

## Trombocitosis en la edad pediátrica

Natalie Rodríguez Z., Juan Tordecilla C., Verónica Soto A., Pilar Joannon S., Myriam Campbell B., Carlos Rizzardini L.

### Resumen

El valor normal de plaquetas varía entre 150 000 y 450 000 x mm<sup>3</sup>. Se define trombocitosis como un recuento mayor de 600 000. Pueden ser primarias, por un trastorno mieloproliferativo o secundarias a un gran número de patologías. Objetivos: conocer en nuestro medio la frecuencia de ambos tipos de trombocitosis, describir las patologías asociadas y relacionar la magnitud de la trombocitosis con los diferentes diagnósticos. Material y métodos: se analizaron 18 000 hemogramas realizados entre enero y diciembre de 1998, en el Hospital Roberto del Río. Se evaluó sexo, recuento de plaquetas y leucocitos, hematocrito, hemoglobina, VCM, CHCM y diagnósticos. Resultados: se encontró trombocitosis en 584 exámenes (3,24%). Se evaluaron 334 fichas, el 62% eran de sexo masculino. El 0,9% presentó cifras de plaquetas > 1 000 000 x mm<sup>3</sup> (dos casos fueron trombocitosis primarias: trombocitemia esencial y leucemia mieloide crónica y un caso de meningitis bacteriana). Las trombocitosis secundarias se asociaron a: infecciones (48,8%), principalmente respiratorias, deficiencia de hierro (18,6%) y daño tisular (12,6%). Conclusiones: la frecuencia de trombocitosis en niños es baja. Cuando la trombocitosis es menor de 1 000 000 x mm<sup>3</sup> debe sospecharse una etiología secundaria.

(Palabras clave: plaquetas, trombocitosis, trombocitemia, hemograma.)

### Thrombocytosis in paediatric patients

*Introduction: The normal range for platelet counts in children is 150,000 to 450,000 per mm<sup>3</sup>. Thrombocytosis is defined as a platelet count over 600,000 per mm<sup>3</sup> (600 x 10<sup>9/l</sup>). They are classified as primary when due to a myeloproliferative disorder and secondary when due to a great number of diseases. Objectives: To estimate the frequency of primary and secondary thrombocytosis in children. To describe the diseases associated with secondary thrombocytosis. To relate the magnitude of the thrombocytosis and the different diagnoses. Patients and methods: 1800 blood counts performed at the Roberto del Rio Hospital between january and december 1998 were analysed, sex, platelet and white blood counts, haematocrit, haemoglobin, MCV and MCHC were evaluated. Results: 584 cases of thrombocytosis were found, representing 32.4% of the blood counts. 334 clinical case notes were reviewed, 62% male. 3 patients 0.9% had a platelet count over 1,000,000, 2 of them had primary thrombocytosis (essential thrombocythaemia and chronic myeloid leukaemia) and the third had a bacterial meningitis. The diseases associated with secondary thrombocytosis were infection 48.8% (respiratory 70%), iron deficiency 18.6% tissue damage (burns and surgery) 12.6%. Conclusions: The frequency of primary thrombocytosis is low, when it is less than 1,000,000 a secondary aetiology is most likely.*

(Key words: platelets, thrombocytosis, thrombocythaemia, blood count.)

1. Unidad de Hemato-Oncología, Hospital Roberto del Río, Departamento de Pediatría. Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trabajo recibido el 28 de febrero de 2000, devuelto para corregir el 11 de abril de 2000, segunda versión el 22 de mayo de 2000, aceptado para publicación el 24 de julio de 2000.

### INTRODUCCIÓN

La trombocitosis ha comenzado a diagnosticarse en forma más frecuente con la introducción de las máquinas de recuento automatizado de las células sanguíneas, apareciendo en exámenes rutinarios que se solicitan por diferentes patologías. Este ha-

llazgo puede producir en el pediatra inquietud y plantea la interrogante sobre su real importancia clínica.

