

# Trombocitopenia congénita amegacariocítica en un niño de 12 años sin pancitopenia acompañante: análisis molecular

M. Bastida Eizaguirre<sup>a</sup>, A. Pereda Vicandi<sup>b</sup> e I. Pujana Zaldegui<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Pediatría y <sup>b</sup>Hematología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. España.

La trombocitopenia congénita amegacariocítica es una rara enfermedad caracterizada por una trombocitopenia aislada, que tiene su origen en una deficiente megacariocitopoyesis desde el nacimiento, con disminución o ausencia de la presencia de megacariocitos en médula ósea. Mutaciones en el gen *MPL*, receptor para la trombopoyetina, son la causa molecular de la trombocitopenia congénita amegacariocítica, y dan origen al desarrollo de una pancitopenia en los primeros años de la vida. Se presenta un caso de trombocitopenia congénita amegacariocítica que no ha mostrado signos de pancitopenia a la edad de 12 años. No se hallaron mutaciones en el gen *MPL*.

## Palabras clave:

*Trombocitopenia congénita amegacariocítica. Pancitopenia. Trombopoyetina. MPL.*

## CONGENITAL AMEGAKARYOCYTIC THROMBOCYTOPENIA IN A 12 YEAR OLD BOY WITH NO SIGNS OF PANCYTOPENIA: MOLECULAR ANALYSIS

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia is an uncommon disorder characterized by an isolated thrombocytopenia due to ineffective megakaryocytopoiesis at birth and the almost complete absence of megakaryocytes in the bone marrow. Mutations in the gene for the thrombopoietin receptor *MPL* were defined as the molecular cause in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia patients, developing into a pancytopenia during the first years of life. A case of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with no signs of pancytopenia at the age of 12 years is presented. Mutations were not found in the *MPL* gene.

## Key words:

*Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Pancytopenia. Thrombopoietin. MPL.*

## INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia congénita amegacariocítica es un raro síndrome de fallo medular hereditario presente al nacer, caracterizado por una trombocitopenia aislada debida a una megacariocitopoyesis defectuosa. En recientes revisiones de esta enfermedad se recogen aproximadamente 50 casos publicados<sup>1,2</sup>.

La causa molecular de la trombocitopenia congénita amegacariocítica son mutaciones en el gen receptor *C-MPL* para la trombopoyetina<sup>3,4</sup>, que es el más importante factor para la regulación de la megacariopoyesis y la trombopoyesis. La enfermedad evoluciona, en la mayoría de los casos, hacia una pancitopenia que se pone en evidencia a lo largo de los primeros años de la vida, lo que sugiere que la trombopoyetina desempeña también un papel como factor hematopoyético<sup>5</sup>.

La ausencia o disminución de megacariocitos en médula ósea se traduce en una trombocitopenia de grado variable desde los pocos meses de vida, que clínicamente da lugar a fenómenos hemorrágicos secundarios y cuya importancia se halla en relación con la cifra absoluta de plaquetas en sangre periférica. Diferentes mutaciones en el gen *C-MPL* receptor para la trombopoyetina ocasionan una pérdida completa de su función con persistente e importante reducción en los recuentos de plaquetas y rápida progresión hacia la pancitopenia, aunque también son posibles mutaciones que eliminen incompletamente la expresión/función del gen, lo que permite una actividad residual del receptor para la trombopoyetina con incrementos de plaquetas por encima de las 50.000<sup>6</sup>.

Se presenta un caso de trombocitopenia congénita amegacariocítica en un paciente de 12 años, sin desarrollo de pancitopenia en este período, sin haber detectado

**Correspondencia:** Dr. M. Bastida Eizaguirre.  
Servicio de Pediatría. Hospital Santiago Apóstol.  
Olaguibel, 29. 1004 Vitoria. España.  
Correo electrónico: mbastida@hsan.osakidetza.net

Recibido en octubre de 2006.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

en los análisis moleculares practicados mutaciones en el gen *C-MPL*.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niño de 12 años natural del Magreb que refiere una historia de cuadros hemorrágicos de repetición, fundamentalmente en forma de equimosis y hematomas múltiples repartidos por toda la superficie corporal, acompañados de ocasionales epístaxis y lesiones hemorrágicas en la mucosa bucal. El inicio de su cuadro clínico tuvo lugar a la edad de 17 meses. A lo largo de sus 12 años de vida se le ha practicado análisis de sangre en 14 ocasiones, con una cifra de plaquetas máxima de  $91 \times 10^9/l$  y una mínima de  $16 \times 10^9/l$ ; la cifra media fue de  $50 \times 10^9/l$ . Fue estudiado en su país de origen a la edad de 5 años; se le practicó aspirado de médula ósea en dos ocasiones con intervalo de 2 meses, en ambos se comprobaron medulogramas megacariocitos raros o ausentes, con normalidad de las otras series.

