

Policitemia vera y neutropenia severa

Polycythemia vera and severe neutropenia.

Marisol Silva-Vera,¹ María de Jesús Jiménez-González,¹ Norma Elvira Moreno-Pérez,¹ Erick Moreno-Pizarro,² Patricia Máximo-Galicia²

Resumen

ANTECEDENTES: La neutropenia, definida como un recuento sostenido de neutrófilos de menos de $1.5 \times 10^9/L$, es una anomalía hematológica común que puede ser transitoria o crónica. La identificación de la mutación JAK2V617F es un criterio diagnóstico importante de las neoplasias mieloproliferativas clásicas, como la policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Sin embargo, esta mutación también se observa en otras neoplasias mieloídes, como la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico, aunque con una frecuencia considerablemente menor que la de las neoplasias mieloproliferativas clásicas. La neutropenia no es un criterio diagnóstico de otras neoplasias mieloídes y en los algoritmos diagnósticos de neutropenia se excluye la medición de la mutación JAK2V617F.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 69 años que fue referido a la consulta externa de hematología por padecer neutropenia de un año de evolución, con antecedente de ser atendido por el servicio de urgencias por precordialgia y disnea, descartando toda enfermedad cardiorrespiratoria. La biometría hemática mostró únicamente neutropenia severa. El frotis de sangre periférica no reportó alteraciones morfológicas. Una biometría hemática posterior mostró valores de hemoglobina de 17.5 g/dL y hematocrito de 47.9%, por lo que se decidió identificar la mutación JAK2 que resultó positiva. Actualmente el paciente es tratado con hidroxicarbamida y se reporta estable.

CONCLUSIONES: La comunicación de este caso permite demostrar la importancia del buen estudio clínico del paciente y de la adecuada correlación de estudios de laboratorio para establecer el diagnóstico de manera oportuna y acertada.

PALABRAS CLAVE: Policitemia vera; neutropenia; JAK2.

Abstract

BACKGROUND: Neutropenia, defined as a sustained neutrophil count of less than $1.5 \times 10^9/L$, is a common hematologic abnormality that may be transient or chronic. The identification of the JAK2 V617F mutation is an important diagnostic criterion for classical myeloproliferative neoplasms, such as polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. However, this mutation is also observed in other myeloid neoplasms, such as acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome, although with a frequency considerably lesser than that of classical myeloproliferative neoplasms. Neutropenia is not a diagnostic criterion for other myeloid neoplasms and in the diagnostic algorithms for neutropenia the measurement of the JAK2V617F mutation is excluded.

CLINICAL CASE: A 69-year-old male patient who was referred to the outpatient hematology department for neutropenia of one year of evolution is reported, with a history of being treated by the emergency department for precordialgia and dyspnea, ruling out all cardiorespiratory diseases. Hematic biometrics evidenced only severe neutropenia. The peripheral blood smear did not report morphological abnormalities. A subsequent blood count showed hemoglobin values of 17.5 g/dL, and hematocrit of 47.9%, so, it was decided to identify the JAK2 mutation resulting positive.

CONCLUSIONS: Currently the patient is treated with hydroxycarbamide. The communication of this case allows demonstrating the importance of the good clinical study of the patient and the adequate correlation of laboratory studies to establish a timely and accurate diagnosis.

KEYWORDS: Polycythemia vera; Neutropenia; JAK2.

¹ División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, campus Celaya-Salvatierra, Guanajuato.

² Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato, campus León, Guanajuato.

Recibido: 21 de enero 2020

Aceptado: 19 de marzo 2020

Correspondencia

Marisol Silva Vera
msol78@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Silva-Vera M, Jiménez-González MJ, Moreno-Pérez NE, Moreno-Pizarro E, Máximo-Galicia P. Policitemia vera y neutropenia severa. Hematol Méx. 2020; 21 (3): 153-157.
http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.3874

ANTECEDENTES

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por aumento de la masa de glóbulos rojos que da lugar a hemopoiesis clonal de hematíes, leucocitos y plaquetas, predominando con mucho la hiperplasia eritroide, aumento de la masa eritrocitaria, de la hemoglobina (Hb) y del hematocrito (Hto), así como disminución secundaria de la eritropoyetina.¹ La prevalencia de la policitemia vera es de 44-57 casos por 100,000 habitantes; es más común en mayores de 60 años, la expectativa de vida media es de 2 años en pacientes con alto riesgo y de 11 años en pacientes con tratamiento.² La incidencia de policitemia vera es de 2.6 casos/100,000 habitantes/año.³ Casi todos los pacientes con policitemia vera albergan una mutación puntual en la proteína JAK2 (quinasa Janus 2; 9p24) o, con menos frecuencia, inserciones o delecciones en JAK2 exón 12, mutaciones puntuales en el receptor de trombopoyetina, MPL, que activan JAK2 indirectamente, o inserciones o delecciones sobre la chaperona calreticulina (CALR), que activa JAK2 indirectamente.