El número normal de plaquetas varía de 150 000 a 450 000  $\times \text{mm}^3$  sin variaciones según la edad del niño. Se define trombocitosis como una elevación en sangre periférico mayor o igual a 600 000  $\times \text{mm}^3$ . No hay consenso sobre el límite superior para hablar de trombocitosis y este valor puede variar según distintos autores hasta 800 000  $\times \text{mm}^3$ , aproximadamente el doble del recuento normal<sup>3,4</sup>. Este incremento de las plaquetas puede corresponder a un fenómeno primario<sup>5</sup>, que se debe a una alteración propia de la médula ósea, o secundario, vale decir, reactivo a otra patología. Las causas primarias de trombocitosis son extremadamente raras en pediatría, a diferencia de las secundarias, que acompañan a una variedad de enfermedades.

Existen diferentes estudios publicados en el extranjero sobre la incidencia de trombocitosis y sus asociaciones<sup>2-4</sup>. Nosotros quisimos conocer en nuestro medio la frecuencia de trombocitosis primarias y secundarias, las causas más frecuentes asociadas a cada una de ellas y correlacionar los recuentos plaquetarios con los distintos diagnósticos.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de 18 000 hemogramas efectuados en el Laboratorio de Hematología del Hospital Roberto del Río, en un período de 12 meses que comprendió de enero a diciembre de 1998.

Los recuentos celulares se realizaron en dos contadores automáticos (Coulter Counter JT y T-660) que cuentan con sistemas de alarma para pesquisar variaciones consideradas anormales en cuanto a número de células y complejidad celular (tamaño y granulaciones). Además del recuento automático, se realizó de rutina, para cada muestra, frotis de sangre periférico que se tiñe con tinción de May-Grunwald Giemsa para observar morfología de los glóbulos rojos, fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, considerándose anormal más de 21 plaquetas por campo de inmersión. La manipulación de la muestra en el contador automático y la observación al microscopio del frotis sanguíneo son efectuados por los tecnólogos médicos del Laboratorio de Hematología,

supervisados por médicos pediatras con especialización en hematología.

La observación del frotis permitió confirmar el valor de plaquetas entregado por el contador automático descartando la posibilidad de recuentos falsamente bajos (plaquetas gigantes no incluidas por el contador, plaquetas agrupadas) o altos (presencia de partículas o residuos celulares).

Se incluyeron todos aquellos casos que presentaban un recuento de plaquetas mayor o igual a 600 000  $\times \text{mm}^3$ , considerando en cada uno de ellos: edad, sexo, diagnóstico, recuento de leucocitos, hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio y concentración de hemoglobina corpuscular media.

#### RESULTADOS

En el período que comprende la revisión, de los 18 000 hemogramas evaluados, 584 presentaron trombocitosis, lo que corresponde a una frecuencia de 3,24%. De estos 584 casos, solo pudieron ser analizadas 334 fichas clínicas (220 fichas tenían datos incompletos, correspondían a pacientes atendidos en consultorio periférico o fichas no disponibles para su análisis al momento de la revisión y 30 correspondían a un mismo paciente). De estos 334 casos, el 62% eran pacientes de sexo masculino. La edad de los pacientes fluctuó de 15 días a 14 años 11 meses y 29 días, con un predominio de lactantes.

El 99,1% de los pacientes presentaba valores entre 600 000 y 1 000 000  $\times \text{mm}^3$  de plaquetas, reuniéndose el mayor número de los casos en el rango entre 600 000 y 800 000 (83%). Solo tres pacientes tuvieron valores mayores de 1 000 000, lo que corresponde a 0,9%.

