

Trombocitosis en la consulta de oncohematología. Descripción, diagnóstico etiológico y evolución

C. Mata Fernández^a, J. Pérez-Miranda Castillo^b, P. Galarón García^a, E. Cela de Julián^a y C. Beléndez Bieler^a

^aServicio de Oncohematología Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

^bFundación Internacional de la Salud. España.

Introducción

La trombocitosis es un motivo frecuente de consulta en oncohematología infantil, y precisa un importante número de visitas y determinaciones analíticas para su diagnóstico o resolución. Nuestro objetivo ha sido evaluar las características de los pacientes derivados a nuestro servicio en los últimos meses para estudio de trombocitosis y establecer cuáles deberían ser los pacientes que precisan un estudio más exhaustivo en el hospital.

Pacientes y métodos

Se determina en 33 pacientes derivados por este motivo el sexo, el rango de edad, la procedencia, los antecedentes personales y familiares, el grado de trombocitosis por la que se consulta y la cifra máxima durante el seguimiento, el motivo por el que se realiza la primera analítica, los valores hematimétricos en la primera analítica (hemoglobina [Hb], volumen corpuscular medio [VCM], hemoglobina corpuscular media [HCM], leucocitos [linfocitos y neutrófilos]), las exploraciones complementarias realizadas, el diagnóstico y el número de visitas que precisaron antes del alta. Se clasifica la trombocitosis en leve ($500-700 \times 10^3/\mu\text{L}$), moderada ($700-900 \times 10^3/\mu\text{L}$), grave ($900-1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$) y extrema ($> 1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Resultados

No hubo predominancia de sexos. El 45% de los pacientes eran menores de 2 años. Procedían en un 55% de su centro de salud. La cifra media de plaquetas por la que consultaron fue de 669.000 (trombocitosis leve). En el seguimiento llegaron a cifras extremas el 24%. En el 28% la analítica se había realizado por un cuadro infeccioso. La exploración complementaria más solicitada fue el metabolismo del hierro (en el 82%). Todos se corresponden con trombocitosis secundarias (el 48% reactivas a infecciones, el 24% secundarias a ferropenia y el 15% por ambas causas). El número medio de visitas ha sido de 5,12.

Conclusiones

El hallazgo de la trombocitosis es en la mayoría de los casos casual o en el contexto de un cuadro infeccioso y, además, son leves. Dada la baja incidencia de trombocitosis primaria en la infancia y que el diagnóstico es de exclusión, se debería iniciar el estudio de la misma en la consulta de atención primaria, descartando inicialmente una causa infecciosa, inflamatoria o secundaria a sangrado. Una vez descartadas estas causas la prueba complementaria más rentable es el metabolismo del hierro, dada la asociación de ferropenia con trombocitosis. Si también se excluye esta etiología y se comprueba la persistencia de la trombocitosis, estaría indicado derivar al paciente a un servicio de oncohematología infantil para completar estudio.

Palabras clave:

Trombocitosis. Ferropenia. Trombocitosis esencial. Trombopoyetina.

THROMBOCYTOSIS IN THE ONCOLOGY-HAEMATOLOGY CLINIC: DESCRIPTION, AETIOLOGICAL DIAGNOSIS AND PROGRESSION TROMBOCITOSIS

Introduction

Thrombocytosis is a common cause of patient referral to a paediatric haematologist specialist which requires a significant number of laboratory tests and visits to confirm the diagnosis. The aim of our study has been to analyse the characteristics of patients referred to our centre for specialised thrombocytosis assessment. Based on this assessment we established the criteria patients must fulfil to be recommend for further hospital study.

Correspondencia: Dra. C. Mata Fernández.
Avda. del Váillo, 39. Villaviciosa de Odón. 28670 Madrid. España.
Correo electrónico: cmata.hugum@salud.madrid.org

Recibido en octubre de 2007.

Aceptado para su publicación en marzo de 2008.

