

Trastorno mieloproliferativo como causa de isquemia periférica en una paciente joven

Jimmy K.F. Hon¹, Andre Chow¹, Saad Abdalla² y John H. Wolfe¹, Londres, Reino Unido

Una paciente de 35 años de edad con dolor en reposo y gangrena distal fue derivada con diagnóstico de enfermedad de Takayasu pero presentaba un trastorno mieloproliferativo (trombocitemia esencial). La angiografía reveló una patología oclusiva de vasos de pequeño calibre no revascularizable, sin prueba de placas de ateroma. El tratamiento médico con citotóxicos y antiagregantes plaquetarios consiguió resultados satisfactorios con una excelente cicatrización de la herida tras la amputación quirúrgica del tejido necrótico. Se hace hincapié en la necesidad de un diagnóstico precoz de este proceso.

La mayor parte de pacientes que presentan una gangrena distal de las extremidades sufren aterosclerosis avanzada como causa de la patología oclusiva arterial. Sin embargo, los trastornos mieloproliferativos también son una causa importante de lesiones tróficas, en particular en pacientes jóvenes sin factores de riesgo. Presentamos un caso que ilustra la importancia de este diagnóstico diferencial y la necesidad de establecer un diagnóstico precoz correcto.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años de edad procedente de Oriente Medio con historia de 2 años de duración de dolor en ambos pies y dedos de los pies al andar, que había empeorado en el último año, por lo que prácticamente permanecía recluida en su domicilio. En el último año también había experimentado dolor en reposo ocasional en el antepié y los dedos. En las 2

semanas previas al ingreso, observó un cambio de color de los dedos, asociado a intenso dolor en reposo. Unos pocos días antes de la hospitalización desarrolló gangrena seca de dos de los dedos de ambos pies.

La paciente era no fumadora, hipertensa y presentaba oclusión completa de la arteria renal izquierda. La revisión de los otros sistemas no mostró hallazgos de interés. En la exploración, se evidenció ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. La presión arterial era de 190/100 mm Hg. Se auscultaron ruidos cardíacos normales y no se detectaron datos de insuficiencia cardíaca ni de hipercolesterolemia. El examen abdominal no proporcionó hallazgos de interés. Todos los pulsos eran palpables y no se detectó un soplo audible. Los índices de presión tobillo-brazo eran normales.

Al ingreso el hemograma proporcionó los resultados siguientes: hemoglobina 13,4 g/dl, recuento de leucocitos de $10,6/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas de $997/\text{mm}^3$, recuento de hematíes $5,92/\text{mm}^3$, volumen corpuscular medio 73 fl, hemoglobina corpuscular media 22,7 pg. Coagulación dentro de la normalidad.

La angiografía intraarterial por sustracción digital demostró la normalidad de vasos de gran y mediano calibre con pruebas de oclusión de vasos de pequeño calibre en el tercio distal de las extremidades inferiores (fig. 1). Éstos eran inferiores a 2 mm, distales al área habitualmente palpable de la arteria pedia y tibial posterior. Además, no se observaron pruebas

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2007.12.011.

¹Department of Vascular Surgery, St. Mary's Hospital, Londres, Reino Unido.

²Department of Haematology, St. Mary's Hospital, Londres, Reino Unido.

Correspondencia: Jimmy Hon, MRCS, Department of Cardiothoracic Surgery, London Chest Hospital, Bonner Road, Londres E2 9JX, Reino Unido. Correo electrónico: j.hon@ic.ac.uk