De las patologías asociadas, los cuadros infecciosos fueron los más frecuentes con 163 casos (48,8%), 75 pacientes (22,4%) correspondieron a trombocitosis de rebote, donde se incluyen las secundarias a déficit de hierro (62), anemia hemolítica (12) y posthemorragia (1). En 42 casos (12,6%) se asoció la trombocitosis a daño tisular, considerándose en este grupo: quemaduras (22), cirugía mayor (18) y fracturas (2). Las trombocitosis asociadas a enfermedades malignas, hematológicas y no hematológicas correspondieron a 33 casos (9,9%). Regis-

tramos 3 casos de trombocitosis secundarias a esplenectomía (0,9%) y los últimos 18 casos (5,4%) se incluyeron en un grupo misceláneo de causas como: recién nacidos de pretérmino (9), enfermedad celíaca (2), enfermedad de Kawasaki (1), síndrome nefrótico (1), insuficiencia renal crónica (1), síndrome convulsivo (1), reacción alérgica (1), traumatismo encefalocraneano (1) y hemofilia (1).

Si analizamos con mayor detalle el grupo de trombocitosis asociadas a infecciones, podemos ver que las de origen respiratorio son las que se asocian con mayor frecuencia a trombocitosis (69,9%), dentro de ellas se incluyen bronconeumonías virales y bacterianas, síndrome bronquial obstructivo, coqueluche y pleuroneumonías. En segundo lugar, las infecciones gastrointestinales con 8%, luego sepsis 4,9%, infecciones urinarias (altas y bajas) 3,7%, infecciones del sistema nervioso central (encefalitis y meningitis) 3,7%, infecciones cutáneas (celulitis y abscesos) 3,1%, abdomen agudo (apendicitis y peritonitis) 3,1%, infecciones osteoarticulares (osteomelitis y artritis) 2,4% y finalmente infecciones cardíacas (pericarditis y miocarditis) 1,2%.

Trombocitosis mayores de  $1\ 000\ 000\ \times\ mm^3$  se presentaron en 3 casos que correspondieron a una paciente con trombocitemia esencial, un caso de leucemia mieloide crónica y un paciente con meningitis bacteriana aguda.

A la luz de estos datos podemos concluir que el hallazgo de trombocitosis en nuestro medio es bajo (3,4% de los hemogramas efectuados en el período de un año), que frente a una trombocitosis menor de  $1\ 000\ 000\ \times\ mm^3$  se debe plantear como primera posibilidad diagnóstica una trombocitosis secundaria, generalmente asociada a un cuadro infeccioso y que las causas de trombocitosis primarias son las descritas habitualmente en la literatura, con una baja frecuencia en la edad pediátrica.

## DISCUSIÓN

Existen pocas publicaciones sobre la incidencia y significancia clínica de la trombocitosis en la edad pediátrica. Cuando se define trombocitosis como un recuento de plaquetas mayor de  $500\ 000\ \times\ mm^3$ , se encuentra una frecuencia que varía de 3 a

13%,<sup>6</sup> refiriéndose esta cifra solo a trombocitosis secundarias, las que se asocian a distintas patologías dentro de las que cabe destacar en primer lugar las infecciones, seguidas por las trombocitosis de rebote, daño tisular, enfermedades malignas y posterior a esplenectomía. Estas causas se repiten en todas las series publicadas y no difieren de nuestros resultados<sup>2-4, 7, 8</sup>. Una debilidad de esta publicación corresponde a la imposibilidad de analizar la totalidad de los casos, pero la no disponibilidad de las fichas clínicas se puede considerar como "azar" y por lo tanto no influiría en los resultados finales, siendo la muestra analizada representativa.

Las trombocitosis secundarias se caracterizan por presentar recuentos plaquetarios menores a  $1\ 000\ 000\ \times\ mm^3$ , son transitorias, desaparecen una vez tratada la enfermedad de base y la normalización del recuento plaquetario se produce entre la segunda y la cuarta semana de evolución<sup>9</sup>. Sin embargo, en otros casos la regresión puede ser más lenta, como ocurre en los pacientes esplenectomizados, por anemias hemolíticas, en quienes la normalización del recuento de plaquetas puede tardar de 3 a 18 meses<sup>1</sup>.

