1130-0108/2009/101/10/732-741
Revista Española de Enfermedades Digestivas
Copyright © 2009 Arán Ediciones, S. L.
Rev Esp Enferm Dig (Madrid)
Vol. 101, N.° 10, pp. 732-741, 2009

Cartas al Director

Importancia de la detección de las mutaciones en el gen *JAK2* en el diagnóstico etiológico de las trombosis esplácnicas

Palabras clave: Trombosis renal esplácnica. Mutaciones del gen JAK2.

Key words: Splanchnic vein thrombosis. JAK2 gene mutations.

Sr. Director:

Recientemente se han publicado en su revista dos casos clínicos que hacen referencia a la asociación de una trombosis en el territorio portal o mesentérico con estados de trombofilia (1,2). En ellos se sugiere la necesidad, en este contexto, de realizar un estudio de trombofilia que incluya la mutación G20210A del gen de la protrombina, el factor V Leiden, la resistencia a la proteína C activada, el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina, las proteínas C y S, la antitrombina y la homocisteína plasmática.

Sin embargo, la causa más frecuente de trombosis en el territorio esplácnico, ya sea trombosis portal (TP) o síndrome de Budd-Chiari (SBC) no es la existencia de estas alteraciones trombofílicas sino la presencia de un síndrome mieloproliferativo (SMP) subyacente, patología que no parece haber sido tenida en cuenta en ninguno de los dos casos presentados. El SMP, identificado por los criterios diagnósticos convencionales, está presente en aproximadamente el 30% de los casos de TP y el 50% de los de SBC, porcentaje al menos similar al conjunto de todas las alteraciones trombofílicas anteriormente nombradas (3). La identificación de un SMP en estos pacientes es de radical importancia ya que el manejo de esta enfermedad es totalmente distinto del de los pacientes con trombosis abdominal sin SMP. Sin embargo, la sospecha diagnóstica de SMP se ve dificultada en este contexto ya que la esplenomegalia y la anemia inducida por fenómenos hemorrágicos pueden hacer que los recuentos celulares en sangre periférica sean normales. Esta podría haber sido la situación en el caso presentado por Chirinos y cols. (1),, en el que los fenómenos hemorrágicos dominaban el cuadro clínico. Debido a ello es de especial importancia la evaluación sistemática de los pacientes con trombosis esplácnica con el objetivo de descartar un SMP "oculto".

Recientemente se ha descrito una asociación de los SMP con mutaciones puntuales en el gen de la tirosina kinasa *JAK2* (4,5). La primera mutación descrita, la *JAK2V617F*, se ha identificado en el 90% de los pacientes con policitemia vera (PV) y en el 50% de los que tienen una trombocitemia esencial o una mielofibrosis idiopática (6). Si a esto añadimos las mutaciones en el exón 12, descritas más recientemente (7), las mutaciones en el JAK2 están presentes virtualmente en todos los pacientes con PV, constituyendo por lo tanto un marcador diagnóstico sensible de la enfermedad. Esto ha llevado incluso a proponer la modificación de los criterios diagnósticos de los SMD de la OMS, de tal manera que la presencia de las mutaciones *JAK2* sea incluida como criterio diagnóstico mayor (8).

Los pacientes con SMP y la mutación *JAK2V617F* tienen mayor riesgo de trombosis que los que no tienen la mutación (6). Incluso parece que la mutación *JAK2* confiere algún riesgo específicamente para el desarrollo de trombosis esplácnica, y no para el resto de localizaciones (9). Esta mutación se ha descrito entre el 40 y el 58% de los pacientes con SBC y entre el 17 y el 36% de los pacientes con TP (10,11). Un estudio reciente sobre pacientes que habían padecido una trombosis abdominal masiva que condujo a trasplante visceral (hígado o intestino) detectó una prevalencia de la mutación *JAK2* del 17% (12). Por lo tanto, en el contexto de un paciente con trombosis esplácnica, la determinación de la mutación *JAK2* puede ayudar a la identificación de un SMP oculto. Por ejemplo, en el estudio de Patel y cols. (13) realizado en pacientes con SBC, el *JAK2* fue positivo en 24 de 41 pacientes, ninguno de los cuales cumplía los criterios diagnósticos clásicos de SMP.

La presencia de otro factor trombofílico, tal y como ocurre en los casos presentados, no excluye la posibilidad de encontrar un SMP asociado. En el estudio de Kiladjian y cols. (14) el 11% de los pacientes con trombosis portal y mutación *JAK2* tenían asociado un anticuerpo antifosfolípido, el 8% un déficit de proteína S y el 5% una mutación G20210A en el gen de la protrombina. En el estudio de Prigminani (11), el 32,3% de los pacientes con la mutación *JAK2* tenían otra alteración trombofílica. Nuestro grupo ha descrito también un caso de asociación entre mutación *JAK2V617F* y factor V Leiden en el contexto de un paciente con SBC (15).

Por lo tanto, en la actualidad, en el estudio etiológico de una trombosis esplácnica debería incluirse la determinación de las mutaciones en el gen *JAK2*, especialmente la *JAK2V617F*, aun en presencia de otros posibles factores etiológicos y aunque no existan otros parámetros analíticos que hagan sospechar la presencia de un SMP (14-16).

G. Plumé, M. Bustamante-Balén[1] y A. Vayá

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Departamento de Biopatología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. [1]Servicio de Medicina Digestiva. Hospital de la Ribera. Alzira, Valencia

Bibliografía

1. Chirinos Vega JA, Muñoz Gomez R, Amo Peláez M, Ibarrola de Andrés C, Solís Herruzo JA. Trombosis portal y mesentérica asociada a déficit de proteína S. Rev Esp Enferm Dig 2009; 100; 104-7.
2. Calvo Romero JM. Trombosis venosa portal y mesentérica asociada a mutación del gen de la protrombina. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 245-6.
3. Denninger MH, Chaït Y, Casadevall N, Hillarie S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. Hepatology 2000; 31: 587-91.
4. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet 2005; 365: 1054-61.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005; 352: 1779-90.
6. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycitemia vera and essential thrombocytemia. Blood 2006; 107: 4214-22.
7. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycitemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 2007; 356: 459-68.
8. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Curtis A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycithemia vera, essential thrombocytopenia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood 2007; 110: 1092-7.
9. Colaizzo D, Amitrano L, Iannaccone L, Vergura P, Cappucci F, Grandone E, et al. Gain of function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings. J Med Genet 2007;44: 412-6.
10. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, et al. The JAK2V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. J Thromb Haemost 2007; 5: 55-61.
11. Primignani M, Barosi G, Bergamaschi G, Gianelli U, Fabris F, Reati R, et al. Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. Hepatology 2006; 44: 1528-34.
12. McMahon C, Abu-Elmagd K, Bontempo FA, Kant JA, Swerdlow SH. JAK2V617F mutation in patients with catastrophic intra-abdominal thromboses. Am J Clin Pathol 2007; 127: 736-43.
13. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 2006; 130: 2031-8.
14. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FWG, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. Blood 2008; 111: 4922-9.
15. Plumé G, Vayá A, Ferrando F, Mira Y, Orbis F. JAK2V617F mutation as a marker of a latent myeloproliferative disorder in a patient with Budd-Chiari syndrome and factor V Leiden mutation. Thromb Haemost 2007; 98: 681-2.
16. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, y el Grupo Europeo para el Estudio de las Enfermedades Vasculares Hepáticas (ENVie). Gastroenterol Hepatol 2004; 27: 473-9.