



Prevalencia de enfermedades asociadas a trombocitosis en niños

Octavio Martínez Betancur, MD; Humberto Rocha Arévalo, MD, Profesores Asistentes, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Hematología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Marcela Jurado; María Consuelo Morales, estudiantes de Bacteriología, X Semestre, Colegio Mayor de Cundinamarca.

SUMMARY

Objectives. Our primary purpose was to establish the prevalence of the diseases which could be associated with thrombocytosis in children. **Methods.** It is a transversal study in patients less than fifteen years old in children's hospital "Lorencita Villegas de Santos". Clinical files were selected and reviewed under convenience criteria: patients with platelet count higher than $450 \times 10^9/L$, if they had in addition a total leucocyte count and an erythrocyte sedimentation rate, and a diagnosis of an illness in which physicians based treatment. Patients with splenectomy were excluded. Descriptive and correlational statistics were applied. **Results.** Diseases associated with thrombocytosis were, in decreasing order of prevalence: infectious diseases (62.5%), malignant diseases (10.4%), most of them lymphoreticular and hematological origins, inflammatory diseases (5%), specifically bronchial asthma and allergic rhinitis. No differences were observed between groups of diseases and platelet count. Older mean age was found in patients with malignant diseases, following by infectious diseases; difference was statistically significant. No correlation was observed between platelet and white cell counts. A weak lineal positive correlation between platelet count and erythrocyte sedimentation rate was statistically significant. **Conclusions:** In children and infants (between 0 and 13 years of age) thrombocytosis was associated, in decreasing order of prevalence, with: infectious diseases, cancer of lymphoreticular and

hematological origins and inflammatory diseases, specially in those of allergic cause. Mean age of patients seems to be older in patients with malignant diseases compared with other groups studied. No difference was found in platelet count between the groups studied; therefore, reactive thrombocytosis is unable itself to suggest the underlying disease.

RESUMEN

Objetivo. El objetivo primario del estudio fue establecer la prevalencia de las entidades nosológicas que se asocian con trombocitosis en niños. **Métodos.** Estudio observacional analítico de tipo transversal, efectuado con pacientes del Hospital "Lorencita Villegas de Santos". Revisión de historias clínicas con criterio de selección por conveniencia, incluyendo pacientes menores de 15 años de edad, con trombocitosis mayor de $450 \times 10^9/L$, que además contaran con hemoleucograma y velocidad de sedimentación globular, con diagnóstico de enfermedad sobre la cual se hubieran tomado decisiones terapéuticas. Fueron excluidos pacientes esplenectomizados. Se empleó estadística descriptiva y de correlación. **Resultados.** En orden de prevalencia decreciente, las enfermedades asociadas con trombocitosis en niños fueron: enfermedades infecciosas (62.5%), cáncer (10.4%), en su mayoría linforeticular y hematopoyético y enfermedades inflamatorias (5%), específicamente asma bronquial y rinitis alérgica. No hubo diferencias entre los grupos de enfermedades respecto al recuento plaquetario. Se observó diferencia estadísticamente significativa con

respecto a la edad entre los grupos con enfermedades infecciosas y tumorales, con edad promedio mayor en pacientes con cáncer. No hubo correlación lineal entre los recuentos plaquetario y leucocitario. La correlación lineal positiva entre el recuento plaquetario y la VSG, aunque muy débil, tuvo significación estadística. **Conclusiones.** Los niños entre el período neonatal y los 13 años de edad, la presencia de trombocitosis se asocia, en orden de prevalencia decreciente, con enfermedades infecciosas, cáncer linforeticular y hematopoyético y enfermedades inflamatorias en su mayoría alérgicas. A su vez, el promedio de edad para pacientes con cáncer linforeticular y hematopoyético asociado a trombocitosis, parece ser mayor que para los otros grupos de enfermedades. El recuento plaquetario en una trombocitosis reactiva no permite determinar qué probable enfermedad subyace en un paciente pediátrico, puesto que no se encuentran diferencias entre los recuentos plaquetarios de procesos infecciosos, inflamatorios o tumorales.

INTRODUCCIÓN

La megacariopoyesis humana en la médula ósea es un fenómeno complejo, que tiene lugar a partir de la amplificación del muy escaso número de células progenitoras comprometidas con el linaje, y se completa mediante la endorreduplicación nuclear, con maduración, demarcación y fragmentación citoplasmática de los megacariocitos (1).

