

## Trombosis venosa esplácnica como manifestación inicial de mielofibrosis primaria

Gregorio Campos-Cabrera<sup>1</sup>, Virginia Campos-Cabrera<sup>2</sup>, Salvador Campos-Cabrera<sup>1</sup>, José-Luis Campos-Villagómez<sup>1</sup> y Alejandra Romero-González<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Servicio de Patología Clínica, Laboratorios Fátima de Michoacán, Morelia, Mich.; <sup>3</sup>Centro de Investigación Clínica Paracelsus. México.

### Resumen

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son alteraciones crónicas de las células madre hematopoyéticas clonales caracterizadas por una mayor producción de granulocitos, glóbulos rojos o plaquetas. Una de las principales complicaciones de las NMP es la aparición de problemas trombóticos venosos y arteriales causados por un aumento en la agregación plaquetaria y la generación de trombina. Se evaluaron once casos de mielofibrosis primaria (MP), de los cuales dos debutaron con trombosis venosa esplácnica (TVE). Tras observar los resultados de este estudio y de la literatura mundial, se sugiere que al evaluar pacientes con TVE se incluyan métodos diagnósticos para MP, como la mutación JAK2V617F.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias mieloproliferativas. Mielofibrosis primaria. Trombosis venosa esplácnica. Mutación JAK2V617F.

### Abstract

Myeloproliferative neoplasms are chronic disorders of clonal hematopoietic stem cells, characterized by an overproduction of functional granulocytes, red blood cells and / or platelets, and one of the major complications is the occurrence of venous and arterial thrombotic problems caused by increased platelet aggregation and thrombin generation. In this study eleven cases of primary myelofibrosis (PM) were evaluated and two debuted with splanchnic venous thrombosis (SVT); so after seeing the results of this study and of world literature, it is suggested that in patients with SVT, diagnostic methods for PM like the JAK-2V617F mutation should be included.

**KEY WORDS:** Myeloproliferative neoplasms. Primary myelofibrosis. Splanchnic vein thrombosis. JAK2V617F mutation.

### Correspondencia:

Gregorio Campos-Cabrera  
Ana María Gallaga, 920, Centro  
C.P. 58000, Morelia, Mich., México  
E-mail: gregorio\_campos@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-08-2016  
Fecha de aceptación: 08-09-2016  
DOI:10.24875/GMM.17002822

Gac Med Mex. 2017;153:537-540  
Contents available at PubMed  
www.gacetamedicademexico.com

## Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son alteraciones crónicas de las células madre hematopoyéticas clonales, caracterizadas por una sobreproducción de granulocitos funcionales y maduros, glóbulos rojos o plaquetas<sup>1</sup>.

Las NMP tienen una incidencia de aproximadamente 2-3 por cada 100,000 habitantes al año, y la mediana de edad al diagnóstico es de aproximadamente 65 años<sup>2</sup>.

El mecanismo patogénico exacto de la trombosis de las venas esplánicas (TVE) en las NMP todavía permanece sin resolver; además de la eritrocitosis y la trombocitosis características, parecen tener un papel patogénico las anomalías en la función plaquetaria y leucocitaria<sup>3</sup>. Una de las principales complicaciones de las NMP es la aparición de problemas tromboticos venosos y arteriales causados por el aumento de la agregación plaquetaria y la generación de trombina, siendo una de las causas subyacentes más comunes de la trombosis de vena abdominal<sup>1</sup>.

Los pacientes con NMP, como policitemia *vera* (PV), trombocitosis esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MP), tienen un riesgo mayor para sangrado y trombosis respecto a la población general. La prevalencia de la TVE (Budd Chiari, porta, mesentéricas) en las NMP como manifestación inicial es del 31%, siendo más frecuente en la PV y la MP. Una quinta parte de los pacientes con MP tendrá como manifestación inicial una TVE<sup>4</sup>.

La MP es una NMP caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea y el desarrollo de hematopoyesis extramedular. Clásicamente evoluciona en etapas, iniciándose con una etapa proliferativa y llegando al cuadro característico de anemia progresiva con eritrocitos en lágrima o dacriocitos, elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica, esplenomegalia, fatiga, dolor óseo, sudoración nocturna y pérdida de peso, con una reducida calidad de vida y una sobrevida acortada; algunos pacientes evolucionan a la transformación leucémica. El diagnóstico de la MP se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, citogenéticos y moleculares<sup>5</sup>. Entre los criterios para realizar el diagnóstico de las NMP está la aparición de cambios característicos en las células sanguíneas periféricas (aumento de la hemoglobina y trombocitosis) y de hallazgos en la médula ósea. En los pacientes con TVE, sin embargo, se discute la pertinencia de

estos criterios comúnmente utilizados para el diagnóstico de las NMP, pues debido a la presencia de hipertensión portal, que conduce al hiperesplenismo y la hemodilución, la trombocitosis y la eritrocitosis características pueden estar enmascaradas<sup>6</sup>.

