

Caso clínico

Trombosis arterial digital en mano secundaria a trombocitemia esencial

Dra. María Isabel Lara-Guerrero,* Dr. Abel Vélez-Lomana,*
Dr. José Miguel Fustero-Aznar,* Dr. Vicente Hermoso-Cuenca*

RESUMEN

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa clásica cromosoma Philadelphia negativa consistente en un aumento en la producción de plaquetas. El diagnóstico clínico requiere la exclusión de otros trastornos mieloproliferativos y causas de trombocitosis reactiva. La TE es un trastorno raro, con una incidencia de 1-3 casos/100,000 hab/año, es más frecuente en mujeres (60%) y en la quinta-sexta décadas de la vida, aunque 15-20% de los pacientes tienen menos de 40 años. La causa es desconocida, es un trastorno adquirido; 23-57% de los pacientes presentan la mutación JAK2-V617F. Aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos, la TE incrementa el riesgo de complicaciones trombo-hemorrágicas. El tratamiento farmacológico citorreductor plaquetario e inhibidor de la función plaquetaria previene las complicaciones trombóticas. Se presenta el caso de un paciente con infartos capilares digitales en la mano durante el tratamiento de trombocitemia esencial.

Palabras clave: Trombocitosis esencial, úlceras digitales, trombosis arterial distal manos.

ABSTRACT

Essential thrombocythemia (ET) is a myeloproliferative neoplasm classical Philadelphia chromosome-negative consisting of an increase in the production of platelets. The clinical diagnosis requires exclusion of other causes of myeloproliferative disorders and reactive thrombocytosis. The ET is a rare disorder, with an incidence of 1-3 cases / 100,000 hab / year, being more frequent in women (60%) and in the 5th-6th decade of life, although 15-20% of patients are under 40 years old. The cause is unknown, being an acquired disorder, the 23-57% of patients presenting mutation JAK2-V617F. While most patients are asymptomatic, ET increases the risk of thrombohemorrhagic complications. Cytoreduction and inhibitor platelet pharmacologic therapy prevent complications of thrombosis. We report a patient with an infarction digital in the fingers of the hand during the treatment of essential thrombocythemia.

Key words: Essential thrombocythemia, skin strokes fingers, digital arterial thrombosis.

CASO CLÍNICO

Varón de 75 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de síndrome mieloproliferativo crónico tipo trombocitemia esencial, esplenomegalia con infarto esplénico, hernia de hiato, arritmia cardíaca por fibrilación au-

ricular, episodios de isquemia cerebral transitoria, úlcera gastroduodenal con episodio de hemorragia digestiva alta, estenosis extrínseca inflamatoria duodenal, mesenteritis retráctil, miopatía corticoidea, adenocarcinoma de próstata tratado con radioterapia e intervenido de prótesis total de cadera. En tratamiento con hidroxiurea y acenocumarol.

* Cirujano vascular. Sección de Angiología y Cirugía Vascular, Servicio de Cirugía General, Hospital San Jorge (Huesca).

El paciente fue remitido al hospital por presentar frialdad intensa y palidez de segundo, tercero y cuarto dedos de la mano derecha, que le impedía el sueño. A la exploración física presentaba lesiones compatibles con úlceras necróticas cutáneas en los dedos tercero al quinto de la mano derecha, con frialdad y palidez. Pulsos radial y cubital presentes (*Figura 1*).

En la analítica sanguínea destacó: recuento de plaquetas de $742 \times 10^9/L$, leucocitos $20 \times 10^9/L$ con 89.3% neutrófilos, hemoglobina de 138 g/L, VSG 4 mm en la primera hora, ferritina 108 mcg/L, haptoglobina 35 mg/dL, receptor de transferrina 27.6 mg/L. El lactato deshidrogenasa (LDH) fue 368 UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) 36 UI/L, alanina aminotransferasa (ALT) 20 UI/L, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) 307, creatinina 1.69 mg/dL. El resto de los parámetros estaban dentro de la normalidad.

