

Comorbilidades poco frecuentes de la Trombocitemia Escencial

Infrequent comorbidities in Essential Thrombocythemia

Lazzarino C P, Carvani A G, Wilson R,
Mandrile L, Castilla A

*Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Diego Paroissien.
Unidad de Hematología y Unidad de Anatomía Patológica*

carolinalazzarino@hotmail.com

*Fecha de recepción: 01/08/2014
Fecha de aprobación: 15/08/2014*



ATENEO
ANATOMOCLÍNICO

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 257-261
Septiembre-Diciembre 2014

Resumen

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal BCR-ABL negativa caracterizada por trombocitosis persistente. Pese a que las complicaciones más frecuentes son las tromboembólicas y hemorrágicas, en la evolución a largo plazo se pueden destacar otras comorbilidades que deben ser consideradas, como la hiperplasia nodular regenerativa, la glomerulosclerosis focal y segmentaria, la eritromelalgia y los abortos espontáneos.

Palabras clave: trombocitemia esencial, hiperplasia nodular regenerativa, glomerulosclerosis focal segmentaria, eritromelalgia.

Abstract

Essential thrombocythemia is a clonal chronic myeloproliferative neoplasm BCR-ABL negative characterized by persistent thrombocytosis. Although the most common complications are thromboembolic and hemorrhagic, in the long-term evolution can be highlighted infrequent comorbidities such as nodular regenerative hyperplasia, focal segmental glomerulosclerosis, erythromelalgia and spontaneous abortions.

Key words: essential thrombocythemia, nodular regenerative hyperplasia, focal segmental glomerulosclerosis, erythromelalgia

Introducción:

La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal BCR-ABL negativa, que compromete en forma primaria la línea megacariocítica de la médula ósea, caracterizada por una trombocitosis persistente (mayor a $450.000/\text{mm}^3$) e hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis⁽¹⁾.

Las mayores causas de morbilidad son las complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas, la progresión a mielofibrosis y la transformación a leucemia mieloide aguda^(2,3). Sin embargo con este caso presentaremos un espectro poco frecuente de complicaciones, que se encuentran asociadas a una gran morbilidad y que es fundamental que sean tenidas en cuenta.

Presentación del caso clínico

Paciente femenino de 23 años consulta por esplenomegalia dolorosa.

Fue estudiada inicialmente en mayo 2009 por esplenomegalia a los 18 años. Refería parestesias en manos y pies desde los 13 años y antecedentes de hemiparesia braquiocrural derecha a los 14 años de edad que revirtió en 48 horas con tomografía computada de encéfalo normal, fondo de ojo que informaba palidez de papila posterior y alteraciones del coagulograma.

En 2009 se realizó la evaluación inicial de la paciente que presentaba al examen físico esplenomegalia hasta la línea umbilical. Laboratorio: Hto 38%, Hb 12,4 g/dl, VCM 68 fl., HCM 22pg., GB $5800/\text{mm}^3$, plaquetas $380.000/\text{mm}^3$. Frotis de sangre periférica: leve hipocromía y microcitosis. Fórmula leucocitaria: Neutrófilos 71% Linfocitos 22% Monocitos 5% Eosinófilos 3%. Glucemia y función renal normal. LDH 427 UI/l, Bilirrubina normal, TGO 63 UI/l TGP 64 UI/l, gamma glutamil transpeptidasa 63 UI/l, TP 56%, KPTT 42 seg. (que corrige con plasma normal y no corrige con vitamina K). Proteinograma electroforético: gammaglobulina 2,58 gr policlonal. Serologías virales negativas. Crioaglutininas negativas. Estudio para colagenopatías normal. Perfil de hierro y Corrida electroforética de Hemoglobina normales. Ceruloplasmina normal.

Examen con lámpara de hendidura negativo para Kayser-Fleischer. Ecocardiograma, RMN encéfalo y Endoscopia digestiva alta normales.

ECOGRAFÍA ABDOMINAL: hepatomegalia leve, esple-

nomegalia homogénea 146 mm, vascularización colateral. Vena porta 16 mm. Vena esplénica 8 mm. Recanalización de la vena umbilical.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA: esplenomegalia, ingurgitación venosa en espacio esplenoportal.

