

Policitemia vera y trombofilia

Polycythemia vera and thrombophilia

Dra. Ivis Macías Pérez, Dra. Norma D. Fernández Delgado, Dra. Dunia Castillo González D, Ing. Teresa Fundora Sarraff

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La policitemia vera es un síndrome mieloproliferativo crónico resultado de la proliferación anormal de la célula madre pluripotente, que da lugar a una hematopoyesis clonal con predominio de hiperplasia eritroide sobre el resto de las líneas hematopoyéticas. Como en otros síndromes mieloproliferativos, se observan complicaciones trombóticas y hemorrágicas, que son causa de morbimortalidad en este grupo de pacientes. La asociación de policitemia vera y estados trombofílicos no es frecuente y cuando aparece aumenta la tendencia a la formación de trombos. Por otro lado, las trombofilias son un grupo heterogéneo de condiciones asociadas a un mayor riesgo de aparición de trombosis arteriales y venosas en las que existen un grupo de factores de riesgo. En este trabajo se presenta un paciente masculino de 50 años con el diagnóstico de policitemia vera de 12 años de evolución, que ha llevado tratamiento con hidroxiurea e interferón alfa recombinante. Durante los dos últimos años comenzó a presentar cuadros de hemorragias recurrentes en ambos miembros inferiores y superiores y además presentó una trombosis venosa profunda por lo que se le realizaron estudios de hemostasia y se detectó una disminución significativa de la actividad de las proteínas C y S, asociación descrita de forma infrecuente, concomitante con alteraciones de la función plaquetaria. Con la presentación de este caso se demuestra la importancia de pesquisar la presencia de estados trombofílicos asociados a procesos hematológicos malignos.

Palabras clave: policitemia vera, trombosis, trombofilia, trastornos de función plaquetaria.

ABSTRACT

Polycythemia vera is a chronic myeloproliferative syndrome resulting from abnormal proliferation of the pluripotent stem cell, giving rise to a clonal hematopoiesis, with predominant erythroid hyperplasia over other hematopoietic lines. In this as in other myeloproliferative syndromes thrombotic and hemorrhagic complications are observed, which are cause of morbidity and mortality in this group of patients. The association of polycythemia vera and thrombophilic states is infrequent and when it appears tendency of thrombus formation is increased. Furthermore, thrombophilias are a heterogeneous group of conditions associated to an increased risk of arterial and venous thrombosis where a group of risk factors exists. We present a 50 year-old male patient with a diagnosis of polycythemia vera 12 years ago, who has been treated with hydroxyurea and recombinant alpha interferon. During the last two years he started suffering recurrent bleeding episodes in both upper and lower limbs also presenting a deep vein thrombosis. Hemostasis studies were performed and a significant reduction in the activity of proteins C and S were detected, which association is infrequently described, concomitant with alterations of platelet function. This case demonstrates the importance of searching for the presence of thrombophilic states associated to hematological malignancies.

Keywords: polycythemia vera, thrombosis, thrombophilias, alterations in platelet function.

INTRODUCCIÓN

La policitemia vera (PV), conocida también como enfermedad de Vaquez - Osler es uno de los trastornos incluidos entre las neoplasias mieloproliferativas, caracterizada por una panmielopatía proliferativa clonal en cuya patogenia está involucrado el gen Janus cinasa 2 (JAK2). Se caracteriza por la ventaja proliferante de la línea eritroide que crece y se diferencia independientemente de la eritropoyetina y cursa con eritrocitosis primaria. Existe, además, cierto grado de leucocitosis, trombocitosis, metaplasia mieloide, tendencia a la fibrosis medular y baja frecuencia de evolución a leucemia aguda. Los fenómenos tromboembólicos en miembros inferiores, coronarias, vasos cerebrales y venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. En los síndromes mieloproliferativos se ha descrito tendencia a la hipercoagulabilidad.¹ Por otra parte, en estos pacientes también pueden presentarse fenómenos hemorrágicos debidos a vasodilatación y congestión, y en algunos casos, a trastornos de la función plaquetaria, comúnmente denominadas como trombopatías.²

Las trombofilias son un grupo heterogéneo de condiciones asociadas a un mayor riesgo de aparición de trombosis arteriales, venosas, o ambas. Se clasifican en hereditarias y adquiridas y se producen debido a una alteración funcional o estructural de algún factor relacionado con el proceso de coagulación, que aumenta la predisposición a la formación de trombos. El estado de hipercoagulabilidad se

favorece por la alteración, tanto los sistemas anticoagulantes como procoagulantes.³

La deficiencia de la proteína C de la coagulación y de su cofactor, la proteína S, se asocian con predisposición a la trombosis debido a que se produce generación no regulada de fibrina al estar disminuida la inactivación de los factores V y VIII activados, dos proteínas esenciales en el mecanismo de la coagulación.^{3,4}