*Antecedentes personales:* embarazo y parto normales en medio hospitalario. No presentó ictericia neonatal. Con motivo de su circuncisión, presentó hemorragia incoercible.

*Antecedentes familiares:* no se obtienen casos similares en la familia. Ausencia de consanguinidad en los padres. Una hermana falleció los 5 meses de edad por causa indeterminada.

*Exploración clínica:* se aprecian lesiones equimóticas en distintas fases evolutivas repartidas por toda la superficie corporal, con predominio en extremidades inferiores, y ocasionales lesiones cicatriciales con atrofia dérmica, último estadio evolutivo de estas lesiones. Pequeñas hemorragias submucosas bucales. El resto de exploración no presenta particularidades.

*Análisis de sangre:* hematíes  $4,72 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina 134 g/l, VH 0,393/l, leucocitos  $4,4 \times 10^9/l$  (47% neutrófilos, 44% linfocitos, 6% monocitos, 2% eosinófilos, 1% basófilos), plaquetas  $44 \times 10^9/l$ . Valoración de anticuerpos antiplaquetas (IgG, IgM) fijados a la membrana plaquetar (test directo) en sangre periférica por citometría de flujo: no se detectan.

*Estudio de fragilidad cromosómica para detección de anemia de Fanconi:* no se detectan roturas cromosómicas.

*Radiología de ambos antebrazos:* sin anomalías en cúbico y radio.

*Biopsia de la médula ósea:* Las series roja y blanca se hallan en localización y cantidad adecuada sin identificarse parada madurativa. Los megacariocitos se encuentran cuantitativamente disminuidos, presentan un tamaño menor de lo habitual y muestran exclusivamente uno o dos núcleos y con escaso citoplasma. No se identifican granulomas, infiltración neoplásica ni otras alteraciones.

*Análisis citogenético:* se estudia los exones 3 y 10 del gen receptor de la trombopoyetina (*C-MPL*) principal-

mente afectados (unidad de Medicina Molecular-Función Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela). No hallan mutaciones, por lo que se completa el estudio del gen (Pediatric Hematology and Oncology, Medical School, Hannover, Alemania), sin detectarse mutaciones.

*Evolutivamente,* el paciente mantiene recuentos habituales plaquetarios en torno a  $40 \times 10^9/50 \times 10^9/l$ , pero con transitorios aumentos hasta  $80 \times 10^9/90 \times 10^9/l$  a lo largo de toda la enfermedad. La sintomatología se circunscribe en esta situación, a la aparición aparentemente espontánea de hematomas más o menos extensos, repartidos por toda la superficie corporal, con algunas pequeñas hemorragias mucosas o submucosas bucales. Más ocasionalmente desarrolla hemartrosis, que afecta generalmente a las rodillas. Coincidiendo con picos febriles debidos a procesos infecciosos de tipo vírico, presenta descensos en el número de plaquetas con cifras absolutas en torno  $20 \times 10^9/30 \times 10^9/l$ , y fenómenos hemorrágicos acompañantes, generalmente en forma de epístaxis. El recuento de plaquetas asciende a sus cifras habituales en la convalecencia de dichos procesos infecciosos. El paciente no ha presentado cuadros hemorrágicos importantes ni ha precisado transfusiones. Se mantiene bajo vigilancia periódica clínica y analítica, y se efectúan controles frecuentes de sus cifras de plaquetas cuando presenta procesos infecciosos febriles. En la actualidad, mantiene un régimen de vida prácticamente normal, acude al colegio, aunque evita la práctica deportes que impliquen riesgo de traumatismos. Se mantiene, por lo general, en seguimiento en régimen ambulatorio, y se reserva la hospitalización para los eventuales descensos importantes en sus cifras de plaquetas.

### DISCUSIÓN

Se ha propuesto clasificar las trombocitopenias congénitas amegacariocíticas en dos subgrupos con arreglo al curso clínico de la enfermedad. El primer subgrupo, trombocitopenia congénita amegacariocítica I, está formado por los pacientes de curso más grave con cifras persistentemente muy bajas en los recuentos de plaquetas, siempre inferiores a  $50 \times 10^9/l$ , y temprana evolución hacia la pancitopenia. El segundo subgrupo, trombocitopenia congénita amegacariocítica II, se caracteriza por transitorios incrementos de plaquetas en el primer año de la vida, con desarrollo tardío de pancitopenia o ausencia del mismo<sup>7</sup>. Por tanto, con arreglo a esta propuesta, el presente caso clínico se incluye en el subgrupo II. Aunque esta enfermedad puede acompañarse de malformaciones congénitas cardíacas, oculares, y cerebrales, lo más habitual es que se presente como una trombocitopenia aislada sin otros problemas asociados. Se han descrito en neonatos otros síndromes que, además de trombocitopenia, se acompañan de malformaciones físicas, como es el caso de la trombocitopenia con ausencia de

radio, cuya evolución suele ser favorable, la trombocitopenia con radio-ulnar sinostosis, y la anemia de Fanconi<sup>8,9</sup>, enfermedades que no se corresponden en sentido estricto con el diagnóstico de trombocitopenia congénita amegacariocítica, ni conllevan mutaciones en el gen *C-MPL* receptor para la trombopoyetina.