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA: hiper celular con aumento de megacariocitos sin fibrosis.

BIOPSIA HEPÁTICA (30/09/10): informa cuadro histológico compatible con hiperplasia nodular regenerativa. Se deriva a Servicio de Hepatología, donde se indica eventual trasplante hepático. Continúa con controles hasta el presente.

La paciente consulta nuevamente en Hematología en noviembre 2013 por dolor esplénico. Se rescata como antecedente que presentó aborto espontáneo a los 3 meses de embarazo en 2011. Persistía con parestesias en manos y pies. Al examen físico se constata eritromelalgia, y la esplenomegalia dolorosa.

SE REALIZA LABORATORIO:

Se destacan: trombocitosis $483.000/\text{mm}^3$. Aumento de TGO, TGP y gamma glutamil transpeptidasa (62 UI/l, 61 UI/l y 55 UI/l), microalbuminuria de 24 hs. 56.1 mg/24 hs. Proteinuria 0,19 g/24hs.

Ecografía de abdomen: esplenomegalia, Vena cava inferior 17 mm., Vena porta 17 mm. Vena esplénica 13 mm.

Evaluación clínico hematológica

Al reevaluar a la paciente se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales:

Trombocitemia esencial. Mielofibrosis. Trombocitosis reactiva. Enfermedad de Fabry

PROCEDIMOS A REALIZAR Y SOLICITAR: Punción biopsia de médula ósea, estudio molecular, estudio citogenético y dosaje de alfa-galactosidasa A y estudio genético para enfermedad de Fabry.

Resultados

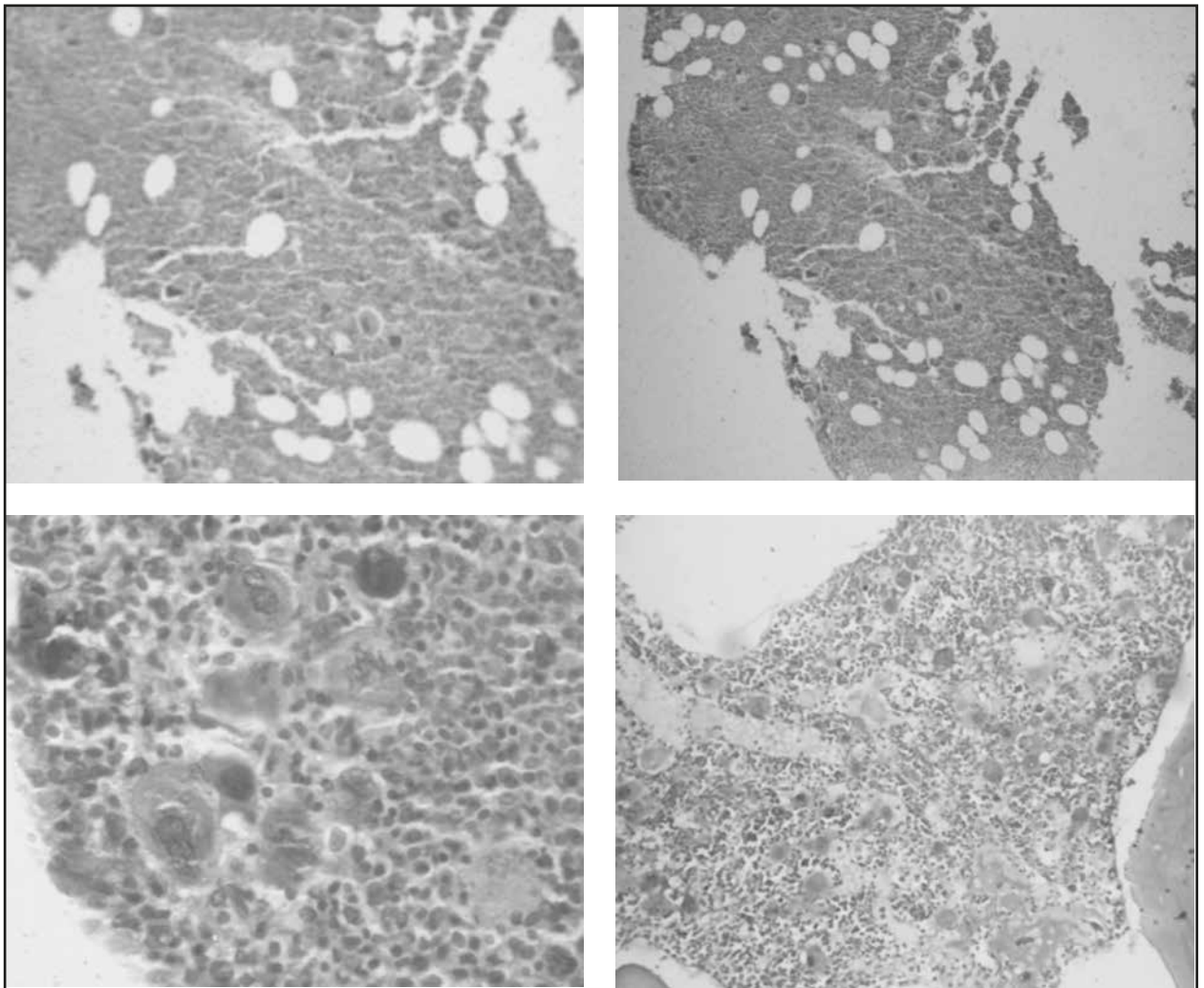
ESTUDIO MOLECULAR (26/11/13) JAK2 positivo.