Patients and methods

We categorised the 33 patients referred for thrombocytosis assessment according to sex, age, origin, personal and family history, platelet count at diagnosis and the reason why the red and white blood count at diagnosis (Haemoglobin, mean corpuscular volume, mean corpuscular haemoglobin, leukocyte, neutrophils, lymphocyte and monocyte count), maximum platelet count during follow-up and other complementary examinations were done. The final diagnosis itself and number of previous visits before were also considered. The classification used to grade thrombocytosis was: low ($500-700 \times 10^3/\mu\text{L}$), mild ($700-900 \times 10^3/\mu\text{L}$), severe ($900-1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$) and extreme ($> 1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Results

There was no predominance of males or females. 45% of patients were under 2 years old and 55% of them came from their primary care centre. The mean platelet count at the first medical visit was 669,000 (mild thrombocytosis). During follow-up, 24% of the patients reached extreme platelets levels. In 28% the initial blood count was performed because of an infection. The most frequently requested laboratory test was iron metabolism (82% of the cases). All cases correspond to secondary thrombocytosis (48% were reactive to infections, 24% secondary to iron deficiency, and 15% were associated to both causes). The mean number of visits before hospital discharge was 5.12.

Conclusions

The finding of thrombocytosis in the majority of the cases studied was casual or in the context of an infectious process. Most of the thrombocytosis were mild. Due to the extremely low incidence of primary thrombocytosis in childhood and the fact that diagnosis is made by exclusion of other possibilities, the initial study of these patients should be done in primary care centres. The first conditions to be ruled out are infectious, inflammatory or bleeding processes. Once these causes are excluded, the most useful complementary test is to measure iron level given the relation between iron deficiency and thrombocytosis. Once these causes are ruled out and thrombocytosis persists, it would then be indicated to refer the patient to a paediatric oncology-haematology department for a more exhaustive follow-up.

Key words:

Thrombocytosis. Iron deficiency. Essential thrombocytosis. Thrombopoietin.

INTRODUCCIÓN

La trombocitosis se define como un aumento en el número de plaquetas. El rango de plaquetas aceptado desde el neonato hasta el adolescente es aproximadamente de $150-450 \times 10^9/\text{l}$. La clasificación de la gravedad de la trombocitosis más comúnmente encontrada es¹: leve ($500-700 \times 10^9/\text{l}$), moderada ($700-900 \times 10^9/\text{l}$), grave ($> 900 \times 10^9/\text{l}$) y extrema ($> 1.000 \times 10^9/\text{l}$). El hallazgo de trombocitosis con frecuencia es casual (en una analítica

realizada por motivos variados, en el contexto de un cuadro infeccioso, en analítica preoperatoria, etc.) y ante este hallazgo el estudio de la misma ha de ir orientado a encontrar una causa que nos permita clasificarla como trombocitosis secundaria o reactiva, o llegar al diagnóstico de trombocitosis primaria por exclusión. La trombocitosis primaria puede ser, a su vez, familiar o clonal (trombocitosis esencial y otros síndromes mieloproliferativos que cursan con trombocitosis).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisan 33 pacientes derivados por trombocitosis a la consulta de oncohematología infantil entre enero de 2006 y mayo de 2007 (15 meses). Se les determina el sexo, la edad, la procedencia, los antecedentes personales y familiares, el grado de trombocitosis por el que se consulta y la cifra máxima durante el seguimiento, el motivo por el que se realiza la primera analítica, los valores hematimétricos en la primera analítica (hemoglobina [Hb], volumen corpuscular medio [VCM], hemoglobina corpuscular media [HCM], leucocitos [linfocitos y neutrófilos]), las exploraciones complementarias realizadas, el diagnóstico y el número de visitas que precisaron antes del alta.

La trombocitosis se clasifica en leve ($500-700 \times 10^3/\mu\text{L}$), moderada ($700-900 \times 10^3/\mu\text{L}$), grave ($900-1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$) y extrema ($> 1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$)¹.

RESULTADOS

El rango de edad de los pacientes estudiados comprendía desde 15 días a 12 años, el 36% eran menores de 12 meses y el 45%, menores de 2 años. La relación varón/mujer fue de 19/14 sin existir predominio de sexos. Los pacientes procedían en el 55% de su centro de salud, en el 16% del servicio de urgencias de nuestro hospital y el 29% restante provenía de otros servicios pediátricos del mismo. La cifra media de plaquetas por la que consultaron fue de $669 \times 10^9/\text{l}$; la mínima fue de $412 \times 10^9/\text{l}$, y en 3 pacientes la cifra inicial fue superior a $1.000 \times 10^9/\text{l}$. El hallazgo fue casual en 4 pacientes (13%), en 2 (6,4%) en analítica preoperatoria y en 9 (28%) en analítica realizada por cuadro infeccioso. De éstas, 2 fueron infecciones de vías respiratorias bajas (1 neumonía con empiema y 1 bronquiolitis), 4 infecciones bacterianas graves (2 pielonefritis, 1 artritis séptica y 1 neumonía con empiema ya mencionada) y los 4 restantes fueron viriasis. La trombocitosis por la que se solicitó la primera consulta fue leve en 21 casos (64%), moderada en 8 (24%) y extrema en 4 (12%). En el seguimiento llegaron a cifras extremas 8 (24%), pero la mayor parte de las trombocitosis leves no pasaron de cifras moderadas. De estos 8 casos de trombocitosis extrema, 1 era una neonata con anemia del recién nacido y trombocitosis (ambas resueltas evolutivamente), 2 se relacionaron con ferropenia, 2 se correspondieron con las dos infecciones de vías respirato-

