematol* 2006;134:20-26.
36. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolfe JA. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteyl-glutamic acid (aminopterin). *N Eng J Med* 1948;238:787-793.
37. Thomas D Bone marrow transplantation-Past, present and future. Nobel Lecture Dec 8, 1990.
38. Coerr. Eleanor. Sadako y las mil grullas de papel. Everest Pub (Educación Moral Cívica, educación para la Paz). Canada, 1996.
39. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Lekemia* 2008;22:3-13.