

Trombosis esplácnica como presentación de neoplasia mieloproliferativa latente asociada con síndrome de plaqueta pegajosa

Splanchnic vein thrombosis as a manifestation of latent myeloproliferative neoplasm associated with sticky platelet syndrome

Juan Manuel Hernández-Torres,¹ José Mauricio González-Murillo,² Gustavo Alexander López-Paredes,² Rigoberto Gómez-Gutiérrez,³ José Mauricio Ocampo-Chaparro.^{4*}

ACCESO ABIERTO

Citación:

Hernández-Torres JM, González-Murillo JM, López-Paredes GA, Gómez-Gutiérrez R, Ocampo-Chaparro JM. Trombosis esplácnica como presentación de neoplasia mieloproliferativa latente asociada con síndrome de plaqueta pegajosa. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(2):237-241. <https://doi.org/10.22516/25007440.779>

¹ Médico, residente de medicina interna, Universidad Libre. Cali, Colombia.

² Médico y cirujano, residente de medicina interna, Universidad Libre. Cali, Colombia.

³ Médico internista, hematólogo. Docente, Universidad Libre. Cali, Colombia.

⁴ Médico familiar, internista, geriatra, magister en Epidemiología, Gerontología Social y Cuidados Paliativos. Docente, Universidad Libre, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

*Correspondencia:

José Mauricio Ocampo-Chaparro.
jose.m.ocampo@correounivalle.edu.co

Fecha recibido: 12/05/2021

Fecha aceptado: 26/07/2021



Resumen

La trombosis venosa de sitios inusuales como la esplácnica continúa siendo un reto no solo diagnóstico sino también terapéutico para el clínico debido a su forma de presentación y las patologías asociadas. La neoplasia mieloproliferativa latente JAK2 (cinasa de Janus 2) positiva asociada con síndrome de plaqueta pegajosa es inusual. Se presenta un caso clínico de una paciente de 38 años de edad que debutó con dolor abdominal de inicio súbito que sugirió un posible origen vascular. Se diagnosticó trombosis esplácnica en relación con neoplasia mieloproliferativa latente por la identificación de la mutación de la JAK2V617F y síndrome de plaqueta pegajosa mediante agregometría plaquetaria. Se administró de manera *off-label* anticoagulación con rivaroxabán 20 mg/día. Durante su seguimiento ambulatorio no ha presentado nuevos episodios trombóticos.

Palabras clave (DeCS)

Trombosis, trombofilia, neoplasia, anticoagulantes, enfermedades hematológicas.

Abstract

Vein thrombosis of unusual sites such as the splanchnic region continues to be not only a diagnostic but also a therapeutic challenge for the clinician due to its manifestation and associated pathologies. Latent JAK2 (Janus kinase 2) positive myeloproliferative neoplasm associated with sticky platelet syndrome is unusual. We present a clinical case of a 38-year-old female patient who presented with sudden onset abdominal pain of a possible vascular origin. Splanchnic thrombosis was diagnosed in latent myeloproliferative neoplasm by identifying the JAK2V617F mutation and sticky platelet syndrome via platelet aggregometry. Off-label anticoagulation with rivaroxaban 20 mg/day was administered. During her outpatient follow-up, she did not suffer any new thrombotic episodes.

Keywords (MeCS)

Thrombosis, thrombophilia, neoplasm, anticoagulants, hematological diseases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa se ha posicionado como una condición de interés en salud pública, dada la alta morbilidad y mortalidad que conlleva, más aún la relacionada con sitios inusuales que suponen un reto tanto diagnóstico

como terapéutico⁽¹⁾. En este orden de ideas, es importante precisar que la trombosis esplácnica hace referencia a la ubicada en la vena porta, mesentérica, esplénica o en el flujo venoso hepático; generalmente son poco comunes y ocurren en el contexto de trombofilias hereditarias (21 %), trastornos infecciosos, inflamatorios, neoplasias o cirrosis

hepática; tiene manifestaciones que son inespecíficas, y el dolor abdominal es el síntoma más común (50 %), seguido de hemorragia gastrointestinal y ascitis^(2,3).

