

Trombocitose em Pediatria

A Propósito de Um Caso de Trombocitemia Essencial

LUÍS GONÇALVES, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS

Unidade de Hematologia Pediátrica
Clínica Universitária Pediátrica
Hospital de Santa Maria

Resumo

A Trombocitemia Essencial (TE) é uma patologia extremamente rara em idade pediátrica e deve-se a um distúrbio monoclonal de uma célula hematopoética progenitora de etiologia desconhecida. É caracterizada por uma trombocitose extrema, persistente e habitualmente assintomática.

É obrigatório o diagnóstico diferencial com as outras doenças mieloproliferativas (Policitemia Vera, Mielofibrose Idiopática e Leucemia Mielóide Crónica), através dos critérios do *Polycythemia Vera Study Group* e também com a Trombocitose Reactiva (TR).

Descreve-se o caso clínico de uma criança do sexo feminino, 12 anos de idade, com antecedentes pessoais e familiares irrelevantes, referenciada à Unidade de Hematologia por trombocitose, detectada na sequência de astenia progressiva.

A criança apresentava bom estado geral e de nutrição e restante exame objectivo sem alterações, nomeadamente hepatoesplenomegália.

Dos exames complementares realizados destaca-se: trombocitose extrema (plaquetas: 1.420.000/ μ l), sem alterações das outras séries hematopoéticas (hemoglobina: 12 g/dL, hematócrito: 36,1% e leucócitos: 9000/ μ l). Ferritina, proteína C reactiva, velocidade de sedimentação, desidrogenase láctica, ácido úrico, fosfatase alcalina leucocitária, tempo de protombina, tempo de tromboplastina parcial activado e fibrinogénio normais. Realizou punção medular aspirativa e biópsia óssea que revelaram alterações compatíveis com TE. O estudo da agregação plaquetária mostrou um padrão diminuído em relação ao colagénio e muito diminuído à epinefrina, característico desta patologia.

Iniciou terapêutica com alfa-interferão 2a. Actualmente com contagem plaquetária dentro dos valores normais.

Os autores fazem uma revisão teórica das principais diferenças entre a TE e a TR e as doenças mieloproliferativas.

Palavras-Chave: Trombocitose, trombocitose reactiva, trombocitemia essencial.

Summary

Thrombocytosis in Childhood.

A Clinical Case of Essential Thrombocythemia

Essential Thrombocytosis (ET) is a clonal myeloid disorder characterized primarily by thrombocytosis. Is an extremely rare disease in children. ER results from a stem-cell defect and is associated with myeloproliferative disorders such as polycythemia vera, chronic myeloid leukaemia and idiopathic myelofibrosis.

A 12 years old girl was referred to Pediatric Hematology Unit by thrombocytosis, detected in the sequence of progressive asthenie.

The child had a good general and nutrition status and the clinical examination was normal, without hepatoesplenomegaly.

Her full blood count was as follows: hemoglobin-12,4 g/dL, hematocrit-36,2%, mean cell volume-85,7% fL, white blood cells-9.1 x 10⁹/L, neutrophils-52%, eosinophils-4,6%, lymphocytes-38% and platelets-1.420.000/ μ L. Erythrocyte sedimentation rate, reactive C protein, serum iron concentration, ferritin, uric acid, intra-leucocit alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase, prothrombin time, partial thromboplastin time and fibrinogen were in the normal ranges.

The findings of increased mature megakaryocytes and platelet clumps on bone marrow smears with normal erythroid and myeloid series and no fibrosis in bone marrow biopsy material are compatible with the diagnosis of ET. Platelet function was disturbed and spontaneous aggregation was decreased.

Treatment with alpha-interferon was initiated. Her platelet count still oscillates between 200 and 400 x 10⁹/L.

The authors make a brief review of the criteria for the differential diagnosis of ET and reactive thrombocytosis, namely clinical manifestations and treatment options.

Key-Words: Thrombocytosis, reactive thrombocytosis, essential thrombocythemia.

Correspondência: Anabela Morais
Unidade de Hematologia Pediátrica
Clínica Universitária Pediátrica
Hospital de Santa Maria

Aceite para publicação em 21/01/2002.

Entregue para publicação em 20/09/2001.

Introdução

A trombocitose é definida como uma contagem de plaquetas superior a 400.000/uL, limite inferior variável segundo os vários autores⁽¹⁻⁵⁾. Divide-se em quatro graus:

ligeira (400 a 700 x 10⁹/L), moderada (700 a 900 x 10⁹/L), grave (900 a 1000 x 10⁹/L) e extrema (>1000 x 10⁹/L) ⁽¹⁾.