BCR-ABL1 negativo.

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA: los cortes histológicos muestran trabéculas óseas laminares que rodean parénquima medular con menos del 10% de tejido adiposo y proliferación de las tres progenies hematopoyéticas con maduración completa predominando los megacariocitos marcadamente atípicos y con agrupamiento. No presenta fibrosis.

DIAGNÓSTICO: síndrome mieloproliferativo crónico vinculable en primera instancia a trombocitemia esencial. (Imágenes 1, 2, 3 y 4)

Imágenes 1, 2, 3 y 4: Cortes histológicos de Biopsia de Médula Ósea (ver descripción en el texto)



Dosaje de alfa-galactosidasa A y estudio genético para enfermedad de Fabry negativo.

ESTUDIO CITOGÉNÉTICO: normal

Se interpreta el cuadro como trombocitemia esencial y se decide iniciar tratamiento con anagrelide. La paciente continúa en plan de trasplante hepático.

Discusión

Se trae a colación este caso clínico para destacar las comorbilidades que pueden surgir en la evolución a largo plazo de la trombocitemia esencial en una paciente joven, que deben ser tenidas en cuenta para su detección precoz y seguimiento.

La trombocitemia esencial es una enfermedad mieloproliferativa crónica adquirida basada en la expansión del linaje megacariocítico. Se ha identificado una mutación somática que resulta en una sustitución de una valina por fenilalanina en la posición 617 (V617F) en el gen Janus Kinasa 2 (JAK2) en el 40 a 60% que la presentan.⁽⁴⁾ También se ha descrito una mutación en el gen receptor de la trombopoietina (MPL) que se encontraría en el 1-4% de los pacientes con trombocitemia esencial.^(1, 5)

Fisiopatológicamente esta neoplasia estaría asociada a una desregulación de la expresión de miembros de la familia BCL2 en stem cells y leucocitos, lo cual se correlacionaría con la mutación JAK2 V617F y el nivel de PRV1 mRNA. Esto contribuiría a aumentar la resistencia a la apoptosis y a la mieloacumulación en la trombocitemia esencial y mielofibrosis⁽⁶⁾.

Podría estar también asociado a una disfunción de los progenitores de las células endoteliales lo que podría explicar de cierta forma el estado de trombofilia con el que cursan⁽⁷⁾, de la misma forma el estrés

oxidativo podría jugar un rol en el desarrollo de la enfermedad⁽⁸⁾.