Las trombofilias se han relacionado frecuentemente con la enfermedad tromboembólica venosa. Estas se pueden clasificar en primarias cuando tiene un carácter hereditario, como en el caso del síndrome de plaqueta pegajosa, y secundarias si se asocian con un factor de riesgo adquirido como la mutación de la cinasa de Janus 2 (JAK2)⁽⁴⁾, que se documenta hasta en el 32,7 % de los pacientes con trombosis venosa esplácnica⁽³⁾.

Clásicamente, este tipo de mutación se ha relacionado con neoplasias mieloproliferativas (NMP) de cromosoma filadelfia negativo tales como policitemia vera (96 %), trombocitosis esencial (55 %) y mielofibrosis primaria (65 %)⁽⁵⁾. La condición latente de este tipo de neoplasias se refiere a la sola identificación de la mutación JAK2 sin alteraciones periféricas como citopenias y con niveles de eritropoyetina normales. Es necesario reconocerla ya que cada vez toma mayor importancia dado el espectro clínico que dará lugar a la evolución natural de la enfermedad⁽⁶⁾.

Aparte de las NMP, es importante en la trombosis de sitios inusuales considerar otras posibles etiologías como el síndrome de plaqueta pegajosa, una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la agregación anormal de plaquetas; para su diagnóstico se debe realizar una agregometría plaquetaria con epinefrina y difosfato de adenosina (ADP), se exponen las plaquetas a bajas concentraciones de estas sustancias y se valora la respuesta comparada con parámetros de normalidad para la prueba⁽⁷⁾. Se ha asociado con eventos trombóticos arteriales (21 %) y venosos (13 %), generalmente recurrentes; su presentación se puede relacionar con cualquier estado de hipercoagulabilidad, la más frecuente es la mutación del factor V de Leiden⁽⁸⁾.

A continuación, se expone un caso de trombosis esplácnica como presentación inicial de NMP latente asociado con síndrome de plaqueta pegajosa.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 38 años que ingresó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de inicio súbito, caracterizado por dolor agudo de características nociceptivas viscerales, localizado inicialmente en el epigastrio con posterior generalización, irradiado a la región lumbar bilateral, con una intensidad 9/10 en la escala visual analógica (EVA) de dolor, no tenía atenuantes ni exacerbantes; asociado con sudoración, náuseas y vómito de contenido alimentario. Refería el primer episodio que presentaba para este tipo de sintomatología. No tenía antecedentes patológicos, familiares, ginecobstétricos ni farmacológicos relevantes y la revisión de síntomas por sistemas fue negativa. En el exa-

men físico se encontró con presión arterial (PA): 100/50 mm Hg y frecuencia cardíaca (FC): 99 latidos por minuto (lpm), a nivel abdominal presentaba distensión y dolor difuso a la palpación predominante en el hemiabdomen superior, sin signos de irritación peritoneal.

Por las características del dolor de inicio súbito se consideró prudente descartar un origen vascular, por lo cual se realizó una tomografía abdominal contrastada que evidenció trombosis de la vena porta sin transformación cavernomatosa; se procedió a realizar una endoscopia de vía digestiva superior en la que se encontraron várices esofágicas grandes de 7 mm de diámetro, tortuosas desde los 27 cm hasta la línea Z, las cuales con la insuflación máxima ocupaban más de un tercio del lumen del esófago. Sobre la superficie de las várices se observaron manchas rojas cereza clasificadas como F3, al igual que se identificaron várices cardinales, y se procedió a ligar las várices esofágicas. Sin embargo, persistió con el dolor abdominal, se consideró la realización de laparoscopia en la que se halló líquido serohemorrágico y asa de yeyuno isquémica en un segmento de 20 cm a 5 cm del ligamento de Treitz, sin necrosis con ingurgitación venosa mesentérica y pulsos conservados.

