

# Trombocitemia esencial, una rara causa de compromiso cerebrovascular.

## Essential thrombocythemia, a rare cause of cerebrovascular involvement.

Mariana Muñoz-Ríos<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de medicina.

a. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Mariana Muñoz Ríos

ORCID ID <https://orcid.org/000-0002-0125-4200>

Facultad de Medicina

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

E-mail: [mariana.munoz@upb.edu.co](mailto:mariana.munoz@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 15 de junio de 2021.

ACEPTADO: 06 de septiembre de 2021.

### RESUMEN

La trombocitemia esencial hace parte de un grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas caracterizadas por presentar cromosoma de filadelfia negativo, entre las cuales se encuentran también la policitemia vera y la mielofibrosis primaria. El objetivo de esta revisión de tema fue esclarecer la relación entre la trombocitemia esencial y el compromiso cerebrovascular. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scielo, Google Scholar, empleando los descriptores: “Neoplasias mieloproliferativas”, “Trombocitemia esencial”, “Accidente cerebrovascular”, “trombosis intracranial”, “janus quinasa 2”, “calreticulina”; se encontró un total de 70 artículos de los cuales se seleccionaron 50 artículos que se encontraban publicados en los últimos 5 años. El accidente cerebrovascular isquémico, el accidente cerebrovascular hemorrágico, la trombosis del seno dural y la trombosis venosa cerebral, pueden ser complicaciones de la trombocitemia esencial, que, aunque es una rara etiología deben tenerse en cuenta, pues son las complicaciones la principal causa de mortalidad en los pacientes con esta enfermedad.

**Palabras clave:** Trombocitemia esencial, janus quinasa 2, calreticulina, accidente cerebrovascular, trombosis intracranial.

### ABSTRACT

Essential thrombocythemia is part of a group of chronic myeloproliferative neoplasms characterized by presenting a negative Philadelphia chromosome, among which are also polycythemia vera and primary myelofibrosis. The aim of this literature review was to clarify the relationship between essential thrombocythemia and cerebrovascular involvement. A search was performed in the databases PubMed, Scielo, Google Scholar, using the descriptors: Myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia, cerebrovascular accident, intracranial thrombosis, janus kinase 2, calreticulin; a total of 70 articles were found from which 50 articles published in the last 5 years were selected. Ischemic stroke, hemorrhagic stroke, dural sinus thrombosis and cerebral venous thrombosis may be complications of essential thrombocythemia, which, although a rare etiology, should be taken into account, since complications are the main cause of mortality in patients with this disease.

**Key words:** Thrombocythemia, essential, janus kinase 2, calreticulin, stroke, intracranial thrombosis.

Muñoz-Ríos M. Trombocitemia esencial, una rara causa de compromiso cerebrovascular. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):73-78.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La trombocitemia esencial (TE) hace parte de un grupo de neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas caracterizadas por presentar cromosoma de filadelfia negativo, entre las cuales se encuentran también la policitemia vera y la mielofibrosis primaria.<sup>1</sup> Su incidencia es de 1,2 a 3,0 por cada 100.000 personas por año, se presenta principalmente en mujeres, con una relación mujeres: hombres de 2:1 y tiene una edad media de presentación a los 68 años.<sup>2,3</sup>

La TE se caracteriza por la expansión clonal de tejido hematopoyético, principalmente de megacariocitos en la médula ósea, lo cual lleva a una sobreproducción de plaquetas que se encontrarán circulando en sangre periférica.<sup>4,5</sup> En este trastorno puede haber presencia de mutaciones genéticas entre las cuales se encuentran: mutación de la Janus quinasa 2 (JAK2 V617), calreticulina (CARL) y gen MLP, en el 60%, 30% y 5% de los casos respectivamente, sin embargo, el 10 al 20% de los casos pueden ser triples negativos para estas mutaciones.<sup>6,7</sup> Los síntomas principales de esta enfermedad son cefalea, dolor abdominal, dolor óseo, esplenomegalia, trastornos visuales, disestesia y eritromelalgia, sin embargo, la mitad de los pacientes pueden ser asintomáticos.<sup>7-9</sup>

