



Caso Clínico

Trombocitemia esencial en un joven: una enfermedad hematológica poco frecuente

Essential thrombocythemia in a young man: a rare hematological disease

Manuel Ruiz Artero¹, Inmaculada Ruiz Artero², Azahara Jordano Montilla¹, Carmen García Rabaneda¹, Félix Gascón Luna¹

¹Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco, Córdoba. ²Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Recibido: 20/04/2023
Aceptado: 20/06/2023

Correspondencia: Manuel Ruiz Artero. Hospital Valle de los Pedroches. C/ Juan del Rey Calero, s/n. 14400 Pozoblanco, Córdoba
e-mail: manoloruizartero@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 16 años que realiza deporte de alto rendimiento. Acude a la consulta de medicina interna por presentar cefalea de tipo migrañoso que cede tras la administración de AINE. Refiere que le ocurre con bastante frecuencia (2-3 veces a la semana) y que empeora con esfuerzos físicos. No tiene antecedente familiares de interés. Se realiza analítica rutinaria. En la tabla I pueden verse los resultados de las pruebas de laboratorios.

Se realiza frotis de sangre periférica en el que se informó de: fórmula leucocitaria comprobada; no se observan blastos ni rasgos displásicos. Serie roja con hipocromía y anisocitosis. Se confirma la trombocitosis.

Debido a la trombocitosis severa y a la hiperpotasemia se deriva a hematología para continuar con el estudio. Se le extrae una nueva muestra de sangre en la que los resultados más destacados son:

- **Hemograma:** leucocitos, $14,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ (neutrófilos, $9,78 \times 10^3/\mu\text{l}$); hemoglobina, 9,8 mg/dl; volumen corpuscular medio, 67 fl, y plaquetas, $2\,527\,000/\text{mm}^3$.
- **Bioquímica:** creatinina, 1,06 mg/dl; bilirrubina total, 0,7 mg/dl; potasio, 4,6 mEq/L; lactato deshidrogenasa, 315 U/L; troponina I, 453,4 ng/L (VR: VPN 99 % < 3, VPP 75 % > 120)
- **Gasometría venosa:** potasio, 4,8 mmol/L.
- **Genética molecular:** gen *JAK2*, mutación p.Val-617Phe negativa.

Se confirma trombocitosis reactiva secundaria a déficit de hierro, anemia ferropénica y se descarta hiperpotasemia.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00185

Ruiz Artero M, Ruiz Artero I, Jordano Montilla A, García Rabaneda C, Gascón Luna F. Trombocitemia esencial en un joven: una enfermedad hematológica poco frecuente. Rev Med Lab 2024;5(1):30-33

Tabla I.

Hemograma	Resultado	Valores de referencia
Leucocitos, $\times 10^3/\mu\text{l}$	11,39	4,00 – 12,00
Hematíes, $\times 10^6/\mu\text{l}$	5,39	4,20 – 6,10
Hemoglobina, g/dL	9,8	13,00 – 18,00
Hematocrito, %	34,2	42,00 – 52,00
Volumen corpuscular medio, fL	63,4	80,00 – 99,00
Hemoglobina corpuscular media, pg	18,2	26,00 – 34,00
Concentración de hemoglobina corpuscular media, g/dL	28,8	31,00 – 35,00
Dispersión de hematíes, %	19,0	11,5 – 14,5
Dispersión de hemoglobina, g/dL	4,0	2,2 – 3,2
Plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{l}$	2104	130 – 450
Volumen plaquetar medio, fL	10,4	7,2 – 11,1
Dispersión de plaquetas, %	53,7	25,0 – 65,0
Neutrófilos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{l}$	6,26	1,90 – 8,00
Linfocitos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{l}$	3,60	0,9 – 5,20
Monocitos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{l}$	1,09	0,16 – 1,00
Eosinófilos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{l}$	0,21	< 0,80
Basófilos (recuento) $\times 10^3/\mu\text{l}$	0,09	< 0,20
Células LUC (recuento) $\times 10^3/\mu\text{l}$	0,14	< 0,40
Neutrófilos (porcentaje), %	55,00	40,00 – 74,00
Linfocitos (porcentaje), %	31,60	19,00 – 48,00
Monocitos (porcentaje), %	9,60	3,40 – 9,00
Eosinófilos (porcentaje), %	1,80	< 7,00
Basófilos (porcentaje), %	0,80	< 1,50
Células LUC (porcentaje), %	1,20	< 4,00
Bioquímica	Resultado	Valores de referencia
Glucosa, mg/dL	83	74 – 106
Creatinina, mg/dL	1,06	0,70 – 1,30
Proteínas totales, g/dL	7,5	5,7 – 8,2
Urea, mg/dL	49	19 – 50
Bilirrubina total, mg/dL	0,60	03 – 1,20
Lactato deshidrogenasa, U/L	418	120 – 246
Gamma glutamiltransferasa, U/L	21	5 – 73

(Continúa en bloque siguiente)

Tabla I (cont.).