Históricamente se ha discutido el desarrollo del megacariocito en términos de reguladores que actúan tempranamente sobre células progenitoras y factores comprometidos en el desarrollo de las etapas de maduración final. Entre los primeros, se cuentan el factor estimulante de colonias megacariocíticas, la interleuquina (Ilq) 3 y el factor estimulante de células totipotenciales. A su vez, el desarrollo ulterior del crecimiento megacariocítico y la producción de plaquetas, son dependientes de citoquinas adicionales como Ilqs-6 y -11 y trombo-poyetina (2-7).

La producción plaquetaria involucra igualmente la interacción célula-célula entre progenitores megacariocíticos, megacariocitos maduros y células estromales de la médula ósea (8). Las células endoteliales de la médula ósea (CEMO), como parte del estroma medular, producen constitutivamente citoquinas tales como factores estimulantes de colonias de granulocitos-monocitos y de granulocitos e Ilq-6, citoquinas que mantienen la mielopoyesis y la megacariopoyesis por un mecanismo verdaderamente paracrino (9).

La Ilq-6 es un ejemplo de citoquina multifuncional que ejerce sus efectos sobre varios tejidos y células. Además de su función de maduración megacariocítica ya mencionada, tiene efecto sobre los linfocitos B induciendo producción de inmunoglobulinas; sobre linfocitos T induce producción de Ilq-2 y expresión de receptores de Ilq-2; induce proliferación y diferenciación de células T y diferenciación a linfocitos T citotóxicos. Su concentración sanguínea se ve aumentada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de múltiples injurias sistémicas, siendo causal de injuria microvascular,

vasodilatación y disfunción cardíaca (10, 11).

La Ilq-6 es uno de los mediadores endógenos de la respuesta de fase aguda, y sus niveles séricos se elevan durante infección e inflamación. Su síntesis por parte de monocitos, linfocitos T y células endoteliales (incluidas las CEMO), puede ser inducida por agentes infecciosos y otras citoquinas tales como Ilq-1 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa. Esto explica el papel patogénico de la Ilq-6 elevada en la trombocitosis reactiva frente a múltiples procesos localizados y sistémicos como trauma, infecciones, inflamación y cáncer (12).

La literatura médica informa que en niños con un bazo funcionalmente normal, la trombocitosis es usualmente secundaria a deficiencia de hierro, inflamación crónica, desórdenes hematológicos o enfermedad neoplásica. En nuestro medio no conocemos la verdadera prevalencia de dichas patologías. Por otra parte, la trombocitosis primaria (trombocitemia esencial) es una enfermedad de la vida adulta, extremadamente rara en niños (13-15).

El objetivo primario de este estudio fue establecer la prevalencia de las entidades nosológicas que se asocian con trombocitosis en niños; como objetivos secundarios, se tuvieron: (i) establecer en niños si existen diferencias de edades entre las enfermedades asociadas con trombocitosis; (ii) establecer si mediante un recuento plaquetario elevado puede diferenciarse entre grupos de enfermedades asociadas a trombocitosis; y (iii) establecer si existe correlación lineal entre el recuento plaquetario y otros marcadores inespecíficos de inflamación como el recuento leucocitario total y la velocidad de sedimentación glo-

bular, en enfermedades asociadas con trombocitosis, en niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional analítico de tipo transversal. A partir de los registros de laboratorio hematológico del Hospital Infantil "Lorencita Villegas de Santos" de Santa Fe de Bogotá, se seleccionaron las historias clínicas de pacientes menores de 15 años de edad que cursaran con trombocitosis al momento de la hospitalización. Para el ingreso al estudio, el paciente debía tener concomitantemente con el recuento plaquetario, un hemoleucograma con velocidad de sedimentación globular (VSG). La esplenectomía fue criterio de exclusión del estudio.

La trombocitosis fue definida como el recuento de plaquetas superior a $450 \times 10^9/L$ (13). El diagnóstico de la enfermedad que se consignó fue aquel sobre el cual se tomaron decisiones terapéuticas, médicas o quirúrgicas. Se categorizaron cuatro grupos de entidades nosológicas: enfermedad infecciosa bacteriana, enfermedad inflamatoria no infecciosa ni tumoral, cáncer, otros.

