

# Trombocitemia esencial en pediatría: caso clínico

## Essential thrombocythemia in pediatrics: clinical case

Lagrotta P, García E.

*Hematología Infantil. Hospital Prof. Dr. Alejandro Posadas*

pabloilagrotta@hotmail.com

Fecha recepción: 27/8/2021

Fecha aprobación: 30/8/2021



**PEDIATRÍA**

**HEMATOLOGÍA**

Volumen 25 n° 2: 85-89

Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** trombocitemia esencial,  
hiperplaquetosis,  
pediatría.

**Keywords:** essential thrombocythemia,  
hyperplaquetosis,  
pediatrics.

### Resumen

Los síndromes mieloproliferativos crónicos son trastornos poco frecuentes en la edad pediátrica, por lo cual el conocimiento de la patología y su manejo es limitado.

Los síndromes mieloproliferativos crónicos en adultos son impulsados comúnmente por mutaciones del *JAK2* y *MPL*, pero en pediatría no existe una relación clara.

Actualmente, existen guías y protocolos para el manejo de pacientes adultos, lo cual permite la estratificación del riesgo y tratamiento recomendado al mismo. Sin embargo, éste no sería el caso en pacientes pediátricos.

Presentamos un paciente con trombocitemia esencial y los diagnósticos diferenciales que se estudiaron en el hospital Alejandro A. Posadas.

### Abstract

Chronic myeloproliferative syndromes are rare disorders in pediatric age, for which the knowledge of the pathology and its management is limited.

Chronic myeloproliferative syndromes in adults are commonly driven by *JAK2* and *MPL* mutations, but in pediatrics there is no clear relationship.

Currently, there are guidelines and protocols for the management of adult patients, which allows risk stratification and recommended treatment. However, this would not be the case in pediatric patients.

We present a patient with essential thrombocythemia and the differential diagnoses that were studied at the Alejandro A. Posadas hospital.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 4 años de edad, sin

antecedentes patológicos de importancia personales ni familiares. En seguimiento por pediatra de cabecera. Consulta por consultorios externos de hematología del Hospital Posadas por laboratorio con hiperplaquetosis.

Hemograma: Hto: 43%, Hb: 11.7 g/dL, VCM: 79 fL, HCM: 26 pg, CHCM: 33 g/dL, ADE: 14%, plaquetas:  $836 \times 10^3/\mu\text{L}$ , leucocitos:  $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

Frotis sangre periférica: neutrófilos 60%. No células atípicas. Plaquetas con tamaño conservado y número compatible con el recuento.

Al momento de realizar el laboratorio el paciente no presenta ningún cuadro infeccioso o inflamatorio asociado ni recibe medicación alguna.

Inicia seguimiento por el servicio, donde se constatan recuentos de plaquetas entre 800 y  $1.200 \times 10^3/\mu\text{L}$  en forma sostenida.

Examen físico: buen estado general, eutrófico. No refiere síntomas asociados. Esplenomegalia 3 cm por debajo de reborde costal.

Se realizan estudios de laboratorio descartando cuadros infecciosos asociados, inflamatorios crónicos, enfermedad tiroidea, celiaquía, collagenopatías, inmunodeficiencias, patologías tóxicas y déficits de hierro o vitaminas. Presenta parasitológico negativo en materia fecal. Se descarta TBC en el paciente y en el grupo familiar.

Punción de médula ósea: celularidad conservada. Relación mielo/eritroide: 3/1. Maduración eritropoyética: conservada, no se constata hiperplasia de la serie. Maduración mielopoyética: presente. Eosinófilos escasos.

Maduración megacariocítica: presente. Número de megacariocitos aumentado. Hiperlobulados, hiper cromáticos, dismórficos.

Biopsia de médula ósea: compatible con trombocitemia esencial. Fibras reticulínicas: grado de MF-0 (gradación de 0 a 3 EUMNET/OMS). Hierro (coloración de Perls): negativa.

Biología molecular en sangre periférica: BCR-ABL (p210 y p190) negativo. JAK2 (V617F) positivo.

Citogenético 46 XY. DEB negativo.

Se confirma diagnóstico de trombocitemia esencial y se continúa con controles clínicos del paciente sin requerir hasta el momento tratamiento médico.

## Discusión

La trombocitosis se define como el aumento del número de plaquetas por encima del rango aceptado

(neonatos a adolescentes  $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$ ).

La trombocitosis en una consulta frecuente en la hematología infantil. Comúnmente es transitoria y se produce en forma secundaria a varios trastornos médicos subyacentes.

La trombocitosis puede ser de origen primario por trastornos mieloproliferativos, que es sustancialmente menos común en niños que en adultos, o secundaria a un gran número de patologías.

Trombocitosis secundaria o reactiva

Es una afección común durante la infancia, siendo más frecuente en menores de 1 año. Entre el 6 y 15 % de los pacientes pediátricos hospitalizados presentan trombocitosis leve a moderada.