La angiorresonancia (angio-RMN) de la extremidad superior derecha mostró: permeabilidad de las

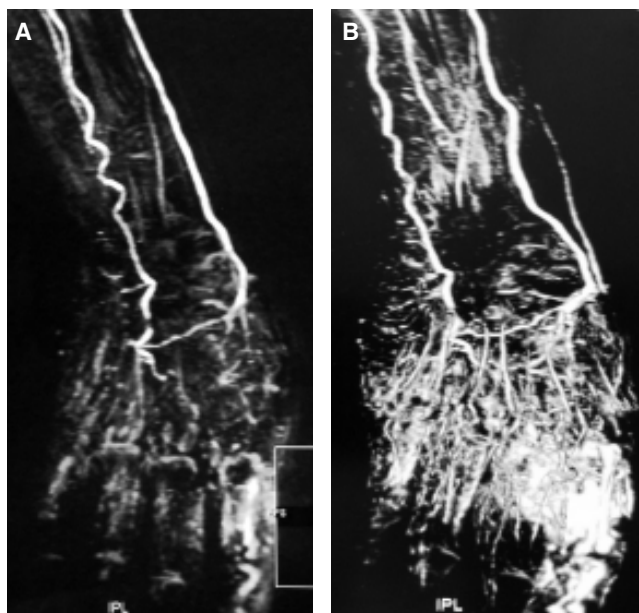


Figura 2. AngioRMN de la extremidad superior derecha: estenosis corta de 50% de la arteria cubital distal y pobre representación del arco superficial palmar y arterias digitales y metacarpianas.



Figura 1. Lesiones necróticas en dedos de la mano derecha al ingreso hospitalario.



Figura 3. Lesiones necróticas estables al mes de tratamiento.

arterias radial y cubital, tortuosidad de la arteria cubital derecha con estenosis corta de 50% a nivel distal. Arco palmar profundo permeable, pobre representación del arco palmar superficial y de las arterias metacarpianas y digitales, debido a trombosis arterial distal secundaria al proceso hematólogo de base (*Figura 2*).

Tras ser diagnosticado de úlceras cutáneas digitales secundarias a trombosis arterial distal por trombocitosis esencial, se inició tratamiento con alfaprostadil intravenoso (prostaglandina E1) a dosis de 80 µg/día durante 21 días, hidroxiurea 1,500 mg/día vía oral, acenocumarol 4 mg según controles de INR, amoxicilina-clavulánico 3 g/día, tratamiento analgésico a dosis elevadas y curas tópicas de las lesiones.

Al mes de tratamiento, la cifra de plaquetas descendió a $543 \times 10^9/L$, las lesiones cutáneas mejoraron y se pudo retirar el tratamiento antibiótico y disminuir la dosis de analgésicos (*Figura 3*). El paciente fue dado de alta hospitalaria con hidroxiurea a dosis de 1,500 mg/día, acenocumarol 4 mg según controles de hematología, trifusal 600 mg/día y pentoxifilina 1,200 mg/día.

DISCUSIÓN

Existen numerosos factores de riesgo trombóticos en los pacientes con TE, entre ellos, la edad del paciente, la historia de episodios de trombosis y tiempo de evolución de la enfermedad, así como factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, el tabaco y la hiperlipidemia. Sin embargo, la mayoría de los estudios discuten la relación entre el nivel de plaquetas y el riesgo de trombosis. Por otro lado, los episodios hemorrágicos sí se relacionan con el nivel plaquetario ($< 150 \times 104/mm^3$).¹

La literatura define a los pacientes con trombocitemia esencial de elevado riesgo de presentar episodios tromboembólicos si presentan uno o más de los siguientes criterios: edad superior a 60 años; recuento plaquetario superior a un millón; historia previa de isquemia, trombosis o embolismo arterial; hemorragia causada por la TE; hipertensión arterial que requiera tratamiento, y diabetes mellitus que requiera agentes hipoglucemiantes.²

La quinasa JAK2 es necesaria para la proliferación y diferenciación de las células eritrocitarias y megacariocitos. La mutación JAK2 V617F ha sido identificada en pacientes con TE, pero sólo 50% de los pacientes son portadores de dicha mutación.

En cuanto al tratamiento, Colombi y cols.³ recomendaron reservar el tratamiento antiagregante y citorreductor para pacientes sintomáticos o aquellos que hayan tenido episodios trombóticos.

El tratamiento citorreductor disminuye la incidencia de retrombosis en pacientes con TE, sobre todo tras un primer evento de trombosis arterial. El tratamiento a largo plazo con anticoagulantes orales es efectivo en pacientes con episodios de tromboembolismo venoso; el tratamiento citorreductor reduce el riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular, pero también en aquellos pacientes con tromboembolismo venoso. Recientemente, se ha demostrado que en pacientes portadores de la mutación adquirida JAK2 V617F, se obtienen mejores resultados citorreductores, con un menor ratio de trombosis arterial si son tratados con hidroxiurea en lugar de anagrelida.⁴

Harrison y cols. informaron que la hidroxiurea y dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) fueron superiores a anagrelida, para la inhibición de la diferenciación megacariocítica, asociando la AAS en pacientes con TE y elevado riesgo de eventos vasculares, especialmente trombosis arterial. La anagrelida fue desarrollada como un inhibidor de la agregación plaquetaria, pero más tarde se vio que a dosis bajas reducía el recuento plaquetario.⁵

Dada la evidencia de la eficacia demostrada en estudios randomizados, la anagrelida es comúnmente empleada como terapia de primera línea en pacientes con TE de alto riesgo, a pesar de que es sustancialmente más cara que la hidroxiurea. En contraste al ratio de trombosis arterial, el ratio de trombosis venosa es significativamente inferior en el grupo de la anagrelida.

