

CO-084 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UNA SERIE DE PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CROMOSOMA FILADELFIA NEGATIVA Y TROMBOSIS ESPLÁCNICA.

Santos M1, Zamora L1, Estrada N2, Sagüés M3, García O4, Sorigué M4, Franch M4, Gener G4, Cañamero E4, Espasa A4, Comes M4, Vives S, Torrent A4, Batlle M4, Moreno M4, Sancho JM4, Ferrà C4, Gallardo D3, Ribera JM4, Xicoy B4. 1Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; 2Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras; 3Institut Català d'Oncologia- Hospital Universitari Doctor Josep Trueta; 4Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Introducción: La trombosis esplácnica es una complicación característica pero poco frecuente de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) cromosoma Filadelfia (Ph) negativa y comporta una elevada morbimortalidad. El perfil molecular que puede predisponer a esta complicación no está del todo establecido. El objetivo del estudio fue evaluar las características clínicas de los pacientes que presentan trombosis esplácnica y determinar su perfil molecular.

Métodos: Entre 1995 y 2018 se recogieron las características clínicas de 256 pacientes en dos centros del Institut Català d'Oncologia diagnosticados de NMP Ph negativa (PV: policitemia vera, TE: trombocitemia esencial y MF: mielofibrosis). En los pacientes con trombosis esplácnica (portal, esplénica, mesentérica y síndrome de Budd-Chiari) se determinó su perfil molecular por NGS (next generation sequencing) con un panel de 32 genes de Sophia Genetics (myeloid panel).

Resultados: En el periodo estudiado (mediana de seguimiento: 7.7 años), 13/256 (5%) pacientes presentaron uno o más episodios de trombosis esplácnica. En la Tabla 1 se describen sus características al diagnóstico de la NMP. La mayoría tenían una PV (4/13, 31%) o TE (4/13, 31%) y un estudio de trombofilia negativo (11/12, 92%). En la Tabla 2 se recogen las características de los eventos de trombosis esplácnica. El primer episodio trombótico fue previo al diagnóstico de la NMP en 7 pacientes (54%) y afectó a la vena porta (6/13, 46%) o bien a diversas localizaciones abdominales (5/13, 38%). Siete pacientes (54%) presentaron más de un evento trombótico (hasta 3 eventos) y 9 pacientes (69%) desarrollaron alguna complicación secundaria. El 62% de los pacientes recibió anticoagulación indefinida. Sólo se registró una muerte y no estuvo relacionada con la trombosis o la NMP. A nivel molecular (Tabla 3), JAK2 fue la mutación más frecuente (12 pacientes, 92%), seguida de CSF3R (4 pacientes, 31%) y TET2 (3 pacientes, 23%). Un 69% de los casos tenía 2 o 3 mutaciones al diagnóstico.

Conclusión: En esta serie de pacientes con NMP, la mayoría de los casos con trombosis esplácnica se presentaron en pacientes con PV y TE. En la mitad ocurrió antes del diagnóstico de la NMP y afectó a la vena porta. Las mutaciones no driver más frecuentes fueron CSF3R y TET2 y, dado que dos tercios de los pacientes tenían más de una mutación y la mitad más de un evento trombótico, es posible que el número de mutaciones sea un factor de riesgo de padecer trombosis esplácnica y trombosis recurrente.

Tabla 1.

Características basales de la serie al diagnóstico de la NMP.

VARIABLES		RESULTADOS (n=13)
Varón, n (%)		5/13 (39)
Edad (años), mediana (min, máx)		49 (25, 80)
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)	Ninguno	4/13 (31)
	Tabaquismo	5/13 (38)
	Diabetes melítus	1/13 (8)
	> 1 factor de riesgo	3/13 (23)
Estudio de trombofilia ^a , n (%)	Positivo	1/12 (8)
	Negativo	11/12 (92)
Tipo de NMP, n (%)	PV	4/13 (31)
	TE	4/13 (31)
	NMP no clasificable	3/13 (23)
	MF primaria	2/13 (15)
Citogenética ^b , n (%)	Normal	8/9 (89)
	Sin crecimiento	1/9 (11)
Mutaciones driver, n (%)	JAK2	12/13 (92)
	Calreticulina	1/13 (8)
Hemoglobina (g/dL), mediana (min, máx)		13.4 (9.2, 16.3)
Hematocrito (%), mediana (min, máx)		40.3 (27.4, 49.6)
Leucocitos (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		8.2 (2.1, 12.2)
Plaquetas (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		284 (150, 624)

NMP: neoplasia mieloproliferativa; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; MF: mielofibrosis.