La policitemia vera es un trastorno de las células madre de la médula ósea, donde una serie de mutaciones activa las señales de las vías de transducción responsables de la hematopoyesis.⁴ Estas mutaciones llevan a recuentos celulares elevados en sangre periférica asociados con hallazgos normales en médula ósea.⁵ Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosín cinasas que actúan a través de la fosforilación de factores transductores y activadores de la señal de transcripción (STAT); esta familia incluye las siguientes enzimas: JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2; después de la fosforilación los factores STAT se dimerizan a través de su dominio SH2 y se translocan al núcleo, donde actúan como factores de transcripción.⁶ Estas vías regulan cómo los receptores de citocinas o factores de crecimiento transducen señales intracelulares,

controlando la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis de diferentes líneas celulares, de ahí su asociación con diferentes neoplasias mieloproliferativas.⁷

El diagnóstico se establece por medio de tres criterios mayores, que son: Hb > 16.5 g/dL en hombres y > 16 g/dL en mujeres o hematocrito > 49% en hombres y 48% de mujeres o aumento de masa de hematíes, proliferación de las tres líneas celulares en aspirado de médula ósea y mutación de JAK2, así como un criterio menor que es una concentración anormal de eritropoyetina en suero (WHO 2016).⁸ Las características clínicas incluyen grado leve a moderado de esplenomegalia, síntomas como astenia, adinamia, prurito, hiperviscosidad, algunos síntomas microvasculares, eritromelalgia e hiperuricemia. La hiperviscosidad resultante de la sangre predispone a estos pacientes a la trombosis.⁹ Consideramos importante comunicar este caso con el objetivo de educar acerca del diagnóstico de una enfermedad poco común, a cuyo diagnóstico se llega por exclusión.

CASO CLÍNICO

Se realizó una revisión de la bibliografía en inglés y español en las bases de datos Medline y PubMed con las palabras clave: *polycythemia vera, severe neutropenia polycythemia vera review*. Se seleccionaron todos los artículos útiles que cumplían las características descritas y describieran manifestaciones anormales de policitemia vera.

Paciente masculino de 69 años, ocupación agente de ventas, con carga genética para diabetes y antecedentes heredofamiliares de cáncer gástrico, negó tabaquismo y consumo de drogas, alcoholismo ocasional sin llegar a la embriaguez, alergia a picadura de abeja. Negó padecimientos crónico-degenerativos, transfusiones, traumáticos. Mencionó haber sido expuesto a insecticida por una semana, barniz

de muebles por tres meses en su domicilio, así como contacto con pintura de uso doméstico dos meses previos al inicio del padecimiento. Inició su padecimiento el 14 de agosto de 2019 con dolor mandibular vespertino sin irradiación intensidad 8/10 acompañado de debilidad, disnea, taquicardia, sudoración que evolucionó a dolor esternal intensidad 9/10, sin fiebre e infecciones recientes. Ingresó al servicio de urgencias donde se realizó electrocardiograma con reporte de desnivel negativo de segmento ST en la cara anteroseptal y enzimas cardíacas con ligera elevación de creatina fosfocinasa (CPK) 401 U/L, creatina cinasa muscular (CKM) 19 U/L, deshidrogenasa láctica (DHL) 200 U/L, troponina I 0.012 ng/mL, catalogándose como angina de bajo riesgo; se decidió realizar prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce completado sin eventualidades y fue negativo a isquemia, por lo que fue dado de alta a su domicilio; 48 horas después ingresó a urgencias por dolor esternal punzante remitido aleatoriamente de duración de 2 segundos intensidad 7/10, que se exacerbaba al estar acostado y se atenuaba con AINES, al realizar biometría hemática (BH) y serología se encontraron valores de eritrocitos 5.0 millón/uL, hemoglobina 17.5 g/dL, hematocrito 49.9%, volumen celular medio (VCM) 95.5 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 33.4 pg, plaquetas 192.3 mil/µL, leucocitos de 2.2 mil/µL a expensas de neutropenia severa de 170, serología anti VIH 1 y 2 negativa, hepatitis C negativa, hepatitis B antígeno de superficie negativa; fue valorado por el servicio de Cardiología y Hematología una semana después, donde se encontró asintomático, por lo que fue dado de alta con tratamiento ambulatorio, ácido acetilsalicílico (AAS) 150 mg cada 24 horas y filgrastim ampolla SC 300 µg 2 veces por semana hasta nueva cita. El 8 de septiembre de 2019 reingresó al servicio de urgencias con precordialgia, disnea y ansiedad. Respecto a la exploración a su ingreso, se encontró con signos vitales dentro de parámetros normales, taquipneico, normocéfalo sin lesiones