En 2005, la mutación JAK2 V617F fue identificada como la anomalía molecular más común en las NMP<sup>7</sup>. Anteriormente, el diagnóstico de NMP en pacientes con TVE se basaba en los resultados de la biopsia de médula ósea y del crecimiento de colonias de eritrocitos en ausencia de eritropoyetina exógena, lo que hace referencia a las colonias eritroides endógenas espontáneas. Actualmente, la mutación de ganancia de función JAK2V617F que lleva al desarrollo de NMP es una de las más importantes estrategias para el diagnóstico de las NMP. Esta mutación está presente en casi todos los pacientes con PV y en alrededor del 50% de los pacientes con TE y MP. En la trombosis venosa portal, la prevalencia media de NMP y JAK2V617F ha sido del 31.5% y el 27.7%<sup>4</sup>, respectivamente. Para obtener un diagnóstico en los pacientes con TVE y en individuos con recuento normal de células sanguíneas periféricas se debe investigar la presencia de NMP evaluando la mutación para JAK2V617F, y en los pacientes con mutación JAK2V617F negativa debe realizarse un cribado de la mutación calreticulina, y si ambos son negativos, considerar realizar histología de la médula ósea.

Otra anomalía que debe tomarse en cuenta tanto para el diagnóstico como para el tratamiento son las varices esofágicas y la hemorragia gastrointestinal, que aunque son complicaciones comunes de los pacientes con cirrosis hepática, en ocasiones se producen en pacientes con hipertensión portal no cirrótica que puede deberse a trombosis de la vena esplénica, incluyendo la porta y las venas mesentéricas. En las NMP son factores de riesgo para el desarrollo de trombosis de la vena esplénica<sup>8</sup>, lo que representa un riesgo adicional para presentar una hemorragia potencialmente mortal<sup>9</sup>.

La asociación entre la mutación JAK2, las varices esofágicas y la trombosis de la vena porta se traduce en consecuencias clínicas directas para los pacientes, por lo que el objetivo principal es evitar la hemorragia por varices y la detección precoz de las NMP<sup>10</sup>. La tromboembolia arterial y venosa contribuye sustancialmente a la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con NMP, pues causan aproximadamente el 45% de todos los eventos fatales. La profilaxis segura y eficaz de la TVE sigue siendo el principal obstáculo en el manejo de los pacientes con NMP. Una recomendación

general es que, en los pacientes con NMP, después de un evento principal de TVE se realice anticoagulación terapéutica a corto plazo, es decir, de 3 a 6 meses. Después de eso, en analogía con las recomendaciones para la trombosis venosa idiopática, el riesgo individual de recaída de trombosis venosa tiene que ser evaluado siempre ponderando el riesgo de hemorragia<sup>9</sup>. En tres estudios retrospectivos de cohortes de pacientes con TVE no cirróticos, la anticoagulación a largo plazo se asoció con un menor riesgo de trombosis recurrente<sup>8</sup>. La superposición con terapia anticoagulante de por lo menos 3 meses de duración debe ser con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales directos (como el rivaroxabán, que fue el utilizado en los casos de este estudio)<sup>11</sup>. El tratamiento de la causa protrombótica subyacente, en este caso la NMP, debe ser iniciado de forma concomitante. De hecho, en un estudio de cohorte retrospectivo se observaron los beneficios de un tratamiento temprano en los trastornos mieloproliferativos subyacentes<sup>12</sup>. El ruxolitinib (también conocido como INC424 o INCB18424) es un inhibidor oral, potente y selectivo de JAK1 y JAK2 que está aprobado para el tratamiento de la MP<sup>13</sup>. La terapia oral continua con ruxolitinib puede reducir la esplenomegalia y mejorar la calidad de vida en los pacientes con mielofibrosis<sup>14</sup>. De igual manera, el ruxolitinib se asoció con una mayor frecuencia de anemia y trombocitopenia, resultados que son concordantes con los de varios estudios anteriores<sup>15,16</sup>. También se ha demostrado que puede causar efectos secundarios graves, como infecciones, por lo que se recomienda el control con hemograma completo. Las reacciones adversas frecuentes en la MP (> 10%) son infecciones del tracto urinario, anemia, trombocitopenia, neutropenia, hipercolesterolemia, mareos, dolor de cabeza, elevación de la alanina aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa, hematomas y aumento de peso. Las reacciones adversas comunes en la MP (1-10%) son infección por herpes zóster y flatulencias. Las reacciones adversas poco frecuentes en la MP incluyen tuberculosis<sup>17</sup>. Sin embargo, aún es necesario realizar un seguimiento para evaluar los resultados a largo plazo con respecto a la eficacia y la seguridad del ruxolitinib<sup>14</sup>.

De las NMP, la MP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada de 5-7 años, pero que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables. Es importante la identificación del pronóstico de cada paciente para orientar la toma de decisiones terapéuticas. Algunas de las variables a tomar en cuenta para valorar el pronóstico son la edad, los síntomas constitucionales

(sudoración nocturna, fiebre, pérdida importante de peso), la hemoglobina, el recuento de leucocitos, los blastos en sangre periférica, el recuento plaquetario, la necesidad de transfusión de glóbulos rojos y el cariotipo desfavorable<sup>18</sup>.