En este trabajo se presenta un paciente masculino con el diagnóstico de PV en el que se encontró asociación de trastornos de la función plaquetaria e hipercoagulabilidad, condiciones descritas infrecuentemente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 50 años con diagnóstico de PV de 12 años de evolución que en 2010 se estudió la mutación JAK2V617F, que resultó positiva, lo que contribuyó a confirmar el diagnóstico de acuerdo con los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las neoplasias mieloproliferativas.⁶ Llevó tratamiento con hidroxiurea durante 4 años sin lograr control hematológico, por lo que después se asoció interferón alfa recombinante en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana. Esta combinación se mantuvo durante 4 años más con lo que disminuyeron, pero no desaparecieron, los requerimientos de flebotomías. En 2011 comenzó con cuadros recurrentes de hemorragias mucosas y musculares (gingivorragias y hematomas en miembros inferiores) y además presentó un cuadro de dolor y edema en el miembro inferior izquierdo, con un trayecto venoso palpable que se interpretó como una trombosis venosa profunda. Por esta razón se realizaron estudios de hemostasia para descartar causas de hipercoagulabilidad secundaria.

En los complementarios realizados después de los eventos de sangramiento y trombosis se encontró: hemoglobina 176 g/L, hematocrito 0.50, plaquetas $700 \times 10^9/L$ y leucocitos $12 \times 10^9/L$; glicemia 3.0 mmol/L, transaminasa glutámico pirúvica 20 UI, transaminasa glutámico oxalacética 28 UI, ácido úrico 376 mmol/L, fosfatasa alcalina leucocitaria 26,59 pmn/lib/h/ 10^9 leucocitos, ligeramente disminuida; muramidasa 20,4 mg lis/mmol/plasma, aumentada; deshidrogenasa láctica 510,7 UI/L, aumentada; prueba de Coombs directa e indirecta, negativas; y coagulograma donde se observó trombocitosis y coágulo irretráctil.

Con posterioridad, en el estudio de función plaquetaria se detectaron trastornos de la disponibilidad de los fosfolípidos plaquetarios y disminución de la agregación plaquetaria con ADP, epinefrina y colágeno, compatible con una trombopatía. La lisis de las euglobulinas fue normal en las primeras dos horas y positiva a las dos horas, lo que es sugestivo de hipofibrinólisis. El dímero D estaba aumentado en 5 mg/mL (método semicuantitativo), los productos de degradación del fibrinógeno realizados por aglutinación con látex fueron positivos (mayor de 20 μ l/mL); la proteína C, menos del 1 %, y la S total menos del 3 %, ambas realizadas por métodos coagulométricos.

La biopsia de medula ósea realizada en 2010 durante la reevaluación de la enfermedad, fue similar a la del inicio de esta y mostró celularidad del 80 % con sistema eritropoyético hiperplástico y trastornos de la maduración; sistema megacariopoyético hiperplástico con formas polilobuladas grandes y tendencia a la agrupación; y granulopoyético dentro de límites histológicos. No se observaron signos de fibrosis; hemosiderina ausente. Compatible con síndrome mieloproliferativo crónico tipo policitemia vera.

El paciente fue evaluado conjuntamente por los especialistas de Hematología y de Angiología en la consulta de hipercoagulabilidad del Instituto de Angiología y se decidió mantener una conducta conservadora, dado que lo que prima en este paciente son las manifestaciones hemorrágicas, y valorar el uso de anticoagulación en situaciones de intervenciones quirúrgicas o existencia de evento trombótico confirmado.

DISCUSION

La PV es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por una expansión clonal de las células madre y de los progenitores hematopoyéticos. Su historia natural está marcada por complicaciones trombohemorrágicas, esplenomegalia, trastornos vasomotores y riesgo de transformación en mielofibrosis y leucemia aguda. La comprensión de la fisiopatología de las neoplasias mieloproliferativas ha aumentado de forma dramática después de la descripción de las anomalías moleculares recurrentes que aparecen en estos trastornos, representadas de forma básica por la mutación V617F en el exón 12 del gen JAK 2, que involucra el 95 % de los pacientes con PV.⁷

Los criterios diagnósticos de PV recomendados en la actualidad por la OMS⁶ se muestran a continuación:

Criterios mayores

- A1 Hb > 18,5 g/dL en el hombre y de >16,5 g/dL en la mujer, u otra evidencia de incremento absoluto del volumen globular
A2 Presencia de la mutación JAK2 V617F u otra funcionalmente similar, como la JAK2 exón 12

Criterios menores

- B1 Biopsia de médula con hiper celularidad para la edad, crecimiento trilíneal (panmielosis) con proliferación eritroide prominente, granulocítica y megacariocítica
B2 Disminución de eritropoyetina sérica
B3 Crecimiento espontáneo de colonias eritroides *in vitro*

Diagnóstico de PV A1 + A2 + 1 criterio B
 A1 + 2 criterios B

Las trombofilias son estados de hipercoagulabilidad, hereditarios o adquiridos a diferentes situaciones clínicas. La deficiencia de proteína C está entre los factores de riesgo más frecuentes relacionados con la enfermedad tromboembólica (ETE). Entre los factores hereditarios que incrementan el riesgo de ETE están la deficiencia de proteína S, el factor XII, la antitrombina, así como la hiperhomocisteinemia. Otros factores de riesgo son la edad, mayor de 45 años, los estados procoagulantes fisiológicos (embarazo y puerperio), la obesidad, el postoperatorio de cirugía mayor, las enfermedades oncológicas, la presencia de anticoagulante lúpico, la trombocitosis y el incremento de la viscosidad sanguínea⁸; estos dos últimos presentes en la PV.