A trombocitose é classificada em reactiva e essencial. A Trombocitose Reactiva (TR) deve-se a múltiplas condições ou patologias que promovem o aumento do número de plaquetas através de vários mecanismos fisiopatológicos. A Trombocitemia Essencial (TE) é uma doença extremamente rara em idade pediátrica e deve-se a um distúrbio monoclonal de uma Célula Hematopoética Progenitora (CHP) de etiologia desconhecida ⁽⁶⁾.

Os autores apresentam o caso clínico de uma criança com TE e fazem uma revisão teórica das principais diferenças entre a TE e a TR, nomeadamente as manifestações clínicas, diagnóstico e terapêutica.

Caso Clínico

Criança do sexo feminino, 12 anos de idade, referenciada à Unidade de Hematologia por Trombocitose extrema, detectadas na sequência de astenia progressiva.

Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes.

Jovem previamente saudável até cerca de 3 meses antes do diagnóstico, altura em que refere astenia de agravamento progressivo. Nega quaisquer outros sintomas, tais como emagrecimento, febre, sudorese nocturna, ingestão de medicamentos e doenças ou cirurgias prévias. Apresentava bom estado geral e de nutrição e o exame físico não revelou quaisquer alterações, nomeadamente hepatoesplenomegalia.

Dos exames complementares realizados confirma-se trombocitose (valor máximo: 1.420.000/uL), hemoglobina: 12 g/dL, hematócrito: 36,1% e leucócitos: 9.000/dL (com 52% de neutrófilos e 38% de linfócitos). Ferritina, siderémia, proteína C reactiva, velocidade de sedimentação, desidrogenase láctica, ácido úrico, fosfatase alcalina leucocitária, tempo de protombina, tempo de tromboplastina parcial activado e fibrinogénio revelaram-se dentro dos valores normais.

Por trombocitose extrema e persistente, sem causa identificada, decide-se realizar punção medular aspirativa (PMA) e biópsia óssea (BO). Na PMA a análise citomorfológica evidenciou «medula normocelular, sem desvio da relação mielóide/eritróide; séries eritrocitária e granulocitária sem alterações morfológicas nem desvios maturativos; na série megacariocítica é evidente o aumento de células (1,5% da celularidade total) com predomínio das formas granulosas; na coloração de Perls os depósitos de hemosiderina são normais». A BO mostrou «medula normocelular, com elementos das três séries hematopoéticas com maturação; aumento moderado do número de megacariócitos, que são polimórficos, com predomínio de for-

mas grandes e aumento ligeiro e focal da reticulina». O cariotipo medular foi normal. Com base nestes resultados foi possível confirmar o diagnóstico de TE e excluir outra doença mieloproliferativa ao cumprir todos os critérios diagnósticos definidos pelo *Polycythemia Vera Study Group (PVSG)*.

O estudo da função plaquetária evidenciou um padrão agregométrico diminuído ao colagénio (65%), à adenosina fosfato (50%) e muito diminuído à epinefrina (25%), que é característico da doença.

Iniciou terapêutica com alfa-Interferão 2a (α -IFN), 3.000.000 UI, administração subcutânea, 3 vezes por semana. Por manter trombocitose superior a 1.000.000/uL três meses após o início do tratamento houve necessidades de duplicar a dose do α -IFN.

Constatou-se melhoria significativa da astenia e não se registaram quaisquer intercorrências ou efeitos colaterais à terapêutica.

Actualmente, a criança mantém-se assintomática, com duas administrações semanais de α -IFN (2.000.000 UI), sem tendência hemorrágica ou trombótica e com contagem plaquetária entre 200 a 400 x 10⁹/L.

Discussão

A trombocitose é um achado relativamente comum em Pediatria ^(7, 8). É na maioria dos casos secundária a uma causa bem definida, como infecção (bacteriana ou viral), anemia, hipoxémia, inflamação, malignidade, stress/trauma e esplenectomia (Quadro I) ⁽¹⁻⁸⁾. Cerca de 72% dos casos de TR ocorrem em crianças com menos de 2 anos de idade e sem predomínio de sexo. A TR tem uma duração média de algumas semanas ou meses e regride espontaneamente com a resolução da doença de base. A sintomatologia depende da condição/doença de base ^(4, 6).