Se practicó la aspiración del contenido y no se consideró alguna conducta quirúrgica adicional; posteriormente, se decidió realizar una angiografía abdominal en la que se encontró una trombosis de la vena esplénica, mesentérica y vena porta intrahepática con circulación colateral y cortocircuito fisiológico esplenorrenal asociada con esplenomegalia y permeabilización de la vena gástrica izquierda (**Figura 1**). Se indicó anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y bloqueante β no selectivo.

Dado que las principales causas de trombosis en estos sitios son las trombofilias, se realizaron estudios pertinentes (**Tabla 1**) en los cuales solo se identificó una mutación de la JAK2V617F y el hemograma mostró hallazgos relacionados con anemia leve; debido a lo anterior, se solicitaron niveles de eritropoyetina (EPO), que se encontraron dentro de los parámetros normales, por lo cual se consideró una NMP en forma latente.

Además, se realizó una agregometría plaquetaria, la cual evidenció hiperagregación a dos concentraciones tanto con ADP como epinefrina (**Figura 2**) y se clasificó como síndrome de plaqueta pegajosa (SPP) tipo 1. Una vez presentó mejoría clínica, se indicó la anticoagulación en modalidad *off-label* o no aprobado con rivaroxabán 20 mg/día.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente adulta joven que tuvo como manifestación inicial dolor abdominal súbito, y este es uno de los síntomas que mayor confusión generan en un servicio de urgencias debido a los múltiples diagnósticos

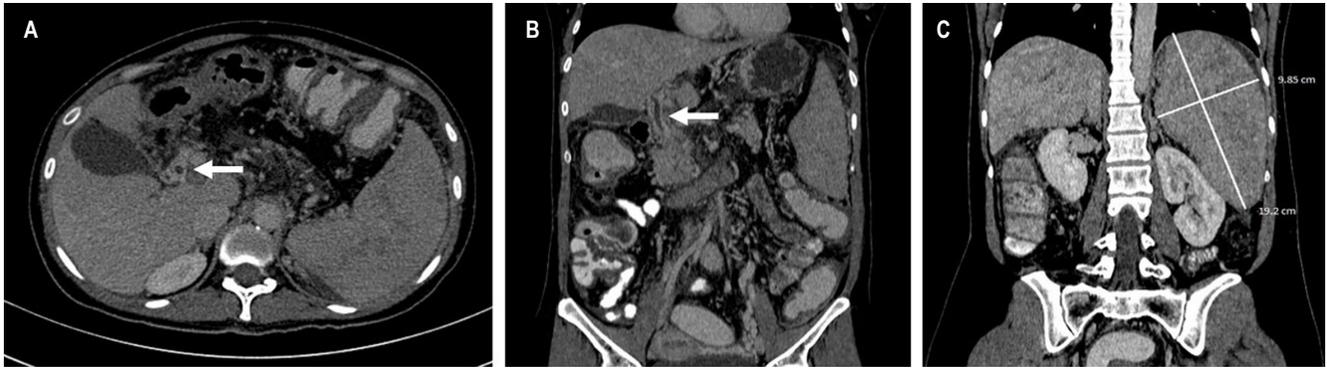


Figura 1. A. No hay adecuada opacificación de la vena porta (flecha blanca). **B.** Vena porta, en su trayecto se observan múltiples imágenes vasculares serpentiniformes que se dirigen al hilio hepático y sugieren hipertensión portal (flecha blanca). **C.** Esplenomegalia (línea blanca).