El diagnóstico de la TE se debe realizar con base en los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2017 en los cuales se tiene en cuenta: conteo de plaquetas, biopsia de médula ósea y test genéticos en los que puedan evidenciarse las mutaciones anteriormente comentadas.<sup>7,10</sup> Sin embargo, generalmente este trastorno suele descubrirse de forma incidental al realizar análisis de sangre en pacientes asintomáticos, y un 14% pueden ser diagnosticados luego presentar un evento trombótico.<sup>4,7</sup> Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la TE es la NMP crónica de mejor pronóstico, sin embargo, al comparar con personas de la misma edad y sexo que no presentan esta enfermedad la supervivencia a diez años es menor en quienes sí la presentan, con una mortalidad aproximadamente 1,5 veces más alta que en la población general, esto debido a las complicaciones trombóticas y hemorrágicas características de este trastorno.<sup>4,11</sup> El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una revisión de la literatura con el fin de esclarecer la relación entre la trombocitemia esencial y el compromiso cerebrovascular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Scholar, empleando los descriptores: “Neoplasias mieloproliferativas”, “Trombocitemia esencial”, “accidente cerebrovascular” y “trombosis intracranial”; se encontró un total de 70 artículos de los cuales se seleccionaron y analizaron 50 artículos que se encontraban publicados entre los años 2016 y 2021.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Fisiopatología

En la fisiopatología de la TE es de gran importancia la autonomía y la clonalidad de las células en sangre periférica, así como las mutaciones somáticas en múltiples genes tales como: JAK2, CALR y MPL.<sup>12,13</sup>

### Mutación del JAK2

La mutación JAK2 V617F se debe a un cambio de una valina por una fenilalanina en el codón 617, es una de las mutaciones más frecuentes y más importantes en la TE. La expresión de esta mutación en las líneas celulares suprime la dependencia del factor del crecimiento, esto se da debido a una señalización aberrante independiente de citocinas a través de la activación de la vía de transducción de señales a través de las Janus-quinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción (JAK-STAT), al activar esta vía se conduce una mieloproliferación independiente de los factores de crecimiento.<sup>12-14</sup>

Esta mutación aparece en un progenitor hematopoyético multipotente y está presente en todos los linajes mieloides, aunque también puede estar presente en algunos linfoides, principalmente en los linfocitos B y NK.<sup>13</sup> Los individuos que presentan esta mutación tienen mayores niveles de hemoglobina y un recuento de glóbulos blancos más altos, así como un recuento de plaquetas y niveles séricos de eritropoyetina más bajos, además, suelen desarrollar más trombosis.<sup>14</sup>

### Mutación del gen CALR

El gen CALR codifica la proteína calreticulina, la cual es una chaperona del retículo endoplásmico involucrada en el control de las proteínas N-glucosiladas y el almacenamiento del calcio. La CALR mutada carece de la señal de retención del retículo endoplásmico (KDEL) en el extremo C, lo cual lleva a una activación inapropiada de la vía JAK-STAT por la cual, como se mencionó anteriormente se da proliferación independiente de los factores de crecimiento, además una producción de megacariocitos mutantes. Los individuos con esta mutación presentan un conteo plaquetario alto, y una hemoglobina y conteo de glóbulos blancos bajo.<sup>12,13</sup>

### Mutación del gen MPL

El gen MPL codifica el receptor de trombopoyetina. Si se presenta alguna mutación en este gen se da la activación del receptor en ausencia de trombopoyetina, lo cual al igual que las anteriores mutaciones lleva a una activación de la vía JAK-STAT y ésta a una proliferación celular independiente de factores del crecimiento. Se han identificado varias mutaciones en este gen, entre las cuales

se encuentran W515L, W515W, W515A, W515R y S505N, sin embargo, las más frecuentes son la W515L y la W515K.<sup>15</sup>

### Complicaciones

La principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes con TE son las complicaciones trombo-hemorrágicas, éstas, tiene una incidencia del 12 al 25%.<sup>4</sup> Las complicaciones trombóticas en las NMP pueden ser de tipo arterial o venosa, arterial como el accidente cerebro vascular (ACV), el infarto agudo al miocardio (IAM), la aterosclerosis obliterante y venoso como la trombosis venosa profunda, trombosis del seno venoso y trombosis del seno cerebral, estas corresponden a un 26% de las complicaciones; mientras que las complicaciones hemorrágicas comprenden el 10% y en su mayoría se presenta como sangrado mucocutáneo, esto debido a defectos adquiridos en la agregación plaquetaria.<sup>11,16-18</sup>