Métodos estadísticos. La descripción de variables continuas de distribución normal se realizó mediante promedios y desviaciones estándar; las variables continuas de distribución sesgada, se describieron mediante la mediana y los límites del rango intercuartil. La descripción de variables nominales y categóricas se efectuó mediante tablas de frecuencias, con porcentajes y frecuencias relativas.

La correlación entre dos variables continuas de distribución normal se efectuó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r).

La comparación de una variable entre más de dos grupos de diferentes tamaños, se realizó mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA de una vía), complementada mediante la prueba de Scheffe, satisfecha previamente la condición de homogeneidad de varianzas de los grupos mediante la prueba de Bartlett.

Para todas las pruebas, valores p de dos colas inferiores a 0.05 fueron estadísticamente significativos. Las pruebas fueron efectuadas utilizando el paquete comercial estadístico Stata versión 4.0 (16), a excepción de los cálculos de los intervalos de confianza. Se calcularon manualmente intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para los estadísticos inferenciales, mediante el método de Fleiss (17) para una proporción única, método de aproximación normal para el coeficiente de correlación de Pearson (18) y el método expuesto por Armitage y Berry (19) para valores de F.

Considerando un error alfa de 0.05, un error beta de 0.10 y asumiendo que 10% de la población pediátrica sana puede cursar con trombocitosis, además de que 40% de las enfermedades de la infancia del tipo aquí estudiado puede cursar con trombocitosis, se estima que el tamaño de muestra obtenido (n = 96), permitió lograr el poder deseado (1 - Beta).

RESULTADOS

Desde enero de 1991 hasta octubre de 1997, se incluyeron un total de 96 casos con trombocitosis, con edades comprendidas entre el período neonatal y una máxima de 156 meses. La mediana para la edad fue de 12 meses con un rango intercuartil cuyos límites inferior y superior fueron tres y 48 meses, respec-

tivamente. El porcentaje de frecuencia de casos en hombres fue de 57% (55/96) y para mujeres de 41%, con una relación hombre: mujer de 1.3:1. En la tabla 1 se describen los estadísticos de resumen de los recuentos de plaquetas y de leucocitos, de valores de hemoglobina, hematocrito y VSG encontrados, para el total de casos.

Las enfermedades más prevalentes fueron las infecciosas (65.2%; IC 95%, 54% a 74.6%), entre las cuales, las del tracto respiratorio inferior (neumonía y bronconeumonía) ocupa-

ron el primer lugar de prevalencia, con 25 casos del total del grupo estudiado, seguidas por infección del tracto respiratorio superior (nueve casos) y la enfermedad diarreica de naturaleza infecciosa (ocho casos). Tabla 2.

Los tumores malignos fueron el segundo grupo de enfermedades en cuanto a prevalencia (10.4%; IC 95%, 5.3% a 18.7%), siendo las malignidades linforreticulares y hematopoyéticas las más frecuentes (Tabla 3). Los procesos inflama-

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio hematológico en niños con trombocitosis.

Laboratorio	Media	Desviación Estándar
Recuento de plaquetas (10 ⁹ /L)	629.1	134.5
Recuento Leucocitario (10 ⁹ /L)	12.3	6.8
Hemoglobina (g/L)	110	21
Hematocrito	0.34	0.06
VSG (mm/ hora)	29	18

Tabla 2. Prevalencia de enfermedades infecciosas asociadas a trombocitosis en niños (N = 96).

Enfermedades Infecciosas N = 60 (65.2%)	Frecuencia (f)	Porcentaje (f/n * 100)
Bronconeumonía	13	21.6%
Neumonía	12	20.0%
Síndrome traqueal	9	15.0%
Enfermedad diarreica	8	13.3%
Artritis séptica	4	6.6%
Infección urinaria	4	6.6%
Sepsis neonatal	4	6.6%
Apendicitis	3	5.0%
Choque séptico	2	3.3%
Meningitis bacteriana	1	1.6%
Total	60	100%

Tabla 3. Prevalencia de tumores malignos asociados con trombocitosis en niños (N = 96).