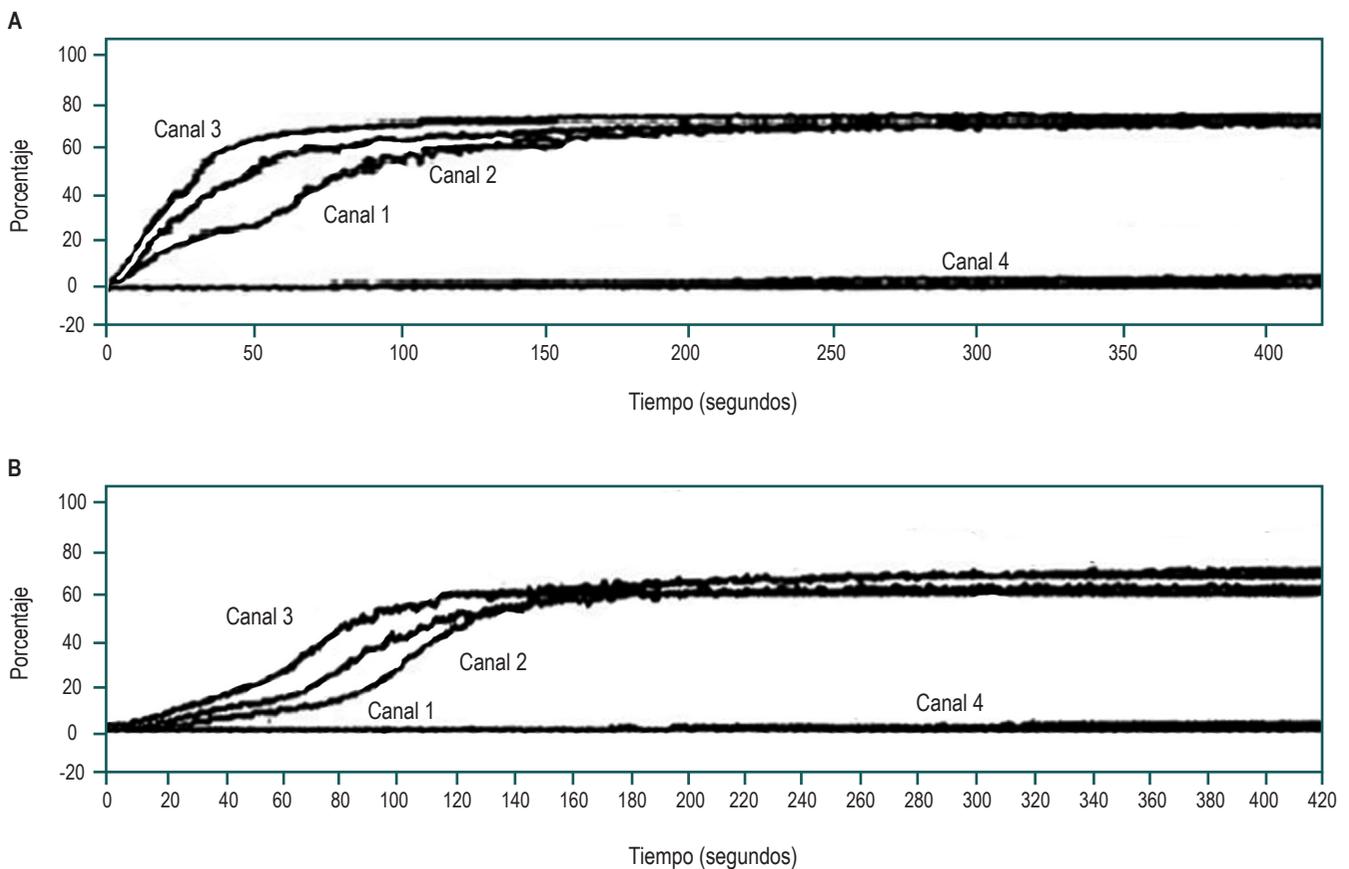


Figura 2. A. Estudio de agregación plaquetaria con ADP compatible con plaqueta pegajosa. Canales: 1: no se observa hiperagregación plaquetaria con ADP a una concentración de 2,3 μM ; 2: se observa hiperagregación plaquetaria con ADP a una concentración 1,2 μM ; 3: se observa hiperagregación plaquetaria con ADP a una concentración de 0,6 μM ; 4: control negativo con solución salina (SS) al 0,85 %. **B.** Estudio de agregación plaquetaria con epinefrina compatible con plaqueta pegajosa. Canales: 1: no se observa hiperagregación plaquetaria con epinefrina a una concentración de 11 μM . 2: se observa hiperagregación plaquetaria con epinefrina a una concentración de 1,1 μM ; 3: se observa hiperagregación plaquetaria con epinefrina a una concentración 0,6 μM ; 4: control negativo con SS al 0,85 %.