A fisiopatologia da TR parece estar relacionada com o aumento da produção de interleucina 6 (IL-6) que acompanha os processos inflamatórios, infecciosos e malignos ^(1, 3, 6, 9-11). A IL-6 estimula a trombopoiese *in vitro* e *in vivo*, motivo pelo que a trombocitose é considerada um reagente de fase aguda. Outras causas de TR estão relacionadas com a estimulação α -adrenérgica (trauma, cirurgia e exercício entre outras), que promove a libertação do pool plaquetário esplénico ⁽¹⁾. A asplenia, esplenectomia e alguns medicamentos são causas de TR que podem mimetizar uma TE ⁽¹²⁾.

Como na TR é previsível a descida do número de plaquetas e as complicações trombóticas e/ou hemorrágicas são raras, geralmente não justifica o tratamento com anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários, além do da doença de base ⁽¹⁻³⁾. Mesmo na TR superior a 1.000.000/uL não parece haver aumento da morbidade e/ou mor-

talidade. Porém, poder-se-á justificar a profilaxia se estiverem associados outros factores de risco (anemia ferropénica, arritmias cardíacas, imobilização, válvulas mecânicas, doença de Kawasaki, doença cardíaca cianótica, cirurgia de Fontan, shunt Blalock-Taussig e risco de trombose) ^(1, 2, 5).

QUADRO I

Patologias ou condições associadas a trombocitose reactiva

Causas de Trombocitose Reactiva

Infecção (bacteriana, viral)

Respiratória
Meníngea
Gastrointestinal

Trauma / Stress

Cirurgia
Exercício

Asplenia / Esplenectomia

Hipoxémia

Anemia
Feropénica
Hemolítica
Pós hemorragia
Pós quimioterapia
Doença Respiratória
Doença Cardíaca

Doenças Auto-imunes

Artrite crónica juvenil
Doença Kawasaki
Púrpura Henoch-Schönlein

Malignidade

Hepatoblastoma
Doença de Hodgkin
Histiocitose
Sarcoma
Leucémia Linfoblástica Aguda

Medicamentos

Alfa-adrenérgicos
Corticóides
Penicilamina
Miconazole
Metadona (na gravidez)
Hidantina (na gravidez)

Outras

Prematuridade
Doença Renal
Refluxo gastroesofágico

Ao contrário da TR, a TE é extremamente rara em Pediatria, com uma incidência de cerca de 0,1/100.000 ⁽⁶⁾. É mais frequente após os 60 anos de idade e no sexo feminino (1,3:1) ^(1, 6, 9). A TE é uma doença mieloproliferativa crónica caracterizada por trombocitose (frequentemente superior a $1.000 \times 10^9/L$). Contudo, são necessários outros critérios diagnósticos definidos pelo PVSG (Quadro II) que permitem excluir as outras doenças mieloproliferativas (Policitemia Vera - PV, Mielofibrose idiopática ou Metaplasia Mielóide Agnógena - MMA e Leucémia Mielóide Crónica - LMC) ^(6, 9). Assim, na investigação de uma trombocitose mantida de etiologia não esclarecida, mesmo que assintomática é necessária a realização de uma PMA e BO ⁽⁹⁾.

QUADRO II

Critérios diagnósticos da Trombocitemia Essencial do Polycythemia Vera Study Group

Critérios diagnósticos da Trombocitemia Essencial Polycythemia Vera Study Group

- 1 - Plaquetas $> 600 \times 10^9/L$
- 2 - Hematócrito normal
- 3 - Ferro medular ou sérico normais
- 4 - Ausência de cromossoma filadélfia ou rearranjo bcr/abl
- 5 - Fibrose medular:
 - ausente (ou)
 - $< 1/3$ área de biópsia, sem esplenomegália e leucoeritroblastose marcadas
- 6 - Ausência de mielodisplasia
- 7 - Ausência de trombocitose reactiva

A maioria dos doentes com TE são assintomáticos na altura do diagnóstico, o que não se verificou no nosso caso. Cerca de um terço dos doentes podem apresentar sintomas vasomotores (cefaleias, alterações visuais, parestesias distais, acrocianose e eritromelalgia), 25% têm complicações trombóticas e 10% tendência hemorrágica (Quadro III).