El mecanismo común que explicaría este aumento de plaquetas en distintas patologías, es un incremento de la velocidad de producción de las plaquetas<sup>1</sup> y son varios los mecanismos fisiopatológicos que pueden ser responsables, dependiendo de la enfermedad causal. La mayor cantidad de evidencias se reúne en torno a la interleukina 6 (IL-6), la que se encuentra aumentada en el 80% de las trombocitosis secundarias, incluyendo desórdenes inflamatorios, enfermedades malignas, cirugía y trauma. Su implicancia se comprueba al utilizar anticuerpos anti-IL 6, logrando la normalización de los recuentos<sup>10</sup>.

Otros factores estimulantes medulares que se han relacionado con el aumento de plaquetas son: IL 1, IL 2 y trombopoyetina. La relación de esta última con la enfermedad de Kawasaki ha sido recientemente estudiada, demostrándose un ascenso de los niveles de trombopoyetina antes de la segunda semana de evolución de la enfermedad, lo que coincide con el aumento de las plaquetas en sangre periférica y la normalización de sus niveles durante la tercera semana<sup>11, 12</sup>.

No se han descrito complicaciones secundarias a trombocitosis reactivas y, por lo tanto, no se plantearía en estos casos una terapia específica<sup>1-4, 7-9, 13</sup>, como el uso de antiagregantes plaquetarios, excepto que exista algún otro factor de riesgo agregado como hiperviscosidad sanguínea, daño vascular o anemia severa.

El diagnóstico diferencial de trombocitosis secundaria se debe realizar con la forma primaria o trombocitemia esencial y con otros trastornos mieloproliferativos, como leucemia mieloide crónica y policitemia vera<sup>5, 10, 14</sup>, que pueden debutar con altos recuentos plaquetarios, siendo todos estos cuadros muy infrecuentes en pediatría. Existen exámenes de laboratorio simples que nos orientan hacia el diagnóstico de las trombocitosis secundarias, como son el aumento del fibrinógeno y el aumento de la proteína C reactiva<sup>10</sup> y otros más específicos para el diagnóstico de las trombocitemias esenciales como el estudio de función plaquetaria, estudio de la ploidía del megacariocito, mielograma, biopsia medular y estudio citogenético<sup>5</sup>.

## REFERENCIAS

1. Schultz D, and Nathan D: Platelets abnormalities in infancy and childhood. En Nathan D.G., Oski's Hematology of Infancy and Childhood, ed. 5. Philadelphia, WB Saunders 1997; 1585-1630.
2. Chan KW, Kaikow Y, Wadsworth LD: Thrombocytosis in childhood: A survey of 94 patients. *Pediatrics* 1989; 84: 1064-67.
3. Heat HW, Pearson HA: Thrombocytosis in pediatric outpatients. *J Pediatr* 1989; 114: 805-7.
4. Addiego JE, Mentzer WC, Dallman PR: Thrombocytosis in infants and children. *J Pediatr* 1974; 85: 805-7.
5. Dror Y, Zipursky A, Blanchette VS: Essential thrombocythemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 356-63.
6. Sutor AH: Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 330-9.
7. Lundstrom U: Thrombocytosis in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1979; 54: 715-7.
8. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H: Thrombocytosis and thrombocytopenia in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 456-60.
9. Vora AJ, Lileyman JS: Secondary thrombocytosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 88-90.
10. Parker S: Thrombocytosis. En: Wintrobe's Clinical Hematology, 1998: 1648-60.
11. Ishiguro A, Ishikita T, Shimbo T, et al: Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in Kawasaki disease. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1096-1100.
12. Uppenkamp M, Makarova E, Petrasch S, Brittinger G: Thrombopoietin serum concentration in patients with reactive and myeloproliferative thrombocytosis. *Ann Hematol* 1998; 77: 217-23.
13. Grieshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al: Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: Analysis of 372 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999; 245: 295-300.
14. Silver RT: Chronic myeloid leukemia. *Hematology-Oncology Clin North Am* 1990; 4: 319-35.

## AVISO A LOS AUTORES

Los autores que deseen enviar sus trabajos en disquete deben hacerlo en disco flexible 3,5" de alta densidad, PC compatible, escrito en Word-Perfect o MS Word, además de 2 copias impresas. Recordamos que el uso de disco permite agilizar el proceso editorial al que es sometida cada publicación.