Tabla 1. Paraclínicos realizados durante la hospitalización de la paciente

Estudios	Valor del paciente	Valor de referencia
Mutación del factor V de Leiden	Negativo	Negativo
Mutación del gen de la protrombina	Negativo	Negativo
Antitrombina III	87,2 %	75 %-125 %
Proteína C	77,2 %	65 %-140 %
Proteína S	65,2 %	52 %-118 %
Homocisteína	9,11	5-12 $\mu\text{mol/L}$
Citometría de flujo para HPN	Negativo	Negativo
Mutación JAK2V617F	Positiva	Negativa
Factor VIII	74,9	50 %-150 %
Factor IX	54,5	50 %-150 %
Factor XI	58,2	50 %-150 %
Eritropoyetina	14,3	4,3-29
Dímero D	100	0-500 $\mu\text{g/mL}$
LDH	169	140-280 U/L
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
Anticardiolipinas	IgM: 3,7 IgG: 1,8	Menor de 10 U/mL Menor de 10 U/mL
Anticuerpos anti- β_2 -glucoproteína 1	IgM: 2,2 IgG 2,7	Menor de 5 U/mL Menor de 5 U/mL
Anticuerpos antinucleares	Negativos	< 1:80
Hemograma	Leucocitos: 4550 Hb: 11.8 VCM: 81 Plaquetas: 244 000	3700 -10 100 UL 12 -16 g/dL 80-100 150-400 000 μL

Hb: hemoglobina; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; VCM: volumen corpuscular medio.

diferenciales que puede generar esta condición. La aparición súbita causa alarma por las posibles etiologías relacionadas, entre las que se destacan las perforaciones de víscera o alteraciones vasculares (ruptura o isquemia)⁽⁹⁾; dada la preservación de signos vitales y la ausencia de signos de irritación peritoneal, se consideró como primer estudio la realización de tomografía abdominal contrastada que evidenció trombosis en la vena porta y, posteriormente, por medio de angiotomografía se confirma la trombosis venosa

esplácnica (sitio inusual de trombosis); además, se logran descartar otras causas como las ginecológicas. Es importante tener en cuenta que este es el síntoma más frecuente en este tipo de patología⁽³⁾.

En pacientes menores de 40 años y en presencia de trombosis esplácnica es esencial la búsqueda de trombofilias primarias tales como mutación del factor V de Leiden, protrombina, antitrombina III, deficiencias de proteína S y C, homocisteína, síndrome de plaquetas pegajosas y secundarias como síndrome antifosfolípido y NMP crónicas con el fin de poder definir estrategias terapéuticas a largo plazo⁽¹⁰⁾. Igualmente, se deben descartar otras alteraciones tales como la HPN, la cual toma una relevancia importante ya que su identificación es un factor independiente para mortalidad⁽¹¹⁾, lo cual se logró descartar mediante citometría de flujo de sangre periférica.

La paciente del caso clínico presentaba dos condiciones que aumentaban el riesgo de eventos tromboticos venosos como la mutación de la JAK2 en el contexto de una NMP latente y síndrome de plaquetas pegajosas⁽⁴⁻⁸⁾. Es importante destacar que su prevalencia es bastante rara, por lo cual este sería uno de los primeros casos reportados con esta asociación.