## Presentación de los casos

Se estudiaron 11 pacientes con MP en Laboratorios Fátima de Michoacán, de los cuales dos presentaron como manifestación inicial una TVE.

### Caso 1

Mujer de 66 años de edad con pérdida de peso y dolor abdominal. Se detecta TVE (porta y mesentérica superior), ascitis y hepatoesplenomegalia, con hallazgos en la endoscopia esofagogastroduodenal de varices esofágicas de grado V. Se diagnostica MF JAK 2 positivo con DIPSS Plus Score intermedio. Se le dio tratamiento con ruxolitinib y rivaroxabán desde su diagnóstico. En el control de seguimiento se detectó hematemesis sin repercusión hemodinámica y sin necesidad de transfusión. La endoscopia esofagogastroduodenal muestra úlcera de unión gastroesofágica con huellas de sangrado y coágulo de fibrina; varices esofágicas de grado II. En sus posteriores controles no se han detectado hasta la fecha efectos adversos.

### Caso 2

Varón de 57 años de edad con hematemesis. Se detecta TVE (porta, ascitis y hepatoesplenomegalia). En la endoscopia se observan varices esofágicas de grado V, con huellas de sangrado reciente. Se diagnosticó MF JAK-2 positivo con DIPSS Plus Score intermedio. Al igual que en el caso 1, se le dio tratamiento con ruxolitinib y rivaroxabán, sin reporte de complicaciones hasta el momento.

## Discusión y conclusiones

En este estudio de dos casos de un solo centro se observó que el 18.1 % de los pacientes con MP presentó como manifestación inicial TVE, mientras que lo reportado en la literatura mundial indica que la prevalencia de la TVE en las NMP como manifestación inicial es del 31%, siendo más frecuente en la PV y la MP. Tomando en cuenta los resultados de los casos de este estudio y de la literatura mundial, se sugiere

que, al evaluar y estudiar a pacientes con TVE, se incluyan métodos diagnósticos para NPM como lo es la detección de la mutación JAK2V617F. De igual manera, es necesario prestar atención en el tratamiento, ya que los pacientes con NMP, al presentar un cuadro de TVE, deben comenzar tratamiento anticoagulante por lo menos por 3 meses, como lo indica la literatura, y ser complementado con las medidas necesarias, que incluyen análogos de la vitamina K o anticoagulantes orales directos, o ambos, siempre tomando en cuenta el monitoreo y el control de cada paciente, evaluando los riesgos de hemorragia y el conteo plaquetario. De igual manera, como se mostró en los casos, es posible agregar un inhibidor de la mutación JAK2 como lo es ruxolitinib, pero es poca la literatura que evalúa claramente los efectos secundarios de dicho medicamento y es importante considerar que, entre los que se han demostrado, se encuentra una disminución de las células sanguíneas, por lo que es recomendable mantener bajo vigilancia hematológica y realizar una posterior evaluación para observar los efectos a largo plazo. El pronóstico de los pacientes varía según diferentes criterios, como lo son la edad, los síntomas, las anomalías encontradas en el hemograma y el cariotipo que presente, siendo aproximadamente el pronóstico de vida de 5-7 años, por lo que es importante realizar un diagnóstico oportuno y prestar atención a las características de cada individuo, manteniendo un tratamiento enfocado en evitar las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

## Bibliografía

1. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59:265-70.
2. Vargas-Viveros P, Hurtado-Monroy R, Candelaria-Hernández MG. Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JaK-1 y JaK-2 ruxolitinib. *Med Int Mex.* 2013;29:363-9.
3. Landolfi R, Di GL, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia.* 2008;22:2020-8.
4. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2013;162:730-47.
5. Castro Ríos M, Heller P, Kornbliht L, et al. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2012. p. 317-62.
6. Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2005;129:553-60.
7. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet.* 2005;365:1054-61.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64:179-202.
9. Kreher S. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol.* 2014;93:1953-63.
10. Link CS, Platzbecker U, Kroschinsky F, et al. Association of oesophageal varices and splanchnic vein thromboses in patients with JAK2-positive myeloproliferative neoplasms: presentation of two cases and data from a retrospective analysis. *Cas Rep Oncol.* 2013;6:311-5.
11. Van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002001.
12. Chagneau-Derrode C, Roy L, Guilhot J, et al. Impact of cytoreductive therapy on the outcome of patients with myeloproliferative neoplasms and hepatosplanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2013;58:857.
13. Quintás-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2010;115:3109-17.
14. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:787-98.
15. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010;363:1117-27.
16. Shi JG, Chen X, McGee RF, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:1644-54.
17. O'Sullivan JM, McLornan DP, Harrison CN. Safety considerations when treating myelofibrosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Sep;15(9):1185-92.
18. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based in a study of The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009;113:2895-901.