Bioquímica	Resultado	Valores de referencia
Aspartato transaminasa, U/L	22	5 – 34
Alanina transaminasa, U/L	11	10 – 49
Fosfatasas alcalina, U/L	136	46 – 116
Sodio, mEq/L	135	132 – 146
Potasio, mEq/L	6,5	3,5 – 5,5
Calcio, mg/dL	11,0	8,7 – 10,4
Calcio corregido, mg/dL	10,9	8,7 – 10,4
Hierro, $\mu\text{g/dL}$	18	65 – 175
Ferritina, ng/mL	6,3	20,0 – 250,0
Transferrina, mg/dL	366	215 – 365
Tirotrópina, $\mu\text{UI/mL}$	1,379	0,550 – 4,780
Vitamina B12, mg/mL	474	211 – 911
Ácido fólico, ng/mL	6,3	5,4 – 19,9

semia; es una pseudohiperpotasemia por trombocitosis. Se inicia tratamiento con hierro vía oral en ayunas todos los días para la ferropenia y se aconseja realizar un control de hemograma y ferropenia pasada una semana.

Acude a revisión, en la que el paciente refiere una mejoría clínica y también existe una mejoría analítica, pero continúa con la trombocitosis y la hiperpotasemia. Los resultados más relevantes fueron:

- **Hemograma:** Leucocitos $11,90 \times 10^3/\mu\text{l}$; hemoglobina, 13,1 mg/dl, volumen corpuscular medio, 73,6 fL, y plaquetas, $2417 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- **Bioquímica:** lactato deshidrogenasa, 362 U/L; potasio, 6,6 mEq/L, y ferritina, 24 ng/mL.

Al continuar con la trombocitosis se le solicita el estudio del reordenamiento BCR/ABL y del gen CALR. Los resultados de dicho estudio genético fueron: reordenamiento BCR/ABL, negativo; gen CALR, positivo.

Al salir el gen de la calreticulina positivo se decide realizar una punción de médula ósea para biopsia y aspirado en la que los resultados fueron:

- **Mielograma:** aspirado medular hipocelular con aumento de megacariocitos de tamaño gigante y núcleo hiperlobulado.
- **Biopsia de médula ósea:** hallazgos histológicos compatibles con neoplasia mieloproliferativa crónica tipo trombocitemia esencial. Fibrosis reticulínica de grado 1.
- **Cariotipo de médula ósea:** fórmula cromosómica normal, 46XY.

Ante todos estos hallazgos, de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por la OMS, se diagnostica al paciente de síndrome mieloproliferativo crónico de tipo trombocitemia esencial.

DISCUSIÓN

La trombocitemia esencial es una enfermedad rara en personas de edad avanzada, con una incidencia de 2/100 000 por año, pero es más infrecuente aun en niños y jóvenes, con una incidencia de 1/10 000 000 por año (1).

La trombocitemia esencial es una de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Se produce como un defecto clonal de las células precursoras, que promueven una proliferación mieloide descontrolada (2). La trombocitemia esencial se caracteriza por un recuento elevado de plaquetas. Este hallazgo también se encuentra en otros tipos de síndromes mieloproliferativos crónicos, como en la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica o la mielofibrosis (3). Los criterios diagnósticos para la trombocitemia esencial han sido tradicionalmente criterios hematológicos y con el paso del tiempo han ido introduciéndose otros criterios, como histológicos o moleculares. En 2016, la OMS estableció los criterios diagnósticos de la trombocitemia esencial (4,5). Para el diagnóstico de la trombocitemia esencial se tienen que cumplir los 4 criterios principales (6), como ocurre en este caso:

1. Recuento de plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$.
2. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación, principalmente del linaje de megacariocitos, con mayor número de megacariocitos maduros agrandados con núcleos hiperlobulados. Sin aumento significativo o desviación a la izquierda en la granulopoyesis o eritropoyesis de los neutrófilos y muy rara vez un aumento menor (grado 1) en las fibras de reticulina.
3. No cumple con los criterios de la OMS para BCR ABL1+, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides.
4. Presencia de mutación en *JAK2*, *CALR* o *MPL*.

O los tres primeros principales y el criterio menor:

1. Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.