evidentes, precordio rítmico y regular sin soplos. Campos pulmonares con tórax normolíneo, amplexión y amplexación adecuada, transmisión de la voz y claro pulmonar normales. Abdomen depresible, sin dolor a la palpación con evidente esplenomegalia, extremidades íntegras sin edema, por lo que se solicitó su ingreso a piso de medicina interna para su valoración continua.

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 17.5 g/dL, hematocrito 50.3%, VCM 95.26 fL, HCM 33.1 pg, plaquetas 166.5 mil/uL, leucocitos de 2.5 mil/µL a expensas de neutropenia moderada de 730 mil/mL, reticulocitos 4%, tiempo de protrombina 15.2 seg, INR 1.31 seg, tiempo de tromboplastina parcial 27.9 seg, proteína C reactiva 0.8 mg/dL, colesterol y triglicéridos, examen general de orina, pruebas de función hepática y renal dentro de valores normales. El día 9 de septiembre de 2019 el paciente refirió nuevos síntomas, cursando con prurito en tórax, sudoración nocturna y sensación de frío que se alternaba con quemazón en las manos y los pies. El ultrasonido de abdomen reportó esplenomegalia moderada. La leucemia mieloide crónica se descartó con BCR-ABL negativo. Se ordenó una prueba de mutación JAK2V617F, que resultó ser positiva y se diagnosticó policitemia vera, por lo que se inició hidroxicarbamida a dosis de 500 mg cada 24 horas; actualmente el paciente se encuentra estable.

CONCLUSIÓN

La base genética de la policitemia vera fue en gran medida especulativa hasta el descubrimiento de mutaciones conductoras que involucran a la janus quinasa 2 (JAK2). La proteína JAK2 es una tirosina cinasa no receptora que transduce la señalización del receptor de eritropoyetina (EpoR).¹⁰ La activación de JAK2 desencadena múltiples vías de señalización que regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación de precursores eritroides.¹¹ La gran mayoría

(aproximadamente 96%) de los pacientes con policitemia vera son positivos para JAK2 V617F. Un 2-3% adicional alberga mutaciones en el exón 12 de JAK2.¹² Estos pacientes exhiben concentraciones de hemoglobina significativamente más altas y típicamente muestran eritrocitosis aislada, lo que sugiere que diferentes regiones del gen JAK2 pueden estar vinculadas con diferentes grados de restricción de linaje.¹³ La homocigosidad se relaciona con síntomas más graves y peor pronóstico de la enfermedad, incluidas tasas más altas de eventos cardiovasculares, leucocitosis, esplenomegalia y prurito.¹⁴

La biometría hemática también mostrará concentraciones de basófilos altas en pacientes con policitemia vera.¹⁵ Referente a la neutropenia encontrada puede concluirse que con base en el papel de las citocinas específicas de linaje que tienen efecto en la regulación temprana de las células madre hematopoyéticas pueden surgir variaciones como resultado de la alteración.¹⁶ Las concentraciones de citocinas se muestran significativamente más altas en los pacientes con policitemia vera en comparación con la población general sana. Existe evidencia que describe que esta inflamación sistémica se debe, en parte, a la mutación JAK2V617F.¹⁷ Se ha demostrado que los pacientes con policitemia vera tienen concentraciones más altas de citocinas, eotaxina, GM-CSF, IFN- α e IFN- γ en comparación con pacientes sanos.¹⁸ El exceso de citocinas puede explicar síntomas asociados con policitemia vera, como fatiga, sudores nocturnos, fiebre, dolor óseo y prurito.¹⁹

El prurito se describe como la primera manifestación de policitemia vera, incluso 65% de todos los pacientes ha experimentado este síntoma en promedio 2.9 años antes de ser diagnosticados con la enfermedad.²⁰ La ubicación anatómica del prurito es el tórax anterior, el tórax posterior, el lado medial de los brazos y la zona ventral de las piernas. Además, se relaciona con exposición

al agua caliente.²¹ Los síntomas microvasculares de la policitemia vera también son comunes e incluyen dolor de cabeza, trastornos visuales, mareos, entumecimiento, disminución de la concentración, trastornos del estado de ánimo y problemas de sexualidad.²² Los pacientes con policitemia vera desarrollan esplenomegalia progresiva. La esplenomegalia en la policitemia vera a menudo es el resultado de una hematopoyesis extramedular debido a la disfunción de la médula ósea y es más común en personas con enfermedad fibrótica.²³