La prevalencia es de 30/100000 habitantes y la edad media del diagnóstico es 65-70 años. Eventualmente se diagnostica alrededor de los 30 años⁽⁹⁾ y es extremadamente rara en niños^(10,11): aproximadamente 1/1.000.000⁽¹²⁾. En pacientes jóvenes se observa un predominio en el sexo femenino 2:1.

La trombocitemia esencial se caracteriza principalmente por trombocitosis, pero puede cursar con leucocitosis, esplenomegalia (10%), hepatomegalia (10-15%)⁽¹⁾, eventos vasculares oclusivos (arteriales o venosos), hemorragias y desordenes vasomotores (cefaleas, fotopsias, dolor precordial atípico, parestesias distales). Aproximadamente un tercio de los pacientes (36%) son asintomáticos, alrededor del 20% puede desarrollar mielofibrosis secundaria y 5-10% leucemia aguda⁽¹⁰⁾.

Cabe destacar el rol fundamental de los patólogos en el estudio de esta entidad. Puede observarse que en la trombocitemia esencial la médula ósea es normal o hipercelular, raramente hipocelular; los megacariocitos son grandes con abundante citoplasma y núcleos hiperlobulados; se observa un incremento en su número y tamaño y la trama reticulínica se encuentra normal o mínimamente aumentada. Se diferencia de la mielofibrosis en estadio prefibrotico principalmente ya que ésta presenta hiper celularidad, proliferación megacariocítica con atipia: agrupamiento, anisocariosis con radio núcleo-citoplasma anormal e hiper cromasia nuclear; y fibras reticulínicas mínimas o ausentes.

La trombocitemia esencial puede asociarse a hiperplasia nodular regenerativa hepática, pese a no ser muy frecuente, es una entidad que debe ser tenida en cuenta y se encuentra subdiagnosticada. Esto es causado por presentar un largo periodo asintomático y un curso clínico muy lento, sumado a que el diagnóstico definitivo es por biopsia hepática.

La hiperplasia nodular regenerativa representaría el 14% de las biopsias hepáticas con hipertensión portal en ausencia de cirrosis y es probablemente la causa más común de hipertensión portal asociada a enfermedades hematológicas, especialmente neoplasias mielo y linfoproliferativas. Sin embargo solo el 50% de las hiperplasias nodulares regenerativas cursarían con hipertensión portal.

La hiperplasia nodular regenerativa se produciría por lesiones vasculares oclusivas que generarían

“isquemia focal” y su consecuente atrofia y nódulo de regeneración^(13,14).

La trombocitemia esencial puede asociarse a glomeruloesclerosis focal y segmentaria, representada por la aparición de proteinuria^(15,16). La prevalencia en trombocitemia esencial, policitemia vera y mielofibrosis es alrededor de un 3,6%. Se ha propuesto que los recuentos plaquetarios elevados son un factor de riesgo para el desarrollo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, ya que los niveles en plasma y orina del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se encontraría elevado en estas neoplasias mieloproliferativas crónicas. Este factor de crecimiento sería estimulante de la proliferación mesangial y fibrosis^(17,18).

Se han descrito además mayor riesgo de abortos en mujeres con trombocitemia esencial, en un porcentaje de 35-40%⁽¹⁹⁾, principalmente en el primer trimestre. Se cree que es debido a pequeños infartos en las vellosidades coriónicas placentarias. Cabe destacar que el riesgo no se encuentra asociado al número de plaquetas. Otras complicaciones obstétricas serían retardo del crecimiento intrauterino y en menor medida, preeclampsia.

La trombocitemia esencial es responsable del 20% de los casos de eritromelalgia secundaria, representada por dolor, eritema y aumento de la temperatura principalmente en miembros inferiores. Es fundamental destacar que esta enfermedad puede preceder al desarrollo de un síndrome mieloproliferativo crónico en promedio 2,5 años⁽²⁰⁾. También se asocia a livedo reticularis de tipo racemoso, Síndrome de Raynaud y úlceras cutáneas⁽²¹⁾.