La fisiopatología de las complicaciones vasculares en los pacientes con NMP es compleja, algunos de los factores que puede estar involucrados son: edad, inflamación, recuento sanguíneo alto, factores de riesgo cardiovascular, sin embargo, este mecanismo no se comprende totalmente, también se ha planteado que signos clínicos como trombosis y eritromelalgia e indicadores de laboratorio como niveles aumentados de marcadores coagulantes (factor VII, factor VIII, factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno) son factores de riesgo; además, la presencia de anomalías genéticas como las mutaciones anteriormente mencionadas tienen un rol en esta patología, ya que aumentan el estado procoagulante de los pacientes mediante el aumento de la actividad celular y la estimulación de factores coagulantes.<sup>19-21</sup>

Entre las principales características que indican predicción de eventos trombóticos se encuentra: edad mayor de 60 años, historia clínica de trombosis, factores de riesgo cardiovascular (tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y obesidad) y la presencia de la mutación JAK2 V617F.<sup>22,23</sup> La patogénesis de la mutación JAK2 V617F aún no se conoce bien, sin embargo, en estudios realizados en modelos animales se ve como los megacariocitos son sensibles al fibrinógeno, la trombopoyetina y otros estimulantes endógenos; esta alteración parece afectar la función plaquetaria y llevar a una mayor formación de trombos, mayor reactividad, disminución de la trombina y agregación.<sup>24</sup>

Se debe tener presente que los pacientes que poseen la mutación del gen CARL tienen menos incidencia de trombosis y un mejor pronóstico.<sup>25</sup> También, se ha descrito la presencia de leucocitosis como un factor de riesgo bien establecido para la trombosis, con una supervivencia inferior entre los pacientes con TE.<sup>26</sup>

Es importante tener en cuenta que un diagnóstico temprano de algún tipo de NMP tiene un impacto pronóstico en cada uno de

los pacientes, ya que al realizar un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado se puede disminuir la morbilidad por eventos trombóticos.<sup>27</sup> Entre las complicaciones también se encuentra la transformación a leucemia mieloide aguda equivalente a un 4%, entre los factores de riesgo para esta transformación se encuentra: edad mayor de 60 años, recuento de plaquetas mayor o igual a  $1000 \times 10^9$ , anemia, aumento de fibrosis reticulínica en médula ósea y mutaciones en el Gen de la proteína tumoral 53 (TP53) y en el gen de la histona-lisina metiltransferasa EZH2 (EZH2).<sup>8,11</sup>

Por otro lado, la transformación a mielofibrosis corresponde a un 13% y entre los factores que predicen una evolución mielofibrótica se encuentran: edad avanzada, anemia, leucocitosis, aumento de la lactato deshidrogenasa, fibrosis reticulínica en médula ósea y ausencia de la mutación JAK2 V617F.<sup>8</sup>

### TE y compromiso cerebrovascular

Los pacientes con enfermedades hematológicas pueden experimentar complicaciones cerebrovasculares, entre estas, ACV isquémico, hemorragia intracerebral y subaracnoidea y trombosis del seno dural y de la vena cerebral.<sup>28</sup> Además, un ACV puede presentarse como la primera manifestación de una NMP, sin embargo, son una causa poco común de enfermedad cerebrovascular, y muchas veces puede estar subdiagnosticado debido a su poca frecuencia, principalmente cuando se presentan como la primera manifestación de la TE.<sup>29-31</sup>