Entre las causas descriptas más frecuentemente asociadas encontramos:

- infecciones virales o bacterianas: es la causa más frecuente. Suele aparecer luego de la segunda semana de iniciado el proceso. Principalmente en infecciones respiratorias (neumonía con derrame pleural, TBC), cuadros gastrointestinales o urinarios.
- enfermedades inflamatorias: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea, enfermedad de Kawasaki.
- anemias hemolíticas o pérdidas de sangre postquirúrgicas
- ferropenia, déficit de vitamina E o B12
- malignidad
- asplenia
- medicaciones: vincristina, corticoides, epinefrina, ácido transretinoico (ATRA), haloperidol, antibióticos beta lactámicos, etc.
- hipoxia
- traumatismos severos

El mecanismo de la trombocitosis secundaria puede explicarse por la regulación positiva de la expresión de la trombopoyetina (TPO). La interleuquina 6 (IL-6) aumenta en estados inflamatorios y se asocia con elevación de los niveles de TPO en plasma.

Es importante marcar que, tanto en contextos de infección como de inflamación crónica, puede generarse también una supresión de la trombopoyesis con la caída del recuento plaquetario.

En condiciones de anemia se produce aumento de eritropoyetina (EPO), que es molecularmente similar a la TPO. Algunos autores proponen que niveles elevados de EPO podrían unirse a MPL, producir un efecto similar a TPO y generar un aumento del recuento de plaquetas.

Características de las trombocitosis reactivas:

- recuento de plaquetas  $< 1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$
- transitorias. El recuento de plaquetas se normaliza luego de la 4ª semana
- mejoran al tratar la enfermedad de base
- no suelen requerir tratamiento
- las complicaciones hemorrágicas o trombóticas son excepcionales

### Trombocitosis primarias

Enfermedades de baja incidencia en edad pediátrica ( $1/10^6$ ), siendo más frecuente al inicio de la segunda década de la vida.

Dame y Sutor informan que la trombocitemia esencial (TE) es 60 veces más frecuente en adultos que en pacientes pediátricos. Esta rareza, combinada con la tasa más baja de mutación JAK2V617F, genera un desafío en la comprensión de los mecanismos patogénicos y el diagnóstico de TE en pediatría.

En general, más del 70% de los pacientes presentan recuentos de plaquetas  $> 900 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Y aproximadamente un 30% presentarían complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas durante el curso de su enfermedad.

Es frecuente que los pacientes puedan presentar hepatomegalia o esplenomegalia (50%).

La patogénesis molecular de la TE en la infancia no está completamente alineada a lo descrito en adultos. La mutación del JAK2 en la edad pediátrica es menos frecuente. Un estudio pequeño mostró que 3 de cada 6 pacientes con TE presentan mutación del JAK2V617F.

### Clínica

El 50% de los pacientes son asintomáticos, por lo que se diagnostican en laboratorios de rutina.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser las generadas por los trastornos en la microcirculación (sensación de ardor o dolor en dedos de los pies o las manos, gangrenas distales, accidentes vasculares cerebrales, alteraciones visuales y síncope). Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar trombosis (más frecuentes arteriales) y un 5% hemorragias.

Las cefaleas son el síntoma más descrito por la bibliografía.

Son frecuentes los síntomas digestivos como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Muchos de ellos relacionados con esplenomegalia que pueden desarrollar algunos pacientes.

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos procesos mieloproliferativos crónicos (leucemia mieloide crónica, policitemia vera y mielofibrosis esencial), así como también descartar causas de trombocitosis secundaria y familiar. Dentro de los procesos mieloproliferativos, recordar que la leucemia mieloide crónica es cromosoma Philadelphia positivo. La policitemia vera presenta JAK-2 positivo en el 100% de los casos y la mielofibrosis esencial presenta características particulares en la biopsia medular.

Es fundamental el interrogatorio dirigido, un examen físico completo y la interpretación correcta de los estudios complementarios solicitados.

Siempre el diagnóstico es dificultoso, y eso se debe a que, con frecuencia, los pacientes no presentan clonalidad.

Se sugiere realizar los siguientes estudios complementarios:

- hemograma completo, con frotis de sangre periférica. Siempre es útil el volumen plaquetario medio (VPM)
- química completa que incluya LDH, perfil de hierro y dosaje de vitaminas E y B12
- estudios inmunológicos básicos: proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias.
- serologías infecciosas y PPD
- ecografía abdominal
- parasitológico en materia fecal
- Rx tórax
- valoración cardiológica con ECG y ecocardiograma
- biología molecular en sangre periférica: BCR-ABL, mutaciones en *JAK2*, *MPL* y *CALR*
- punción aspiración de médula ósea con citogenético
- biopsia medular: debe ser informada por un anatomopatólogo con experiencia en la evaluación de estos pacientes. Es fundamental el informe de la presencia o no de fibrosis y la tinción de Perls

### Tratamiento

El objetivo terapéutico consiste en evitar los fenómenos vasculares mayores y reducir al mínimo los efectos adversos generados por la medicación citorreductora indicada.