O grau de trombocitose nem sempre está relacionado com a ocorrência de complicações vasomotoras ⁽⁷⁾. Os fenómenos trombóticos são principalmente arteriais (artérias cerebrais, coronárias e periféricas). A trombose venosa pode surgir nas veias hepática, porta, oftálmica e veias profundas ⁽⁶⁾. A discrasia hemorrágica atinge preferencialmente a mucosa gastrointestinal ou urogenital e pode ocorrer no pós-operatório de cirurgias minor. A patogénese das complicações trombo-hemorrágicas não é completamente esclarecida. Contudo, a discrasia hemorrágica é mais comum quando a contagem de plaquetas é excessivamente alta ⁽⁵⁾. Na opinião de muitos autores, esta não estará relacionada apenas directamente com o grau da trombocitose, mas principalmente com as alterações qua-

QUADRO III

Principais diferenças entre trombocitose reactiva e trombocitemia essencial (frequente=++, raro=+-)

	Trombocitemia Essencial	Trombocitose Reactiva
Idade (anos)	> 20 (++ > 60)	< 20
Duração	> meses	Dias, semanas ou meses
Etiologia	Célula hematopoiética pluripotente	Secundária a infecção, hipoxémia, trauma, ...
Sintomas vasomotores	++	+-
Trombose	++	+-
Hemorragia	++	+-
Esplenomegália	++	+-
Plaquetas:		
N.º (x 10⁹/L)	> 1.000	< 1.000
Morfologia	Grandes, dismórficas	Grandes, normais
Função	alterada	normal
Distribuição	alterada	normal

litativas das plaquetas (adesão, agregação, morfologia e distribuição) ^(1, 5, 6, 13-15). Estas alterações são características da TE e foram documentadas na nossa doente. Nesta criança, a ausência de sintomatologia tromboembólica/hemorragica poderá ser explicada pela precocidade do diagnóstico, pela boa resposta ao tratamento e também porque alguns estudos sugerem que os doentes mais novos têm baixo risco de trombose ⁽⁷⁾.

A PMA e a BO isoladas podem não permitir o diagnóstico entre a TE e a TR, pois em ambas as condições pode verificar-se uma hiperplasia megacariocítica ⁽⁶⁾. Contudo, permitem o diagnóstico diferencial entre as doenças mieloproliferativas. Estas doenças são neoplasias da CHP e segundo alguns autores poderão ser estadios diferentes da mesma doença, o que poderia explicar que, em alguma fase da sua evolução, todas elas possam apresentar trombocitose. Assim, os critérios do PVSG são fundamentais para chegar ao diagnóstico definitivo ⁽¹⁶⁾. Na TE podem ocorrer anomalias citogenéticas em menos de 5% dos doentes e fibrose medular em menos de um terço da área de biópsia ⁽⁶⁾. Podem não ocorrer alterações nas outras séries hematopoiéticas, contudo a leucocitose está presente em um terço dos doentes.

A LMC é caracterizada por uma translocação específica: t(9;22) (q33;q1), conhecida por cromossoma *Philadelphia* e que não foi constatado nesta criança. É mais comum em adultos, sendo responsável apenas por 3% dos casos de leucémia em Pediatria ⁽¹⁶⁾.

Na MMA pode existir trombocitose, esplenomegália e a análise citomorfológica da PMA mostra aumento dos megacariócitos com dismorfias. Estas características

podem coexistir na TE, porém a fibrose superior a um terço da área da BO permite o diagnóstico definitivo de MMA, após exclusão das causas secundárias de fibrose medular ⁽¹⁶⁾.

A PV é causada pela expansão clonal anormal de progenitores eritróides capazes de proliferar na ausência de eritropoietina. Nesta doença também pode haver trombocitose grave. Define-se policitémia como o aumento da massa de eritrócitos e traduz-se por um valor de hemoglobina superior a 17 g/dL ou de hematócrito superior a 50%. A PV é uma doença idiopática (exclusão de causas secundárias de policitémia), a saturação do oxigénio arterial é normal e é evidente uma esplenomegália. Na ausência de esplenomegália existe leucocitose, trombocitose e concentração de eritropoietina plasmática baixa (<4 mU/mL) ⁽¹⁶⁾.

Numerosas séries têm sido publicadas, mas dados referentes à idade pediátrica são pouco comuns, pelo que as opções terapêuticas são controversas ⁽⁷⁾. O tratamento baseia-se na prevenção das complicações tromboembólicas e/ou hemorrágicas e nos distúrbios vasomotores da microcirculação, pelo uso de fármacos mielosupressores e inibidores da agregação plaquetária, respetivamente. De acordo com o estudo publicado por Kutti J, os distúrbios da microcirculação podem ser resolvidas pela ingestão de uma dose anti-agregante de ácido acetilsalicílico ⁽⁵⁾. Este tratamento só se justifica na presença de sintomas ⁽¹⁷⁾.