Con respecto al tratamiento de la trombosis esplácnica, este se fundamenta en la anticoagulación de manera precoz para mejorar la recanalización de los vasos y evitar complicaciones; sin embargo, el riesgo de sangrado es alto, sobre todo en pacientes con várices esofágicas⁽⁵⁾. En los últimos años se ha logrado demostrar la eficacia de rivaroxabán en la resolución de la trombosis (86 % frente a 45 % de la warfarina), mejoría de la recanalización tardía, sin recurrencia de los eventos tromboticos y sin episodios de sangrado frente a la warfarina⁽¹²⁾. Adicionalmente, en una cohorte prospectiva de la clínica Mayo, donde se evaluó la seguridad de los anticoagulantes orales de acción directa (DOAC), se incluyeron 63 pacientes con trombosis inusual, en su mayoría mujeres (63 %) y se evidenció no inferioridad en el riesgo de recurrencia de los eventos tromboticos y sangrados con los DOAC (rivaroxabán y apixabán) en comparación con las HBPM⁽¹³⁾. El tratamiento de primera línea para el síndrome de plaquetas pegajosas es el ácido acetilsalicílico⁽¹⁴⁾. En el presente caso, ante la evidencia de factores que incrementarían el riesgo de trombosis recurrente, se decidió iniciar anticoagulación indefinida como medida *off-label* o no aprobada con inhibidor directo del factor Xa (rivaroxabán 20 mg/día); sin embargo, debido al alto riesgo de sangrado de esta paciente por la presencia de várices esofágicas y por no contar con ensayos clínicos que evalúen la terapia dual junto al ácido acetilsalicílico, en este contexto no se consideró su empleo. Con este enfoque terapéutico, la paciente ha tenido un seguimiento ambulatorio por 15 meses y no ha presentado nuevos episodios tromboticos sintomáticos.

CONCLUSIÓN

Durante la evaluación del dolor abdominal agudo de aparición súbita es importante la aplicación correcta de la semiología para identificar al paciente que requiere manejo médico o quirúrgico. En este contexto, es necesario descartar el origen vascular como factor causal. El uso adecuado de ayudas diagnósticas como la tomografía de abdomen contribuyen a excluir o confirmar posibles etiologías teniendo en cuenta el grupo etario y la presentación clínica. La trombosis venosa de sitios inusuales, como la esplácnica, es una entidad de baja prevalencia, lo cual implica un reto no solo diagnóstico sino terapéutico para el clínico debido a su forma de presentación y las patologías asociadas como las trombofilias tanto primarias (síndrome de plaquetas pegajosas) como secundarias (NMP latente). Todo lo anterior

es relevante a la hora de instaurar un tratamiento de forma eficaz, en este caso la anticoagulación, mejorando el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Fuente de financiación

Ninguno declarado por los autores.

REFERENCIAS

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
2. Salhotra A, Oo TH. JAK2 (V617F) Positive Latent Myeloproliferative Neoplasm Presenting with Splanchnic Vein Thrombosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(Suppl 1):4-8. <https://doi.org/10.1007/s12288-012-0215-2>
3. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:449-461. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S197732>
4. Shah D. Thrombophllia. En: Collier VU (editor). *Board basics: An enhancement to MKSAP*. 18.ª edición. American College of Physicians; 2018. p. 217-219.
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2019;94(1):133-143. <https://doi.org/10.1002/ajh.25303>
6. Goodyer M, Langabeer SE, Haslam K, Murphy K. The JAK2 V617F Allele Burden in Latent Myeloproliferative Neoplasms Presenting with Splanchnic Vein Thrombosis. *Pathol Oncol Res*. 2016;22(1):229-30. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9994-8>
7. Ocampo-Salgado C, Duque-Ramírez M, Serna-Posada M del M, Díaz-Martínez JC, Aristizábal-Aristizábal J. Trombosis venosa subclavia asociada a electrodo de marcapasos y síndrome de la plaqueta pegajosa. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(2):154-61. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.11.029>
8. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chavez J, Rosales-Padrón J, et al. Primary thrombophilia in México X: a prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(1):91-5. <https://doi.org/10.1177/1076029613501543>
9. Ocampo chaparro JM GHA. Abdomen agudo en el anciano. *Rev Colomb Cir*. 2006;21(4):266-282.
10. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1177-1187. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700365>
11. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28>
12. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.05.002>
13. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, Kamath PS, Simmons BS, Bott-Kitslaar DM, et al. Rivaroxaban and Apixaban for Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism of Atypical Location. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(1):40-47. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.007>
14. Kubisz P, Holly P, Stasko J. Sticky Platelet Syndrome: 35 Years of Growing Evidence. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(1):61-68. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676581>