La comprensión de la fisiopatología de las neoplasias mieloproliferativas crónicas ha mejorado desde que se descubrieron las anomalías moleculares de estas enfermedades: con el hallazgo en 2005 de la mutación de *Janus kinase 2 (JAK2-V617F)* (7); más tarde, en 2006, con el de la mutación del oncogén *MPL* en la posición 515 (4), y por último, en 2013, con el de la mutación del gen de la careticulina (*CALR*) (8) se ha mejorado el diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. Estas mutaciones, que impulsan la activación de la vía *JAK2* y la proliferación descontrolada de distintas células mieloides, suelen ser excluyentes entre sí (9).

En adultos que están diagnosticados de trombocitemia esencial se detectan mutaciones en *JAK2-V617F* en un 55 %, mutaciones en el gen *CALR* en alrededor del 15-24 % y mutaciones en *MPL* en un 4 % de los casos, mientras que existe cerca de un 20 % que no tienen ninguna mutación en dichos genes (a estos se les denomina triple negativo) (4). Pero se ha observado que

en niños y jóvenes diagnosticados de trombocitemia esencial la incidencia de estas mutaciones es menor.

En niños y jóvenes las complicaciones de la trombocitemia esencial parecen ser más benignas que en adultos. Estos pueden permanecer asintomáticos durante un largo periodo de tiempo y otros tienen diferentes síntomas, como dolor de cabeza, dolor abdominal, hemorragias menores o epistaxis. La supervivencia de esta enfermedad se estima en más de 30 años para aquellos pacientes menores de 60 años.

En pacientes adultos la principal complicación de la trombocitemia esencial es la trombosis, por lo que el objetivo terapéutico es prevenir dicha trombosis vascular (6). El riesgo de trombosis se estratifica en 4 categorías (muy bajo, bajo, intermedio y alto), según un sistema de puntuación en el que se valoran los antecedentes de trombosis, la edad, la presencia de una mutación en *JAK2 V617F* y la asociación con otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, tabaquismo o diabetes). Los pacientes que tienen la mutación en *CALR* parece que tienen menor riesgo trombótico si se comparan con los pacientes con mutación *JAK2 V617F* (10).

En el caso expuesto, lo primero que se hizo fue excluir que el motivo de la trombocitosis fuera reactivo, ya que es mucho más frecuente que la trombocitemia esencial. Las principales causas de trombocitosis reactivas son infecciones agudas y crónicas, medicamentos, traumatismos, neoplasias o alteraciones hematológicas, como déficit de hierro, hemorragia aguda o anemia hemolítica. Cuando se descartó que fuera una trombocitosis reactiva, se realizaron las pruebas moleculares y se llegó al diagnóstico de trombocitemia esencial. En la actualidad el paciente sigue con el tratamiento y en seguimiento por el servicio de hematología.

PUNTOS A RECORDAR

- Para el diagnóstico diferencial de trombocitosis hay que tener en cuenta las múltiples causas que pueden producir un incremento en el recuento de plaquetas.
- Debe descartarse que la trombocitosis sea reactiva a causa de una infección, una anemia ferropénica, un traumatismo, etc.
- También es importante descartar las posibles causas de pseudohiperpotasemia, como pueden ser la hemólisis de la muestra, leucocitosis o trombocitosis.
- La entrevista cuidadosa y el seguimiento a largo plazo son de gran importancia para poder diagnosticar la trombocitemia esencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fu R, Zhang L, Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2013;163(3):295-302. DOI: 10.1111/bjh.12530

2. Fialkow PJ, Faguet GB, Jacobson RJ, Vaidya K, Murphy S. Evidence That Essential Thrombocythemia is a Clonal Disorder with Origin in a Multipotent Stem Cell. *Blood* 1981;58(5):916-9. DOI: 10.1182/blood.V58.5.916.916
3. Spivak JL. Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2017;376(22):2168-81. DOI: 10.1056/NEJMra1406186
4. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95(12):1599-613. DOI: 10.1002/ajh.26008
5. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018;8(2):1-11. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y
6. Putti MC, Bertozzi I, Randi ML. Essential Thrombocythemia in Children and Adolescents. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):6147. DOI: 10.3390/cancers13236147
7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779-90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113
8. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369(25):2391-405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542
9. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, Gangat N, Belachew AA, Lasho TL, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol* 2014;89(8):E121-4. DOI: 10.1002/ajh.23743
10. Finazzi MC, Carobbio A, Cervantes F, Isola IM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. CALR mutation, MPL mutation and triple negativity identify patients with the lowest vascular risk in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2015;29(5):1209-10. DOI: 10.1038/leu.2014.343