Es de gran importancia reconocer que el ACV puede ser una complicación en los pacientes con TE, ya que el ACV tanto isquémico como hemorrágico afecta a 13.7 millones de personas al año y es la segunda causa de muerte a nivel mundial con 5,5 millones de muertes al año, además, es una causa frecuente de discapacidad.<sup>32-34</sup> En los pacientes con TE el ACV puede ser causado por dos mecanismos. El primero es estar asociado a patologías comúnmente relacionadas con el ACV como lo son la aterosclerosis, la arteriopatía pequeña cerebral hipertensiva y la fibrilación auricular. El segundo mecanismo es que de forma independiente la TE puede generar eventos trombóticos mediante la activación o agregación plaquetaria, este fenómeno generaría un patrón de lesión con múltiples infartos que se extiende por un solo territorio vascular, el cual se presenta en un 46% de los casos.<sup>35</sup> En los pacientes con TE que presentan algún tipo de ACV el sexo femenino y la edad avanzada se reconocen como un factor de riesgo de deterioro neurológico.<sup>35</sup>

### Trombosis venosa cerebral (TVC)

La TVC es un tipo particular de ACV, menos común que los demás. A comparación con los ACV de origen arterial, esta es menos frecuente, afecta pacientes más jóvenes y con predominio en sexo femenino, además tiene un amplio espectro de presentación clínica

y es más difícil de diagnosticar.<sup>36-39</sup> La concurrencia de la TVC y las malignidades hematológicas es rara, sin embargo, puede llegar a presentarse. Existen algunos factores predisponentes como lo son la L-asparaginasa, los esteroides, los anticonceptivos orales, la deficiencia de hierro, las enfermedades tiroideas y las infecciones.<sup>40</sup> Entre las características clínicas de esta se encuentra: cefalea como el síntoma más frecuente, deficiencias motoras, afasia, papiledema y alteración del estado de conciencia. Esta enfermedad tiene una recurrencia de 1.3 a 2.2% a 16 meses y se identifica la presencia de alguna NMP como un factor de riesgo para la recurrencia.<sup>36,40</sup>

### ACV hemorrágico

En general el ACV hemorrágico puede ser debido a una hemorragia intracerebral o subaracnoidea y corresponde al 12% de los ACV aproximadamente.<sup>41</sup> La hemorragia intracerebral es la segunda causa de ACV, entre sus etiologías más comunes se encuentran, hipertensión, diátesis hemorrágica, angiopatía amiloide y malformaciones vasculares. Por otro lado, se encuentra la hemorragia subaracnoidea, sus principales causas son la rotura de aneurismas arteriales que y el sangrado por malformaciones vasculares.<sup>42</sup> En la TE el ACV hemorrágico es infrecuente y aun no se conoce su mecanismo fisiopatológico, sin embargo, se ha reconocido que las hemorragias más comunes en los pacientes con TE son la hemorragia intraparenquimal, seguido de los hematomas subdurales.<sup>5,43,44</sup> También se ha descrito, que los pacientes con malignidades hematológicas tienen mayores tasas de recurrencia de las hematomas y mayor morbimortalidad quirúrgica.<sup>45</sup>

### ACV isquémico

En la población general el ACV isquémico corresponde al 71% de los ACV.<sup>46</sup> La TE puede causar isquemia cerebral (y se considera un factor de riesgo para eventos isquémicos cerebrales, aunque se encuentra en menor frecuencia), especialmente accidentes isquémicos transitorios (AIT), estos son definidos como presencia de síntomas neurológicos por segundos a minutos (menos de 1 hora de síntomas) sin estar acompañados de lesiones cerebrales visibles en las imágenes.<sup>30,47-49</sup> Los AIT en pacientes con NMP suelen ser múltiples y pueden presentarse clínicamente con disartria, diplopía, inestabilidad, pérdida auditiva y déficits focales transitorios con cefalea prominente.<sup>29</sup> Los pacientes con TE tienen un riesgo elevado de eventos cerebrovasculares isquémicos que alteran su calidad de vida en gran proporción, en una serie de casos de 148 pacientes, la isquemia cerebral fue la manifestación más común en los pacientes con TE, siendo aún más probable su presentación en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.<sup>4</sup> Se ha reportado que los ACV isquémicos se presentan en el 11 al 21% de los pacientes con TE, además los pacientes con NMP tienen 1,5 más riesgo de presentar un ACV isquémico a 5 años que quienes no tienen ninguna de estas.<sup>5,16</sup> Según el *Trial*