En el cuerpo humano el flujo sanguíneo debe encontrar un equilibrio entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes y la hemostasia debe solucionar los eventos hemorrágicos a través de la formación del coágulo con la participación de las plaquetas.⁸

La patogénesis de la trombosis en los síndromes mieloproliferativos es multifactorial y existen factores que incrementan el riesgo trombótico en este grupo de

pacientes. Entre los factores clínicos se destacan la edad, historia previa de trombosis, obesidad, hipertensión e hiperlipemia; y los factores de laboratorio incluyen la leucocitosis, el aumento del recuento de glóbulos rojos y la trombocitosis.^{9,10}

La anormalidad clonal de las células madre de la médula ósea conduce a una alteración cuantitativa y cualitativa de las células de las diferentes líneas hematopoyéticas lo que propicia un fenotipo procoagulante.⁷

La contribución al fenotipo protrombótico en las neoplasias mieloproliferativas es consecuencia de la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de citocinas inflamatorias y la liberación de procoagulantes y sustancias derivadas de los leucocitos, como la elastasa, la catepsina-G y la mieloperoxidasa (proteínas proteolíticas). En la actualidad existen otros factores considerados de gran importancia, como el incremento de los niveles de las micropartículas procoagulantes y un síndrome de resistencia a la proteína C activada adquirida. Se ha observado que los pacientes portadores de la mutación JAK2V617F presentan una activación plaquetaria aumentada, mayor aún en plaquetas jóvenes, que incrementa la generación de trombina y por tanto, la tendencia procoagulante.⁷

Algunos investigadores han comunicado que aquellos pacientes con incremento de plaquetas por encima de $400 \times 10^9/L$ presentan mayor riesgo de eventos hemorrágicos, dado que se produce una mayor proteólisis de los multímeros de alto peso molecular del factor von Willebrand.¹¹ Sin embargo, en aquellos con recuentos plaquetarios menores predomina la tendencia trombótica.

Fernández y col, en un estudio de más de 20 años de seguimiento de pacientes con PV, encontraron que los eventos trombóticos fueron causa de mortalidad en el 50 % de los individuos estudiados¹².

Como se puede apreciar, en el paciente presentado coinciden manifestaciones trombóticas y hemorrágicas explicables por los mecanismos actuales, descritos con anterioridad. Es menor de 60 años, con historia de una PV de difícil manejo, que ha requerido en diferentes momentos tratamiento con agentes mielosupresores para el control de la enfermedad de base. La asociación de la PV con trombopatía y trombofilia en un mismo paciente no ha sido reportada con anterioridad en Cuba y es infrecuente en la literatura revisada.

Un mejor conocimiento de la fisiopatología de la PV y el estudio precoz de los trastornos de la hemostasia, unido a los avances en el tratamiento con diana en sus bases moleculares, posibilitarán la reducción del riesgo de eventos vasculares, tanto hemorrágicos como trombóticos, en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varma S, Sharma A, Malhotra P, Kumari S, Jain S, Varma N. Thrombotic complications of polycythemia vera. *Hematology*. 2008 Dec;13(6):319-23.
2. García-Conde J, San Miguel JF, Sierra J, Urbano-Ispizua A, Vicente V, Vives Corrons JL. *Hematología*. Madrid: Aran Ediciones .S.L; 2003.

3. Leiva JC, Pons A, Rencoret G, Aguilera S, Quiroz L, Barrera C, et al. Rol de las trombofilias en infertilidad: ¿Juegan un rol? Rev Med Clin Condes.2010; 21(3):424-31.
4. Zamora-González Y, Agramonte-Llanes O, Gómez-Baute R, Rodríguez-Pérez L. Deficiencia combinada de proteínas C y S. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter[revista en Internet]. 2013 [citado 2013 Nov 18]; 29(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/76>
5. Tang L, Guo T, Yang R, Mei H, Wang H, Lu X, et al. Genetic background analysis of protein C deficiency demonstrates a recurrent mutation associated with venous thrombosis in Chinese Population. PLoS One. 2012; 7(4): e35773. doi: 10.1371/journal.pone.0035773.
6. 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.
7. Barbui T, Finazzi G, Falanga Anna. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood.2013;122: 2176-2184.
8. Rubio B, Salazar M, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. El Residente.2012;7:16-20.
9. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor?. Blood. 2009;114:759-763.
10. Reikvam H, Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Leukemia. 2012;26:563-71.
11. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet HH. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Thromb Hemost. 2006; 32(6):589-604.
12. Fernández-Delgado N, Fundora-Sarraff T, Macía-Pérez I. Policitemia Vera. Experiencias en el diagnóstico y tratamiento en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.2011;27(1)77-90.

Recibido: Marzo 30, 2014.

Aceptado: Junio 3, 2014.

Dra. Ivis Macías Pérez. 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