En nuestra paciente se destaca la evolución de varios años de una enfermedad mieloproliferativa crónica, donde su principal manifestación es la enfermedad hepática que produciría hipertensión portal con cierto componente de hiperesplenismo, lo cual sería factor esencial para que la trombocitosis no sea tan manifiesta e influiría en el desarrollo de su esplenomegalia dolorosa. También se destacan las comorbilidades poco frecuentes de la trombocitemia esencial como el compromiso renal, representado en este caso por proteinuria y microalbuminuria, y la eritromelalgia secundaria, que fue una de las primeras manifestaciones de la enfermedad que refirió. Además nuestra paciente presentó un aborto espontáneo, frecuente en la evolución de pacientes jóvenes.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Castro Rios, M., Heller, P., Kornblith, L. y col. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2013.
2. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008; 22: 1494–502.
3. Frewin, R., Dowson A., Headache in essential thrombocythaemia. *Int J Clin Pract*, October 2012, 66, 10, 976–983
4. Maimone, J., Pereira Garanito, B., Essential thrombocythemia: a rare disease in childhood. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(4):287-9
5. Vannucchi AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern Emerg Med.* 2010 Jun;5(3):177-84.
6. Tognon, R., Gasparotto, E, Neves, RP., y col. De-regulation of apoptosis-related genes is associated with PRV1 overexpression and JAK2 V617F allele burden in Essential Thrombocythemia and Myelofibrosis *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 2.
7. Teofili, L., Martini, M., Iachinoto, M.G., y col., Endothelial progenitor cells are clonal and exhibit the JAK2V617F mutation in a subset of thrombotic patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood Journal* 2011 117: 2700-2707
8. Musolino, C., Allegra, A., Saija, A., y col. Changes in advanced oxidation protein products, advanced glycation end products, and s-nitrosylated proteins, in patients affected by polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Clin Biochem.* 2012 Nov;45(16-17):1439-43.
9. Brière, JB. Review: Essential Thrombocythemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:3
10. Hwang J, Lee W. A case of essential thrombocythemia in an 8-year-old boy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25(4):325-30.
11. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol.* 2000;110(3): 751.
12. Vafaie, M, Jaseb, K., Ghanavat, M. y col. Asymptomatic Essential Thrombocythemia in a Child: A Rare Case Report. *IJHOSCR*, 1 April 2013. Volume 7, Number 2
13. Wanless IR, Godwin TA, Allen F, y col. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders: a possible response to obliterative portal venopathy. A morphometric study of nine cases with an hypothesis on the pathogenesis. *Medicine (Baltimore).* 1980 Sep;59(5):367-79.
14. Al-Mukhaizeem, K., Rosenberg, A., and Sherker, A., Nodular Regenerative Hyperplasia of the Liver: An Under-recognized Cause of Portal Hypertension in Hematological Disorders. *American Journal of Hematology* 75:225–230 (2004)
15. Haraguchi K, Shimura H, Ogata R. y col. Focal segmental glomerulosclerosis associated with essential thrombocythemia. *Clin Exp Nephrol.* 2006 Mar;10(1):74-7.
16. Au WY, Chan KW, Lui SL, Lam CC y col. Focal segmental glomerulosclerosis and mesangial sclerosis associated with myeloproliferative disorders. *Am J Kidney Dis.* 1999 Nov;34(5):889-93.
17. Yeong-Hau H., Lai LH. Pathogenesis diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011 February ; 7(2): 85–95
18. Gersuk GM, Carmel R, Pattengale PK. Platelet-derived growth factor concentrations in platelet-poor plasma and urine from patients with myeloproliferative disorders. *Blood.* 1989; 74:2330–2334.
19. Palandri F, Polverelli N, Ottaviani E, y col. Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes - A study of 76 patients. *Haematologica* 2010;95:1038-1040.
20. Byoung Chan Kang, MD, Da Jeong Nam, MD, Eun Kyoung Ahn, y col. Secondary Erythromelalgia. *Korean J Pain* 2013 July; Vol. 26, No. 3: 299-302
21. Thilo Gambichler, M.D., Rebecca Matip, M.D. Erythromelalgia and Livedo Reticularis in a Patient with Essential Thrombocythemia, Acquired von Willebrand Disease, and Elevated Anti-Phospholipid Antibodies. *Ann Dermatol* Vol. 24, No. 2, 2012