*of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification (TOAST)*, las causas de ACV isquémico en TE corresponden a aterosclerosis de grandes vasos, fibrilación auricular concomitante y NMP subyacente en ausencia de otras causas en el 64%, 11% y 23% respectivamente.<sup>1</sup>

Entre los factores de riesgo para presentar una ACV isquémico en pacientes con TE se encuentra: hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular y tabaquismo, además la presencia de la mutación JAK2 V617F se ha identificado aproximadamente en la mitad de los pacientes y se considera como un factor de riesgo adicional.<sup>4,31</sup> También se han determinado factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria entre los cuales se encuentran: sexo femenino, presencia fibrilación auricular, escala de Charlson de comorbilidades con puntaje alto y edad mayor de 80 años.<sup>4</sup>

No se conoce mucho sobre la prevalencia de las anomalías en las ayudas imagenológicas como en la resonancia magnética (RM), sin embargo, en un estudio ruso el 79% de los pacientes con NMP presentaron lesiones isquémicas crónicas en la RM, y la mitad de estas fueron lesiones asintomáticas.<sup>16</sup> Se describe que a nivel clínico e imagenológico debe sospecharse que se trate de un ACV debido a una NMP por infarto de territorio múltiple o recurrente o por la oclusión de grandes vasos.<sup>1</sup> En las NMP también es de importancia reconocer los síntomas de enfermedad cerebrovascular antigua entre los cuales se encuentran astenia, cefalea, trastornos vestibulares y sensoriales. El 53% de los pacientes con ACV antiguos presentan cambios focales del cerebro en la RM, principalmente localizados en el lóbulo frontal y parietal, con presencia de lesiones subcorticales y corticales de origen vascular.<sup>50</sup>

### CONCLUSIONES

La TE genera un compromiso cerebrovascular con múltiples presentaciones, entre estas se encuentra: el ACV isquémico que es la forma más común en la que la TE puede comprometer el sistema cerebrovascular pues por sí misma la TE es una causa de isquemia cerebral y como se mencionó anteriormente la forma de presentación más común es el AIT; por otro lado el ACV hemorrágico no es tan común, pero entre la presentación más frecuente se encuentra la hemorragia intraparenquimal y el hematoma subdural, con una mayor recurrencia de hematomas que en la población general. Por último, la trombosis venosa es la presentación más rara con una concurrencia con malignidad hematológica de menor evidencia, pero no nula.

La TE es una NMP crónica que debido a sus complicaciones trombóticas y hemorrágicas aumenta la mortalidad en los pacientes que la padecen en comparación con la población en general; estas complicaciones pueden ser de origen arterial o venoso y

afectan múltiples sistemas entre los cuales se encuentra el sistema nervioso central (específicamente el cerebro), de acuerdo a lo mencionado previamente el compromiso cerebrovascular es raro pero no inexistente, por lo cual siempre debe tenerse en cuenta, pues estas complicaciones aumentan la morbilidad. Además, realizar un diagnóstico adecuado y temprano impactará en el pronóstico y la calidad de vida de cada una de las personas que padecen esta condición.

## AGRADECIMIENTOS

A la Docente Lina María Martínez Sánchez por su acompañamiento en la elaboración del manuscrito y el apoyo general prestado.