rias bajas, 1 fue secundaria a una pielonefritis y la última se mantiene en estudio etiológico. Como antecedentes personales cabe destacar un paciente con síndrome de Noonan, uno con agenesia tiroidea (función tiroidea normal al diagnóstico de trombocitosis) y otro paciente con síndrome de Sotos. Presentaban leucocitosis al diagnóstico 12 pacientes (36%), 6 con linfocitosis y 2 con neutrofilia. En ninguno de los casos el tratamiento con corticoides fue la causa de la trombocitosis. Como estudios complementarios se realizó metabolismo del hierro en el 82% de los pacientes, inmunoglobulinas en el 27%, serologías y hormonas tiroideas en el 21% ambos, estudio de autoinmunidad en el 6%, ecografía abdominal el 24% y otros estudios como vitaminas E y A en menor número. El diagnóstico etiológico de nuestros casos ha sido: 14 (48%) son reactivas a infecciones, 8 (24%) se asocian a ferropenia, 5 (15,5%) tienen una etiología mixta: reactiva y secundaria a ferropenia, 1 paciente asociado a betatalesmia, 2 (6%) secundarias a anemia neonatal y 3 (9%) están en estudio pero también con características de trombocitosis secundarias.

El número medio de visitas hasta la actualidad ha sido de 5,12, y sólo el 46% ha sido dado de alta (esto es debido a que la realización de exploraciones complementarias supone un gran número de visitas y que la infancia es una etapa de frecuentes infecciones con la consiguiente trombocitosis).

DISCUSIÓN

La regulación de la megacariocitopoyesis depende de la trombopoyetina: los megacariocitos y las plaquetas tienen receptores en la superficie celular para la trombopoyetina (receptores c-Mpl). La trombopoyetina se une a éstos y la restante circula libre en el plasma, de modo que cuando aumenta el número de plaquetas, al ser menor la trombopoyetina libre, desciende la producción de plaquetas, y al contrario, al disminuir la cifra de plaquetas aumentan la concentración de trombopoyetina libre y se estimula la megacariocitopoyesis.

En la trombocitosis reactiva la enfermedad subyacente estimula la síntesis de grandes cantidades de trombopoyetina y de interleucina 6, importante mediador en la fase aguda de procesos inflamatorios y neoplásicos, que, junto con otras interleucinas, median en la síntesis de trombopoyetina.

En la trombocitosis clonal también existen concentraciones elevadas de trombopoyetina pero se deben a un defecto en la expresión del receptor c-Mpl de las plaquetas y de los megacariocitos que lleva a una deficiente fijación de la trombopoyetina. Al aumentar las concentraciones de trombopoyetina libre, se incrementa la proliferación de megacariocitos y la producción de plaquetas. Este mecanismo contrasta con el que sucede en otros síndromes mieloproliferativos en los que la proliferación clonal de una línea hematopoyética conduce por un me-

canismo de *feed-back* a la supresión del factor estimulador específico de esa línea².

La causa más frecuente de trombocitosis secundaria en la infancia son las infecciones bacterianas o víricas (agudas o crónicas). Dentro de ellas, las infecciones de vías respiratorias son las más frecuentes, seguidas de las gastrointestinales y genitourinarias. Generalmente, el pico de trombocitosis se produce en la segunda o tercera semana de la infección³. De nuestro estudio, el 48% de los niños (16) presentaron trombocitosis secundaria a infección. Dos de los pacientes presentaban infecciones de vías respiratorias bajas y ambos llegaron a cifras extremas de trombocitosis, apoyando la asociación entre infección de vías respiratorias bajas y trombocitosis. Además, está descrito que si la trombocitosis es importante en un paciente con infección de vías respiratorias bajas es muy frecuente que exista derrame pleural o al menos una infección grave⁴.