A terapêutica mielosupressora nos pacientes com TE visa manter o número de plaquetas inferior a 400 x 10⁹/L. A hidroxiureia foi o agente mielosupressivo mais usado nesta doença, contudo estudos recentes sugerem um au-

mento do potencial de transformação leucêmica desta droga (3,5-5,9%)^(6, 7), associado à tendência natural de transformação leucêmica das doenças mieloproliferativas, motivo pelo qual está em desuso. Actualmente, as opções terapêuticas mais aceites são o anagrelido e o α -IFN. O anagrelido inibe a fosfodiesterase cíclica e a fosfolipase A2 pelo que tem acção anti-agregante e trombocitopénica. Promove uma redução rápida do número de plaquetas e raramente está associado a efeitos colaterais. É desprezível o seu efeito carcinogénico e a possibilidade de administração oral permitem que seja uma opção válida em pediatria^(5, 6, 18, 19). O α -IFN promove o controlo da trombocitose em poucas semanas e os resultados com esta terapêutica são muito animadores, além da ausência de potencial leucémico^(5, 6, 20). O tratamento deve ser iniciado com 3.000.000 UI, por via subcutânea (sc), 3 vezes por semana e ajustada a dose, se necessário; o que se verificou neste caso. O seu custo elevado, a administração sc e os efeitos colaterais poderão eventualmente limitar o seu uso^(6, 7). O aparecimento de anticorpos neutralizantes, em 10 a 20% dos casos, pode vir a diminuir a sua eficácia⁽⁶⁾.

Em conclusão, a terapêutica mielosupressiva da TE permanece num estreito balanço entre a doença e as complicações/toxicidade da terapêutica. O tratamento anti-agregante está indicado nos doentes com sintomatologia, enquanto que nas crianças assintomáticas ainda é controverso⁽¹⁸⁾.

Bibliografia

1. Sutor AH. Thrombocytosis in Childhood. *Semin Thromb Hemostas* 1995; 21: 330-9.
2. Chan KW, Haikow Y, Wadsworth LD. Thrombocytosis in childhood: a survey of 94 patients. *Pediatrics* 1989; 84: 1064-7.
3. Yohannan MD, Higgy KE, Al-Mashhadani SA *et al.* Thrombocytosis: Etiologic analysis of 663 patients. *Clin Pediatr* 1994; 33: 340-3.
4. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML *et al.* Occurrence, etiology and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am Med* 1994; 96: 247-53.
5. Kutti J. The management of thrombocytosis. *Eur J Haematol* 1990; 44: 81-8.
6. Tefferi A, Murray-N S, Hoagland HC. Primary Thrombocythemia. *Seminars in Oncology* 1995; 22 (4): 334-40.
7. Yigal D, Alvin Z, Victor B. Essential Thrombocythemia in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21 (5): 356-63.
8. Vora AJ, Lilleyman JS. Secondary thrombocytosis. *Arch Dis Child* 1993; 63: 88-90.
9. Sacchi S, Vinci G, Gugliotta L *et al.* Diagnosis of essential thrombocythemia at platelet counts between 400-600 x 10⁹/L. *Haematologica* 2000; 85: 492-5.
10. Bauer J, Herrmann F. Interleukin-6 in clinical medicine. *Ann Hematol* 1991; 62: 203-10.
11. Utsumi K, Takai Y, Tada T *et al.* Enhanced production of IL-6 in tumor-bearing mice and determination of cells responsible for its augmented production. *J Immunol* 1990; 145: 397-403.
12. Chanet V, Tournilhac O, Dieu-Bellamy V *et al.* Isolated spleen agenesis: a rare cause of thrombocytosis mimicking essential thrombocythemia. *Haematologica* 2000; 85: 1211-3.
13. Randi ML, Stocco F, Rossi C *et al.* Thrombosis and hemorrhage in thrombocytosis: evaluation of a large cohort of patients (357 cases). *J Med* 1991; 22: 213-23.
14. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L *et al.* Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991; 67: 2926-30.
15. Vadher BD, Machin SJ, Patterson KG *et al.* Life-threatening thrombotic and haemorrhagic problems associated with silent myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 1993; 85: 213-6.
16. Tobelem G. Essential thrombocythemia. *Baillieres Clin Haematol* 1989; 2: 719-28.
17. Lackner H, Urban C, Beham-Schmid C *et al.* Treatment of children with anagrelide for thrombocythemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(5): 469-73.
18. Chintagumpala MM, Kennedy LL, Stenber CP. Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. *J pediatr* 1995; 127: 495-8.
19. Middelhoff G, Boll I. A long-term clinical trial of interferon alpha-therapy in essential thrombocythemia. *Ann Hematol* 1992; 64: 207-9.
20. Holcombe EG, Curt IC. Myeloproliferative diseases in children. In: Nathan and Oski's eds. *Hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Churchill Livingstone, 1999: 1300-21.