## REFERENCIAS

1. Stefanou MI, Richter H, Härtig F, Wang Y, Örgel A, Bender B, *et al.* Recurrent ischaemic cerebrovascular events as presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Neurol.* 2019; 26(6):90310. DOI: 10.1111/ene.13907
2. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho TL, *et al.* 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(4):599-610. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.022
3. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS, *et al.* Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol.* 2016; 174(3):382-96. DOI: 10.1111/bjh.14061
4. Ajebo G, Patel SJ, Kota V, Guddati AK. A nationwide analysis of outcomes of stroke in hospitalized patients with essential thrombocythemia: 2006 to 2014. *Am J Blood Res.* 2020; 10(4):76-81
5. Momozaki A, Masuoka J, Furukawa T, Koguchi M, Ito H, Yoshioka F, *et al.* Hemorrhagic stroke associated with essential thrombocythemia: Case report and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29(10):1050-69. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105069
6. Kamiunten A, Shide K, Kameda T, Sekine M, Kubuki Y, Ito M, *et al.* Thrombohemorrhagic events, disease progression, and survival in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey in Miyazaki prefecture, Japan. *Int J Hematol.* 2018; 107(6):681-88. DOI: 10.1007/s12185-018-2428-0
7. Xie J, Geng L, Yuan B, Guo Y, Zhang Z. Complex intracranial vascular complications caused by essential thrombocythemia: a critical case report. *BMC Neurology.* 2020; 20(407). DOI: 10.1186/s12883-020-01986-9
8. Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2019; 381(22):2135-44. DOI: 10.1056/NEJMc1816082
9. Ianotto JC, Curto-Garcia N, Lauermanova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison CN. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica.* 2019; 104(8):1580-1588. DOI: 10.3324/haematol.2018.200832
10. Cattaneo D, Croci GA, Bucelli C, Tabano S, Cannone M, Gaudio G. Triple-Negative Essential Thrombocythemia: Clinical-Pathological and Molecular Features. A Single-Center Cohort Study. *Front Oncol.* 2021; 11(637116). DOI: 10.3389/fonc.2021.637116
11. Cijanes EA, Sarmiento M. Factores pronósticos en trombocitopenia. *Hematología.* 2020; 24 (2):44-54.
12. Skoda R, Duekba A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Experimental Hematology.* 2015; 43:599-608. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.06.007
13. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017; 129 (6):667-679. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695940
14. Chuzi S, Stein B. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular Discovery. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(12):2786-2798. DOI: 10.1080/10428194.2017.1312371
15. Sieza Y, Di C, Mazziotta L, Archuby ML, Riva ME, Orellano L. Distribución de mutaciones en JAK2, MPL y CARL en pacientes con sospecha de neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas proveniente e hospitales públicos de la providencia de Buenos Aires. *Hematología.* 2018; 22(2):151-156.
16. Nagai K, Shimoyama T, Yamaguchi H, Sakamoto Y, Suda S, Wakita S, *et al.* Clinical characteristics and brain MRI findings in myeloproliferative Neoplasms. *J Neurol Sci.* 2020; 416(15):116990. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116990
17. Guevara M, Pérez J, Vera J, Saldierna E. Plaquetoféresis terapéutica para el manejo de trombocitosis esencial, reporte de caso y revisión del método. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2020; 67(2):81-84.
18. Yuan J, Wu Y, Hao J, Hu W. The comorbidity of acute ischemic stroke and splenic infarction resulting from essential thrombocythemia. *Neurol Sci.* 2018; 39(10):1787-1790. DOI: 10.1007/s10072-018-3462-7
19. Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Ghanima W, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular Diseases In Patients With Chronic Myeloproliferative Neoplasms - Impact Of Comorbidity. *Clin Epidemiol.* 2019; 11:955-967. DOI: 10.2147/CLEP.S216787
20. Stankowska K, Gadomska G, Boinska J, Michalska M, Bartoszewska-Kubiak A, Rośc D. Extrinsic blood coagulation pathway and risk factors for thrombotic events in patients with essential thrombocythemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(5):340-6. DOI: 10.20452/pamw.3429
21. Lussana F, Carobbio A, Salmoiraghi S, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Bottazzi B *et al.* Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1):54. DOI: 10.1186/s13045-017-0425-z
22. Košťá M, Schwarz J, Ovesná P, Penka M, Dulíček P. Ph-myeloproliferative neoplasms and the related risk factors for