Enfermedad Maligna n=10 (10.4%)	Frecuencia (f)	Porcentaje (f/n * 100)
Linfoproliferativa y Hematológica	6	60 %
Hepatoblastoma	1	10 %
Meduloblastoma	1	10 %
Retinoblastoma	1	10 %
Tumor de Wilms	1	10 %
Total	10	100 %

torios de naturaleza no infecciosa, ocuparon el tercer lugar de prevalencia con cinco casos (5.2%; IC 95%, 1.9% a 12.2%), tres casos de crisis asmática y dos casos de rinitis alérgica.

Los casos restantes estuvieron representados por patologías disímiles, incluidos el trauma craneoencefálico, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, crisis convulsivas, comunicación interventricular, estenosis valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, sin una frecuencia significativa de estudio. Es de anotar que sólo se presentaron dos casos de anemia por deficiencia de hierro.

No hubo correlación lineal significativa entre los recuentos plaquetario y leucocitario ($r = 0.10$; IC 95%, - 0.1 a 0.29; $F=1.14$, $p = 0.28$). La correlación lineal positiva entre el recuento plaquetario y la VSG, aunque muy baja, tuvo significación estadística ($r = 0.22$; IC 95%, 0.06 a 0.43; $F = 5.6$, $p = 0.02$).

El ANOVA de una vía no mostró diferencia entre los grupos de enfermedades respecto al recuento plaquetario ($F = 0.06$; IC 95% 0 a 0.84; $p = 0.97$). Se analizó la edad en los diferentes grupos, encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($F = 2.89$; IC 95% 0.9 a 40; $p = 0.03$), con la mayor diferencia observada entre los grupos

de enfermedades infecciosas y el grupo tumoral, según la prueba de Scheffe utilizada. Para el grupo con enfermedades infecciosas, la edad promedio fue 23 meses, mientras que para el grupo con enfermedades tumorales fue de 57 meses.

DISCUSIÓN

De los hallazgos obtenidos en este estudio, se establece que en los niños entre el período neonatal y los 13 años de edad, la presencia de trombocitosis se asocia, en orden de prevalencia decreciente, con enfermedades infecciosas, cáncer linforreticular y hematopoyético y enfermedades inflamatorias en su mayoría alérgicas. A su vez, el promedio de edad para pacientes con cáncer linforreticular y hematopoyético asociado a trombocitosis, parece ser mayor que para los otros grupos de enfermedades.

Ante una trombocitosis reactiva, según nuestros resultados, no es posible determinar qué probable enfermedad cursa en un paciente pediátrico, puesto que no se encontraron diferencias entre los recuentos plaquetarios de procesos infecciosos, inflamatorios y tumorales. En el 25% de casos de trombocitosis reactiva, independientemente de la enfermedad de base asociada, se encontraron niveles de plaquetas mayores a $600 \times 10^9/L$. Estos hallazgos van en contra de los informes de

la literatura que hablan de puntos de corte del recuento de plaquetas para estimar probables asociaciones de trombocitosis con tumor maligno (13, 20).

Es importante empezar a ver la plaqueta no solamente como el elemento sanguíneo que participa en el proceso de formación del primer tapón hemostático mediante su interacción con los endotelios vasculares, sino también como un componente de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección, inflamación y al cáncer. El no encontrar fuerte correlación entre la VSG y el recuento leucocitario con el recuento plaquetario, puede sugerir la existencia de asas de inflamación amplificadas a través de $IL-6$ como puente de unión entre trombocitosis reactiva y respuesta inflamatoria sistémica (12, 21, 22) y alternativamente, del efecto sumatorio o aislado de altos niveles de trombopoyetina secretados por el microambiente medular (23).