La mayor parte de los datos disponibles sobre el

tratamiento de la TE proviene del tratamiento de paciente adultos con esta patología. Y se basa en la estratificación del riesgo de trombosis:

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
< 40 años	40 – 60 años	>60 años
Sin antecedentes de trombosis o hemorragia	Sin antecedentes de trombosis o hemorragia	Historia previa de trombosis o hemorragia
Plaquetas < 1.000-1.500 x 10 <sup>3</sup> /μL	Plaquetas < 1.000-1.500 x 10 <sup>3</sup> /μL	Plaquetas > 1.500 x 10 <sup>3</sup> /μL

De esta forma, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes de riesgo bajo, y AAS + citorreducción en pacientes de riesgo alto.

No existen estudios suficientes para realizar recomendaciones para el tratamiento de pacientes pediátricos con TE. Por esa razón se extrapolan las medidas terapéuticas realizadas en pacientes adultos y se recomienda un enfoque más conservador.

- Antiagregantes plaquetarios: se indican en pacientes con factores de riesgo moderado y grave, así como recuentos de plaquetas > 1.000 x 10<sup>3</sup>/μL, sin antecedentes de trombosis ni hemorragias. Se utilizan dosis de 5 mg/Kg/día (máximo 100 mg/día) cada 24 horas por vía oral.

- Citorreductores: se recomiendan en pacientes de alto riesgo con recuento de plaquetas > 1.500 x 10<sup>3</sup>/μL y/o antecedentes de hemorragias o trombosis. El objetivo es mantener recuento de plaquetas < 600 x 10<sup>3</sup>/μL.

A) Hidroxiurea: dosis de ataque: 25-50 mg/Kg/día.

Dosis de mantenimiento 10-20 mg/Kg/día.

Es una droga generalmente bien tolerada que reduce el riesgo de trombosis venosa y arterial. A su vez, aumenta el riesgo a largo plazo de síndromes mielodisplásicos, aparición de úlceras cutáneas, alteraciones gastrointestinales, erupción cutánea, alteración de la función renal y citopenias asociadas a la medicación.

Se sugiere interrumpir tratamiento con neutrófilos < 1 x 10<sup>3</sup>/μL o plaquetas < 100 x 10<sup>3</sup>/μL.

B) Anagrelide: dosis 1 mg/día (dividido en 2 tomas). Luego ajustar la dosis para alcanzar recuento de plaquetas entre 150 y 450 x 10<sup>3</sup>/μL. Esta droga reduce el riesgo de trombosis venosa, pero no el de trombosis arterial.

Dado el efecto inotrópico que presenta, se requiere control de ECG y ecocardiograma. También aumenta el riesgo futuro de mielofibrosis y hemorragias en paciente tratados en conjunto con AAS.

Se sugiere interrumpir tratamiento con neutrófilos < 1 x 10<sup>3</sup>/μL o plaquetas < 100 x 10<sup>3</sup>/μL.

Otras drogas como el busulfán, iodo radioactivo e interferón alfa actualmente están en desuso en pediatría por sus efectos adversos.

### Conclusión

La TE es un síndrome mieloproliferativo crónico con muy baja prevalencia en pediatría. Presentan una incidencia aumentada de fenómenos trombóticos y hemorrágicos de graves a moderados.

La indicación de tratamiento es discutida, existiendo opciones como la antiagregación (AAS) y la citorreducción (hidroxiurea, anagrelide).

**Conflictos de interés:** EL autor declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Yadav D, Chandra J, Sharma S, Singh V. Clínico hematological study of thrombocytosis. *Indian J Pediatr*. 2010;77:643-7.
2. Lundstrom U. Thrombocytosis in low birthweight infants: a physiological phenomenon in infancy. *Arch Dis Child*. 1979 Sep. 54(9):715-7.
3. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol*. 2004. 111(3):132-7.
4. Mata Fernández C et al. Trombocitosis en la consulta de oncohematología. Descripción, diagnóstico etiológico y evolución. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(1):10-4.
5. Badell M, Torrent E, López. Alteraciones plaquetarias: trombopenias y trombocitosis. *An Pediatr Contin*. 2006;4(1):24-30.
6. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Reviews*. 2001;15:159-66.
7. Rivarola CM, Samudio-D GC. Trombocitosis en Pediatría: posibles causas en una población internada. *Pediatr (Asunción)*. 2009;36;1.
8. Dame C, Heinz A. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol*. 2005; 129, 165–177.
9. Teofili L, Foa R, Giona F, Larocca LM. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008 Feb. 93(2):169-72.
10. Fu R, Zhang L, Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2013 Nov. 163(3):295-302.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.