- stroke occurrence: Results from a registry of patients treated with Anagrelide. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51(1):112-119. DOI: 10.1007/s11239-020-02175-8
23. Yacoub A, Lyons R, Verstovsek S, Shao R, Chu DT, Agrawal A, *et al*. Disease and Clinical Characteristics of Patients With a Clinical Diagnosis of Essential Thrombocythemia Enrolled in the MOST Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; (21):2152-2650. DOI: 10.1016/j.clml.2021.02.011
  24. Trifan G, Shafi N, Testai FD. Implications of Janus Kinase 2 Mutation in Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(10):2572-2578. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.052
  25. Okabe M, Yamaguchi H, Usuki K, Kobayashi Y, Kawata E, Kuroda J, *et al*. Clinical features of Japanese polycythemia vera and essential thrombocythemia patients harboring CALR, JAK2V617F, JAK2Ex12del, and MPLW515L/K mutations. *Leukemia Research*. 2016; 40:68-76. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.11.002
  26. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP, *et al*. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J*. 2017; 7(12):662. DOI: 10.1038/s41408-017-0035-6
  27. Ball S, Thein KZ, Maiti A, Nugent K. Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment, and pathophysiologic mechanisms. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(4):516-528. DOI: 10.1007/s11239-018-1623-4
  28. Merkler AE. Blood Cell Disorders and the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2020; 26(3):659-674. DOI: 10.1212/CON.0000000000000858
  29. Ferro JM, Infante J. Cerebrovascular manifestations in hematological diseases: an update. *J Neurol*. 2021. DOI: 10.1007/s00415-021-10441-9
  30. Arboix A, Jiménez C, Massons J, Parra O, Besses C. Hematological disorders: a commonly unrecognized cause of acute stroke. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(9):891-901. DOI: 10.1080/17474086.2016.1208555
  31. Ong E, Barraco F, Nighoghossian N, Praire A, Desestret V, Derex L, *et al*. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasm. *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(11):703-708. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.09.010
  32. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, *et al*. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):70.
  33. Global Burden of Disease Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5):439-458.
  34. World Stroke Organization. WSO global stroke fact sheet. WSO [https://www.world-stroke.org/images/WSO\\_Global\\_Stroke\\_Fact\\_Sheet\\_final.pdf](https://www.world-stroke.org/images/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet_final.pdf) (2019).
  35. Kim JM, Jung KH, Park KY. Radiological features and outcomes of essential thrombocythemia-related stroke. *J Neurol Sci*. 2019; 398:135-137. DOI: 10.1016/j.jns.2019.01.035
  36. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(10):74. DOI: 10.1007/s11910-019-0988-x
  37. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):129-43. DOI: 10.1007/s11239-015-1308-1
  38. Ferro JM, Canhão P, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis. *Presse Med*. 2016; 45(12 Pt 2):429-450.
  39. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 2016; 47(9):2180-2. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013617
  40. Pinto MJ, Medeiros PB, Príncipe F, Carvalho M. Cerebral Venous Thrombosis in Hematological Malignancy: Balancing the Risks. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(4):104683. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104683
  41. Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017; 2(3):160-167.
  42. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol*. 2019; 14(2):111-115.
  43. Sugiyama M, Ueno Y, Kamo H, Eda Hiro Y, Miyamoto N, Yamashiro K, *et al*. Specific mechanisms of subarachnoid hemorrhage accompanied by ischemic stroke in essential thrombocythemia: two case reports and a literature review. *J Neurol*. 2019; 266(8):1869-1878. DOI: 10.1007/s00415-019-09347-4
  44. Raghavan A, Wright CH, Wright JM, Jensen K, Malloy P, Elder T, *et al*. Outcomes and Clinical Characteristics of Intracranial Hemorrhage in Patients with Hematologic Malignancies: A Systematic Literature Review. *World Neurosurg*. 2020; 144:15-24.
  45. Owattanapanich W, Auewarakul CU. Intracranial Hemorrhage in Patients with Hematologic Disorders: Prevalence and Predictive Factors. *J Med Assoc Thai*. 2016; 99(1):15-24.
  46. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, Johnson CO, Alam T, *et al*. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018; 379(25):2429-2437.
  47. Pavaloiu RM, Mogoanta L. Repeated Events of Acute Ischemic Stroke in a Patient with Essential Thrombocythemia. *Curr Health Sci J*. 2017; 43(1):95-97. DOI: 10.12865/CHSJ.43.01.16
  48. Amarenco P. Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2020; 382(20):1933-1941.
  49. Martínez-Sánchez, P., Fuentes, B., Ruiz Ares, G. Ictus isquémico, infarto cerebral y ataque isquémico transitorio. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015; 1(71): 4230-4241.
  50. Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Raskurazhev AA, Lagoda OV, Subortseva IN, *et al*. Clinical Characteristics of Cerebrovascular Pathology with Patients Suffering from Ph-Negative Myeloproliferative Disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016; 6(3):66-70.