Ann Vasc Surg 2008; 22: 456-458

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.07.030

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 4 de abril de 2008

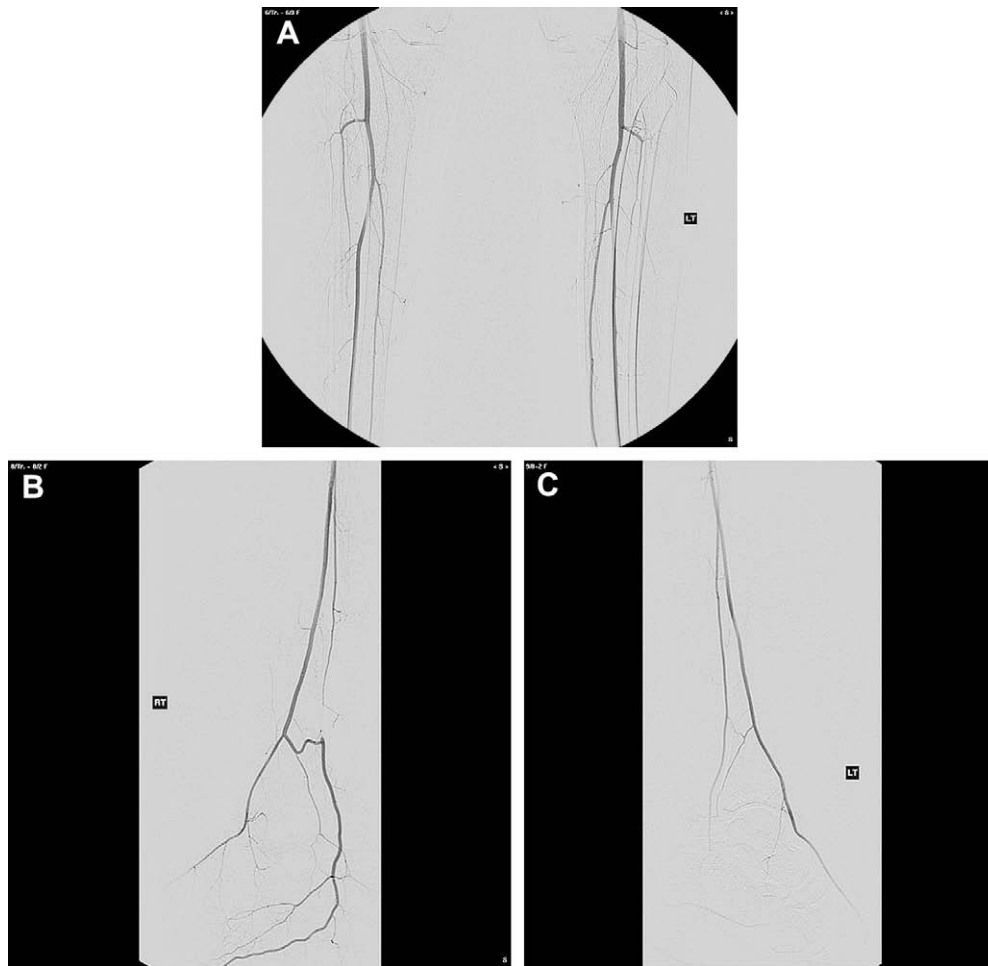


Fig. 1. **A** Angiografía de la extremidad inferior. Obsérvese la arteria poplítea permeable que da lugar a la trifurcación igualmente permeable. **B** Angiografía del pie derecho. Obsérvese la rápida desaparición del contraste distalmente a las arterias pedia y tibial posterior permeables. **C** Angiografía del pie izquierdo. Obsérvese la rápida desaparición del contraste distalmente a las arterias pedia y tibial posterior permeables.

de enfermedad ateromatosa en las paredes de ninguno de los vasos.

Aunque la trombocitosis podía deberse a la isquemia crítica, realizamos una biopsia de médula ósea, que demostró un incremento en el número de megacariocitos con fenómenos de aglutinación. Se estableció un diagnóstico de síndrome mieloproliferativo primario (trombocitemia esencial) y se inició tratamiento supresor plaquetario. Se administró tratamiento con hidroxiurea oral en dosis de 1 g/día y se incrementó la dosis de aspirina desde 150 a 300 mg/día.

Al cabo de 24 h del tratamiento la paciente experimentó una significativa mejoría sintomática desde un punto de vista de la resolución del dolor y bienestar general. Además, el recuento de plaquetas disminuyó progresivamente con el tratamiento (fig. 2) y se observó la detención de la progresión

de la gangrena en los dedos. Al término de la sexta semana de tratamiento con hidroxiurea, la paciente se encontraba asintomática y se movía con libertad. Posteriormente se sometió a la amputación del primer y quinto dedos gangrenosos bilateralmente con una excelente cicatrización de la herida.

DISCUSIÓN

En ausencia de enfermedad arterial, los trastornos mieloproliferativos son un importante diagnóstico diferencial, en particular en pacientes jóvenes. Su diagnóstico y tratamiento precoces son esenciales para evitar lesiones necróticas y amputaciones distales u otras complicaciones tromboembólicas, como los accidentes vasculares cerebrales, la isquemia miocárdica y la amaurosis monoocular¹.

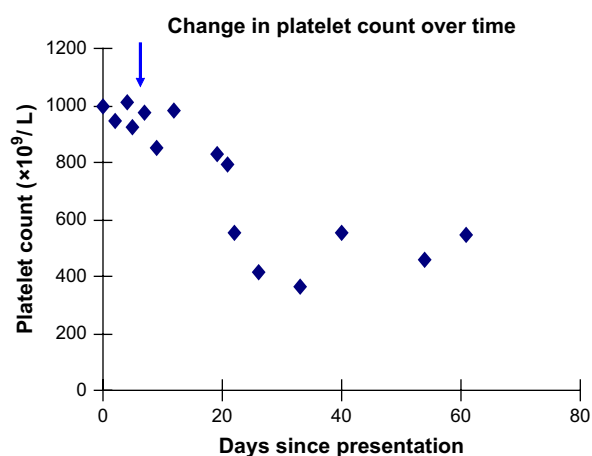


Fig. 2. Evolución del recuento de plaquetas con el tiempo. La flecha demuestra el inicio del tratamiento con hidroxurea.