La segunda causa de trombocitosis reactiva es la anemia, y las que con mayor frecuencia se asocian son la anemia hemolítica y la ferropénica⁵. La relación entre anemia ferropénica y trombocitosis reactiva es compleja y no claramente elucidada. De nuestros pacientes 8 (24%) tenían trombocitosis en relación con ferropenia como única causa, 5 (15,5%) asociaban infección y ferropenia como causas, 2 (6%) habían presentado un cuadro de anemia neonatal (multifactorial) que cursó con trombocitosis y un paciente con betatalasemia asociaba trombocitosis leve de manera constante.

También son causa de trombocitosis leve la pérdida aguda-crónica de sangre (p. ej., posquirúrgica) y los procesos inflamatorios agudos.

En tercer lugar de importancia están las enfermedades inflamatorias crónicas como las enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal [EII], artritis crónica juvenil [ACJ], poliarteritis nudosa [PAN], enfermedad de Kawasaki). De todas éstas, la enfermedad de Kawasaki es la más importante en menores de 7 años. De hecho, se ha enunciado que la trombocitosis extrema es de utilidad para diagnosticar enfermedad de Kawasaki en un lactante con fiebre alta en que se sospeche⁶.

Otras causas menos frecuentes son la asplenia, las neoplasias (destacan las hepáticas), el estrés y el tratamiento con fármacos como la adrenalina, los corticoides, los alcaloides de la vinca, el ácido transretinoico, meropenem e imipenem y zidovudina. Además, está descrito en algunos síndromes, como el de Noonan (posibles trombocitosis y disminución de factores de la coagulación), como en uno de nuestros pacientes (actualmente en estudio para descartar otra causa asociada).

Respecto a la actitud terapéutica, y dado que las trombocitosis reactivas en la infancia no suponen mayor riesgo de accidentes tromboembólicos o complicaciones hemorrágicas, no se justifica el tratamiento profiláctico anticoagulante o antiagregante ni siquiera con cifras de

TABLA 1. Características de las trombocitosis primaria y secundaria en la infancia

Criterio	Trombocitosis esencial	Trombocitosis reactiva
Edad	Inicio en la segunda década de la vida	Predominio en menores de 2 años
Incidencia	1/10 ⁶	600/10 ⁶
Duración	Meses, años o permanente	Temporal, días-meses
Esplenomegalia	Frecuente	Rara
Fiebre	No	Frecuente
Sangrado o trombosis	Frecuente en trombocitosis monoclonal, rara en la familiar	Extremadamente rara
Hallazgos de laboratorio frecuentes	↑ linfocitos T colaboradores, trombocitopenia y tiempo de tromboplastina parcial activado, anticuerpos antifosfolípidos	Posibles parámetros de infección
Cifra de plaquetas	> 1.000 × 10 ⁹	< 800 × 10 ⁹
Morfología de las plaquetas	Dismórficas, grandes o pequeñas	Grandes, morfología normal
Función plaquetar	Anormal	Normal
Médula ósea	↑ Megacariocitos, normales	↑ megacariocitos, anormales
Fisiopatogenia	Defectos clonales en precursores, ↓ expresión c-Mpl y/o hiperreactividad a Tpo. En formas familiares mutación en el locus del gen <i>Tpo</i> o del <i>c-Mpl</i>	↑ producción de Tpo o liberación de interleucina 6

trombocitosis extremas (> 1.000 × 10⁹) en niños asintomáticos sin otros factores de riesgo (se puede considerar individualmente en caso de asociar otros factores pretrombóticos, como talasemia con disminución de la proteína C y de la antitrombina III o en lactantes portadores de catéteres venosos centrales). El tratamiento de la trombocitosis reactiva es el de la enfermedad subyacente.

La trombocitosis primaria tiene una incidencia muy baja en la infancia, y es más frecuente el diagnóstico al inicio de la segunda década de la vida. En general, más de dos terceras partes de estos niños presentan cifras extremas de trombocitosis. Aproximadamente, el 30% de los pacientes presentarían complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas en el momento del diagnóstico o después. El 50% muestra esplenomegalia, y también es frecuente la hepatomegalia⁷. El resto de las diferencias entre trombocitosis primaria y secundaria se muestran en la tabla 1.