^aNo realizado en un paciente. Estudio positivo en un paciente por mutación 20210A del gen de la protrombina.

^bNo realizado en cuatro pacientes.

Tabla 2.

Características de los eventos de trombosis esplácnica

VARIABLES		RESULTADOS (n=13)
Edad de presentación (años) mediana (min, máx)		49 (25, 80)
Tiempo (años) de seguimiento, mediana (min, máx)		7.7 (0, 23)
Hemoglobina (g/dL), mediana (min, máx)		13.6 (9.9, 15.9)
Hematocrito (%), mediana (min, máx)		41.1 (29.3, 55.9)
Leucocitos (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		8.6 (2.8, 12.5)
Plaquetas (x10 ⁹ /L), mediana (min, máx)		306 (150, 426)
Relación temporal con el diagnóstico de NMP, n (%)	Antes del diagnóstico	7/13 (54)
	Al momento del diagnóstico	4/13 (31)
	Posterior al diagnóstico	2/13 (15)
Localización del primer episodio de trombosis esplácnica, n (%)	Portal	8/13 (46)
	Múltiple abdominal	5/13 (38)
	Esplénica	1/13 (8)
	Budd-Chiari	1/13 (8)
Múltiples eventos trombóticos ^a , n (%)		7/13 (54)
Complicaciones secundarias a trombosis esplácnica ^b , n (%)		9/13 (69)
Tratamiento anticoagulante al diagnóstico de NMP ^c , n (%)		3/13 (23)
Tratamiento recibido durante la NMP, n (%)	Citorreducción	7/13 (54)
	Antiagregación ^d	5/13 (38)
	Anticoagulación ^e	11/13 (85)
	Sangrías	6/13 (46)
	Otros ^f	1/13 (8)
Anticoagulación indefinida, n (%)		8/13 (62)
Progresión a leucemia aguda, n (%)		0/13 (0)
Éxito, n (%)		1/13 (8)

NMP: neoplasia mieloproliferativa.

^aCuatro pacientes llegaron a presentar hasta tres eventos trombóticos. En un paciente, el segundo y tercer evento fue un ictus. En un paciente el segundo evento fue una trombosis venosa profunda.

^bLa mayoría, hipertenión portal o varices esofágicas. Un paciente desarrolló una insuficiencia hepática.

^c Dos pacientes tratados con anecumárol y heparina de bajo peso molecular (HBPM) y un paciente tratado con anecumárol. En los tres casos la trombosis esplácnica fue anterior al diagnóstico de NMP.

^d Tres pacientes tratados con ácido acetilsalicílico, uno con clopidogrel y un paciente recibió ambos.

^e Dos pacientes tratados con anecumárol, cuatro con HBPM y cinco pacientes recibieron ambos.

^f Un paciente fue tratado con ruxolitinib.

Tabla 3.

Resultados de las mutaciones detectadas por NGS (*next generation sequencing*)

VARIABLES		RESULTADOS (n=13)
Número de mutaciones, n (%)	1	4/13 (31)
	2	5/13 (38)
	3	4/13 (31)
Mutaciones, n (%)	JAK2	12/13 (92)
	CSF3R	4/13 (31)
	TET2	3/13 (23)
	EZH2	1/13 (8)
	CBL	1/13 (8)
	CALR	1/13 (8)
	DNMT3A	1/13 (8)
	ASXL1	1/13 (8)
	KMT2A	1/13 (8)
	SETBP1	1/13 (8)