El conocimiento de la prevalencia de las enfermedades asociadas a trombocitosis, permite orientar el diagnóstico de pacientes pediátricos que se presenten con dicha alteración hematológica. La mayor limitación del estudio, consecuencia del propio diseño, es no poder establecer inferencias causales directas entre las entidades nosológicas estudiadas y trombocitosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Gewirtz AM.** Megakaryocytopoiesis: The State of the Art. *Thromb Haemost* 1995; 74: 204-209.
2. **Kaushansky K.** Thrombopoietin: The Primary Regulator of Platelet Production. *Blood* 1995; 86: 419-431.
3. **Kaushansky K.** Thrombopoietin: The Primary Regulator of Megakaryocyte and Platelet Production. *Thromb Haemost* 1995; 74: 521- 525.
4. **Debili N, Wendling F, Katz A, et al.** The Mpl-Ligand or Thrombopoietin or Megakaryocyte Growth and Differentiative Factor Has Both Direct Proliferative and Differentiative Activities on Human Megakaryocyte Progenitors. *Blood* 1995; 86: 2516-2525.
5. **Broudy Vc, Lin Nl, Fox N, et al.** Thrombopoietin Stimulates Colony-Forming Unit-Megakaryocyte Proliferation and Megakaryocyte Maturation Independently of Cytokines That Signal Through the $pg\ 130$ Receptor Subunit. *Blood* 1996; 88: 2026-2032.
6. **Kobayashi M, Laver JH, Kato T, Miyazaki H, Ogawa M.** Thrombopoietin Supports Proliferation of Human Primitive Hematopoietic Cells in Synergy With Steel Factor and/or Interleukin-3. *Blood* 1996; 88: 429-436.

7. **Young JC, Bruno E, Luens KM, et al.** Thrombopoietin Stimulates Megakaryocytopoiesis, Myelopoiesis, and Expansion of CD34+ Progenitor Cells From Single CD34+Thy-1+Lin-. 1995; Primitive Progenitor Cells. *Blood* 1996; 88: 1619-1631.
8. **Banu N, Wang JF, Deng B, Groopman JE, Avraham H.** Modulation of Megakaryocytopoiesis by Thrombopoietin: The c-Mpl Ligand. *Blood* 1995; 86: 1331-1338.
9. **Raffi S, Shapiro F, Pettengell, et al.** Human Bone Marrow Microvascular Endothelial Cells Support Long-Term Proliferation and Differentiation of Myeloid and Megakaryocytic Progenitors. *Blood* 1995; 86: 3353-3363.
10. **Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T.** Interleukin-6 Family of Cytokines and pg130. *Blood* 1995; 86: 1243-1254.
11. **Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL.** Patterns of Cytokine Evolution (Tumor Necrosis Factor- (and Interleukin-6) After Septic Shock, Hemorrhagic Shock, and Severe Trauma. *Crit Care Med* 1997; 25: 1813-1819.
12. **Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzmann JA, Greipp PR.** Plasma Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels in Reactive Versus Clonal Thrombocytosis. *Am J Med* 1994; 97: 374-378.
13. **Stuart MJ, Kelton JG.** The Platelet: Quantitative and Qualitative Abnormalities. In: Nathan DG, Oski FA. Hematology of Infancy and Childhood. Third Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1987: 1343-1428.
14. **Mitus AJ, Schafer A.** Thrombocytosis and Thrombocythemia. *Hematol/Oncology Clinics N Am* 1990; 4: 157-178.
15. **Buss DH, Cashell AW, O'Connor MI, Richards II F.** Occurrence, Etiology, and Clinical Significance of Extreme Thrombocytosis: A Study of 280 Cases. *Am J Med* 1994; 96: 247-253.
16. **Intercooled Stata 4.0 for Windows.** Stata Corporation. College Station. U.S.A.
17. **Fleiss JL.** Statistical Methods for Rates and Proportions. Second Edition. John-Wiley & Sons, Inc. N.Y. 1981: 13-15.
18. **Altman DG, Gardner MJ.** Calculating Confidence Intervals for Regression and Correlation. In: Gardner. MJ, Altman DG. Statistics With Confidence. Confidence Intervals and Statistical Guidelines. *British Medical Journal London* 1989; 34-49.
19. **Armitage P, Berry G.** Statistical Methods in Medical Research. Blackwell Science Ltd. Oxford 1994: 115-118.
20. Case Record of The Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1988; 318: 691-698.
21. **Kelso A.** ζ Th1 and Th2 Subsets: Paradigms Lost? *Immunology Today* 16: 374-379.
22. **Abbas AK, Murphy KM, Sher A.** Functional Diversity of Helper T Lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793.
23. **McCarty JM.** Regulation of Plasma Thrombopoietin (TPO) in Reactive Thrombocytosis. *Blood* 1997; 90 (Suppl-1): 141 a, Abstract # 621.