La trombocitosis familiar supone aproximadamente el 40% de los casos de trombocitosis primaria, principalmente es de herencia autosómica recesiva (aunque en un principio se describió como herencia autosómica dominante, que es menos frecuente y también puede estar ligada al cromosoma X)⁷. En el 25% de los casos se ha descrito una mutación en el *locus* del gen de la trombo-poyetina que supone una superproducción de la misma. Se diferencia de las formas no familiares en que el número de plaquetas es menor y presentan con menos frecuencia esplenomegalia y casi nunca complicaciones trombóticas o hemorrágicas, por lo que el tratamiento en ellos puede ser más conservador. De ahí la importancia de diferenciar claramente estas formas de las primarias no hereditarias.

Respecto al tratamiento de las trombocitosis primarias no familiares, en general no se recomienda tratamiento

para cifras de plaquetas < 1.500 × 10⁹ si no se ha padecido previamente ningún accidente trombótico o hemorrágico. Sin embargo, si existe antecedente trombótico-hemorrágico, factores de riesgo cardiovascular o más de 60 años de edad es beneficioso un tratamiento citorreductor con hidroxiurea o anagrelide.

El tratamiento con hidroxiurea se ha visto eficaz para disminuir el número de sucesos tromboembólicos, por lo que es útil a pesar de su escaso pero demostrado potencial leucemogénico. Otro tratamiento alternativo de primera línea en la trombocitosis clonal es el anagrelide⁸ (sin efecto leucemogénico pero sí de retención de líquidos en adultos). El interferón alfa es otro tratamiento que se ha demostrado efectivo⁹.

En conclusión, la trombocitosis es un motivo frecuente de derivación de pacientes a la consulta de hematología infantil. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el hallazgo es casual, en análisis realizados por otro motivo o en el contexto de un cuadro infeccioso. Acuden derivados principalmente desde el centro de salud del servicio de urgencias. La mayor parte de ellas son leves y los pocos casos en que al diagnóstico son graves-extremas, se asocian a infecciones de vías respiratorias bajas y en ellas son un marcador de gravedad (derrame pleural). La mayor parte de las trombocitosis leves no pasaron de cifras moderadas en su evolución.

Nuestro estudio corrobora la infrecuencia de la trombocitosis primaria en la edad pediátrica, pues todos nuestros casos fueron trombocitosis secundarias, especialmente frecuente en la primera década de la vida y en los primeros 2 años. También destaca que las principales causas de la misma son la infección-inflamación aguda o crónica, la ferropenia, la pérdida aguda de sangre y la anemia hemolítica. Otros rasgos son su transitoriedad, su

grado leve-moderado, la frecuente asociación de signos de infección y/o de alteraciones de la serie roja.

Por todo ello, y dado que hemos comprobado que para llegar al diagnóstico y resolución de la misma se precisa un importante número de visitas hospitalarias y un gasto excesivo en exploraciones complementarias que rara vez son de utilidad (exceptuando el metabolismo del hierro) sería recomendable que desde atención primaria se iniciara el estudio de la trombocitosis descartando la causa infecciosa, inflamatoria o asociada a ferropenia antes de derivar al paciente a un servicio de hematología infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sutor AH. Thrombocytosis. En: Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, editors. *Pediatric hematology*. London: Churchill Livingstone; 1985. p. 455-64.
2. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Reviews*. 2001;15:159-66.
3. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol*. 2005;129:165-77.
4. Viacha V, Feketea G. Thrombocytosis in pediatric patients is associated with severe lower respiratory tract inflammation. *Arch Med Res*. 2006;37:755-9.
5. Duzgun S, Yildirmak Y, Cinkaya F. Neutrophil hypersegmentation and thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *Turk J Pediatr*. 2005;47:251-4.
6. Nigrovic LE, Nigrovic PA, Harper MB, Chiang VW. Extreme thrombocytosis predicts Kawasaki disease in infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45:446-52.
7. Papageorgiou T, Theodoridou A, Kourti M, Nikolaidou S, Athanassiadou F, Kaloutsis V. Childhood essential thrombocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:970-1.
8. Fruchtman SM, Pettitt RM, Gilbert HS, Fiddle G, Lyne A. Anagrelide: Analysis of long term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leuk Res*. 2005;29:481-91. Epub 2005 Jan 21.
9. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004;350:1211-9.