El aumento en el riesgo de episodios de hemorragia severa en el grupo de la anagrelida asociados a AAS refleja la interferencia que la anagrelida realiza en la función plaquetaria, que se potencia al efecto de la AAS a bajas dosis.

Harrison y cols. concluyeron⁶ que los pacientes tratados con hidroxiurea en monoterapia presentan una baja incidencia de transformación leucémica (3-4%), mientras que otros agentes citotóxicos aumentan el riesgo de leucemia mieloide aguda.

La incidencia de transformación a mielofibrosis fue mayor en el grupo de la anagrelida que en el de la hidroxiurea. La causa se desconoce. La hidroxiurea reduce la fibrosis reticular en la variedad de trastornos mieloproliferativos, incluidos la trombocitemia esencial.^{5,6} En cambio, la mayoría de las formas inmaduras que aumentan cuando la anagrelida bloquea la diferenciación de los megacariocitos, podría producir unos elevados niveles de citoquinas profibróticas.

Solberg⁷ recomendó un tratamiento basado en el riesgo, cada caso individualizado, dependiendo del riesgo de trombosis. Así, los pacientes con elevado riesgo, incluidos aquellos mayores de 60 años

o con historia previa de trombosis, deberían ser tratados con AAS e hidroxiurea a dosis de 1,000-1,500 mg/dL, hasta obtener un recuento diana de plaquetas $< 400/10^9/L$. En los pacientes con riesgo intermedio y bajo, el tratamiento podría ir desde la simple observación hasta el mismo patrón de tratamiento que el grupo de elevado riesgo.

En casos con clínica de isquemia distal y pulsos periféricos presentes, deberían descartarse trastornos mieloproliferativos primarios. Es muy importante un tratamiento que descienda la cifra de plaquetas y control de los síntomas en la TE, para evitar casos de gangrena, que pueden abocar a una amputación, así como las secuelas de eventos tromboembólicos.⁸

El caso descrito fue un paciente con elevado riesgo de presentar eventos tromboembólicos y con historial previo de eventos vasculares, que ya estaba tratado con hidroxiurea y acenocumarol. Tras el episodio actual, se añadió trifusal en lugar de AAS como agente antiplaquetario, por el episodio previo de hemorragia digestiva alta, y se asoció pentoxifilina como vasodilatador periférico.

AGRADECIMIENTOS

Al Comité Editorial de la Revista Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular por la publicación de este artículo.

REFERENCIAS

1. Major Vascular Complications in Essential Thrombocythemia: a Study of the Predictive Factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999; 13: 150-4.
2. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatly K, Bareford D, Wilkins BS, Van der Walt JD, et al. Hydroxyurea

- Compared with Anagrelide in High-risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33-45.
3. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in Essential Thrombocythemia. A Retrospective Study of 103 Patients. *Cancer* 1991; 67: 2926-30.
4. Oki M, Moriuchi M, Kawada H, et al. A case of essential thrombocythemia presenting with aortic thrombosis. *Tokai J Exp Clin Med* 2008; 33(4): 135-7.
5. Harrison C, Path MRC, Campbell PJ, et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33-45.
6. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Leukocytosis and Risk Stratification Assessment in Essential Thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2732-36.
7. Solberg LA Jr. Therapeutic options for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Oncol* 2002; 29: 10-5.
8. Hon J, Chow S, Abadía S, et al. Myeloproliferative disorder as the cause of peripheral ischemia in a young patient. *Ann Vasc Surg* 2008; 22: 456-8.
9. Lee HS, Park LC, Lee EM, et al. Incidence rates and risk factors for vascular events in patients with essential thrombocythemia: a multicenter study from Korea. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(1): 70-5.
10. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011; 117(22): 5857-9.
11. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-Negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011. DOI:10.1200/JCO.2010.31.8436.

Correspondencia:

Dra. María Isabel Lara-Guerrero
Sección de Cirugía Vascular
Hospital San Jorge (Huesca)
C/Martínez de Velasco, Núm. 36
C.P. 22004 Huesca
Zaragoza, España
Tel.: +34 655040653
Fax: 974247119
Correo electrónico:
misabellaraguerrero@gmail.com