El caso descrito ilustra diversas divergencias respecto de la vasculopatía periférica típica. Se detectaron pulsos palpables e índices tobillo-brazo normales en las extremidades afectadas, lo que excluía la presencia de una arteriopatía intrínseca mayor. Los pacientes con pulsos distales palpables no suelen referir dolor intenso en reposo como el descrito por esta paciente. Aunque las arterias distales de la extremidad se encontraban completamente permeables en la angiografía, el flujo sanguíneo a través de los pequeños vasos más allá de la arteria pedia y tibial posterior estaba comprometido, dando lugar a los síntomas distales, como dolor en reposo en el antepié y los dedos, al igual que gangrena del tercio distal de los dedos. Además, aunque la mayor parte de pacientes con vasculopatía periférica son fumadores, la paciente descrita no lo era.

Los trastornos mieloproliferativos consisten en un *continuum* de procesos caracterizados por un aumento de la proliferación celular de uno o más tipos de células hematológicas y se diferencian claramente de la leucemia aguda. Los trastornos mieloproliferativos crónicos consisten en cuatro enfermedades, incluida la policitemia rubra *vera*, trombocitemia primaria o esencial, mielofibrosis y leucemia mielógena crónica. Probablemente la trombocitemia esencial, como la manifestada por la paciente del presente caso, es el cuadro más habitual. Se asocia con un recuento de plaquetas notablemente elevado debido a la proliferación sostenida de megacariocitos. La causa no se ha determinado pero se considera un trastorno clonal. Sin embargo, pruebas recientes sugieren que en hasta la mitad de pacientes no se detecta hematopoyesis clonal². Además, la identificación reciente de una mutación

adquirida de *JAK2* (que desempeña un papel esencial en la transducción de señales de múltiples factores del crecimiento) en una proporción significativa de pacientes ha incrementado los conocimientos actuales sobre la patogenia molecular de esta enfermedad².

En los síndromes mieloproliferativos esenciales el mecanismo de la isquemia distal no está establecido de forma clara. El aumento de la viscosidad de la sangre como consecuencia del incremento de los elementos celulares parece desempeñar un importante papel en el proceso patológico. Esto da lugar a una obstrucción reversible de los vasos de pequeño calibre por agregados plaquetarios y predispone a la formación de un trombo local³. La rápida reversibilidad de los síntomas mediante tratamiento que reduce el recuento de plaquetas y la observación directa ocasional de la migración de émbolos en los vasos retinianos respalda este concepto. Según lo descrito por Preston et al⁴, la agregación plaquetaria espontánea también puede desempeñar un papel en el proceso patológico, aunque se desconoce el mecanismo mediante el que tiene lugar.

El tratamiento actual se estratifica de acuerdo con el riesgo. Se acepta que requieren tratamiento los pacientes de alto riesgo, como aquellos con un recuento de plaquetas $> 1.000.000/\text{mm}^3$ y aquellos con complicaciones hemorrágicas o trombóticas². El tratamiento consiste en antiagregantes plaquetarios, como la aspirina, fármacos citoreductores, incluida la hidroxurea, anagrérido e interferón; y para los casos graves, plaquetoféresis. En la actualidad se considera que la hidroxurea es el tratamiento de elección para pacientes en alto riesgo². Se ha demostrado su elevada eficacia al mismo tiempo que apenas produce toxicidad aguda^{5,6}.

En el caso descrito de trombocitemia esencial, se desconocen los distintos efectos del tratamiento de reducción plaquetaria con hidroxurea y un antiagregante plaquetario como la aspirina. Es probable que ambos actúen de modo sinérgico ya que cada uno es eficaz en el control de síntomas cuando se usan aislados. No obstante, a diferencia de la hidroxurea, la aspirina no produce una "remisión" de los trastornos mieloproliferativos primarios.

Por tanto, en los casos de isquemia distal con pulsos periféricos adecuados, debe excluirse un trastorno mieloproliferativo primario. Esto es de especial importancia ya que el tratamiento reductor plaquetario controla rápidamente los síntomas y limita la gangrena evitando las consecuencias devastadoras de la amputación, una simpatectomía lumbar innecesaria y otros acontecimientos tromboembólicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barabas AP, Offen DN, Meinhard EA. The arterial complications of polycythaemia vera. *Br J Surg* 1973;60:183-187.
2. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol* 2005;130:153-165.
3. Singh AK, Wetherley-Mein G. Microvascular occlusive lesions in primary thrombocythaemia. *Br J Haematol* 1977;36:553-564.
4. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, et al. Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. *Br Med J* 1974;3:548-552.
5. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
6. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-1136.