Los objetivos principales del tratamiento de pacientes con policitemia vera son aliviar los síntomas, reducir el riesgo de trombosis y prevenir la transformación. La aspirina se administra universalmente a todos los pacientes con policitemia vera sin contraindicación como profilaxis de trombosis basada en la evidencia significativa que disminuye la morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con policitemia vera tratados con aspirina.²⁴ Además, la normalización de las concentraciones de hematocrito de los pacientes con policitemia vera se correlaciona con menor riesgo de trombosis y es el objetivo terapéutico principal a lograr, debido a la frecuencia de complicaciones trombóticas y las consecuentes morbilidad y mortalidad altas. Esto puede lograrse con agentes citorreductores, como la hidroxiurea, el interferón alfa o busulfán. Hace poco el inhibidor de JAK1/2 ruxolitinib fue aprobado para pacientes con policitemia vera intolerantes o resistentes a la hidroxiurea.²⁵

REFERENCIAS

1. Mesa RA. New guidelines from the NCCN for polycythemia vera. Clin Adv Hematol Oncol 2017; 15(11): 848-850.
2. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2018; 379: 1416-1430. DOI: 10.1056/NEJMoa1716614
3. Pérez, J, Gómez A. Hematología la sangre y sus enfermedades. México: Editores, 2012.

4. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR. JAK2 Exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459-468. DOI: 10.1056/NEJMoa065202
5. Spivak L. Myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2017; 376: 2168-2181. doi: 10.1056/NEJMra1406186
6. Patterson-Fortin J, Moliterno AR. Molecular pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: Influence of age and gender. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12(5): 424-31. doi: 10.1007/s11899-017-0411-0
7. Kralovics R, Passamonti F, Busser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113
8. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
9. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 285-293. doi: 10.1002/ajh.23135
10. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel JP, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood* 2014; 123: e123-33. doi: 10.1182/blood-2014-02-554634
11. Akada H, Yan D, Zou H, Fiering S, Hutchison RE, Mohi MG. Conditional expression of heterozygous or homozygous Jak2V617F from its endogenous promoter induces a polycythemia vera-like disease. *Blood* 2010; 115: 3589-97. doi: 10.1182/blood-2009-04-215848
12. Lasho TL, Pardanani A, Tefferi A. LNK mutations in JAK2 mutation-negative erythrocytosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1189-90. doi: 10.1056/NEJMc1006966
13. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol* 2011; 86(8): 668-76. doi: 10.1002/ajh.22063
14. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010; 24(9): 1574-1579. doi: 10.1038/leu.2010.148
15. Pieri L, Bogani C, Guglielmelli P, et al. The JAK2V617 mutation induces constitutive activation and agonist hypersensitivity in basophils from patients with polycythemia vera. *Haematologica* 2009; 94(11): 1537-1545. doi: 10.3324/haematol.2009.007047
16. Haurie C, Dale DC, Mackey MC. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders: a review of mechanisms and mathematical models. *Blood* 1998; 92(8): 2629-40.
17. Pourcelot E, Trocmé C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol* 2014; 42(5): 360-368. doi: 10.1016/j.exphem.2014.01.006
18. Vaidya R, Sulai N, Rozell SA, et al. Comprehensive plasma cytokine profiling in polycythemia vera: comparison with myelofibrosis and clinical correlates. *Blood* 2011; 118: 3850-54. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1182%2Fblood.V118.21.3850.3850>
19. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007; 109: 68-76. doi: 10.1002/cncr.22365
20. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013; 88(8): 665-669. doi: 10.1002/ajh.23474
21. Steinman HK. Water-induced pruritus. *Clin Dermatol* 1987; 5(3): 41-48. doi: 10.1016/s0738-081x(87)80007-x
22. Geyer HL, Andreasson B, Kosiorek HE, et al. The role of sexuality symptoms in myeloproliferative neoplasm symptom burden and quality of life: an analysis by the MPN QOL International Study Group. *Cancer* 2016; 122(12): 1888-1896. doi: 10.1002/cncr.30013
23. Wolf BC, Banks PM, Mann RB, Nieman RS. Splenic hematopoiesis in polycythemia vera: a morphologic and immunohistologic study. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 69-75. doi: 10.1093/ajcp/89.1.69
24. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015; 372: 426-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1409002
25. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica* 2016; 101(7): 821-9. doi: 10.3324/haematol.2016.143644