Cuando la trombocitopenia tiene lugar en edad juvenil, debe considerarse el diagnóstico de trombocitopenia juvenil cíclica amegacariocítica. Estos pacientes sufren trombocitopenia con una periodicidad fija de 25 días, en contraste con los pacientes afectados de trombocitopenia congénita amegacariocítica, que mantienen permanentes cifras bajas de plaquetas, por lo que es posible que se acentúe su trombocitopenia en el curso de procesos infecciosos habitualmente víricos<sup>10</sup>.

En general, los síndromes de fallo medular en niños son raros y tienen una base genética en la mayoría de los pacientes. Entre estos síndromes cabe señalar la anemia de Fanconi, en la que se han hallado mutaciones en 11 genes responsables; el síndrome de Shwachman-Diamond, en el que se han hallado mutaciones en el gen *SBDS* en al menos el 90% de los pacientes; la anemia de Diamond-Blackfan, con mutaciones en el gen *RSP 19* en el 20-25% de los pacientes; la disqueratosis congénita, con mutaciones identificadas en los genes *DCK 1*, *TERT* y *TRTC*, y las neutropenias congénitas graves, en las que se han hallado mutaciones *ELA 2* en el 60-80% de los pacientes<sup>11,12</sup>.

En la serie más amplia publicada correspondiente a 23 pacientes afectados de trombocitopenia congénita amegacariocítica tipo I y II se hallaron mutaciones en todos ellos en el gen *C-MPL* en los exones 2, 3, 4, 5, 8 y en los intrones 1 y 2<sup>6</sup>. Nuevas mutaciones originales en los exones 4 y 11 del gen *C-MPL* se han señalado en recientes publicaciones<sup>13,14</sup>. Es factible que nuevas mutaciones se vayan conociendo en un futuro, sin embargo no ha sido posible detectar ninguna mutación en el presente paciente. En general, se considera que el tipo de mutación condiciona el curso de la enfermedad según dé lugar a una pérdida completa o parcial del receptor de la trombopoyetina, lo que se corresponde clínicamente a los subgrupos I y II. En un análisis clínico retrospectivo de 20 pacientes afectados de trombocitopenia congénita amegacariocítica, 14 desarrollaron pancitopenia grave durante la enfermedad, en un período variable de 6 a 82 meses. Los pacientes afectados de trombocitopenia congénita amegacariocítica I desarrollaron pancitopenia con más frecuencia y más precozmente que los del tipo II. Una paciente perteneciente al subgrupo II no mostró signos de pancitopenia a la edad de 14 años<sup>7</sup>.

El control de estos pacientes debe incluir exámenes físicos frecuentes, sin olvidar que pueden producirse hemorragias fatales durante las trombocitopenias graves. En consecuencia, son aconsejables exámenes periódicos de los parámetros hematológicos, incluso en los casos

en que se produzcan incrementos en los recuentos de plaquetas. Estos exámenes son especialmente obligados cuando se producen infecciones virales.

Los corticosteroides y las inmunoglobulinas no son opciones terapéuticas, y no tienen indicación una vez que se ha establecido el diagnóstico de trombopenia congénita amegacariocítica y se han descartado otros diagnósticos. Por el contrario las transfusiones con plaquetas son muy efectivas, pero deben ser reservadas para los pacientes sintomáticos, para evitar desarrollar refractariedad por aloinmunización. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento que puede resultar curativo y obtiene mejor resultado cuando se realiza a partir de donantes emparentados HLA idénticos<sup>15,16</sup>. Su indicación deberá ser individualizada en cada caso concreto, en función de sus peculiaridades y de su curso evolutivo.

### Agradecimientos

A los doctores L. Loidi, M. Germeshausen y M. Ballmaier por su ayuda y colaboración en el estudio citogenético del paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Look AT, Ginsburg D, editors. Nathan and Orkin's Hematology of infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 280-365.
- D'Andrea AD. The constitutional pancytopenias. In: Elsevier Science, editors. Nelson Textbook of Pediatrics 17 th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1642.
- Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Implications of mutations in hematopoietic growth receptor genes in congenital cytopenias. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;938:305-20.
- Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui L, Lang S, Gaudig A, et al. C-MPL mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood.* 2001;97:139-46.
- Germeshausen M, Schulze H, Gaudig A, Krukemeier S, Strauss G, Welte K, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia a defect of the thrombopoietin receptor c-Mpl. *Klin Padiatr.* 2001;213:155-61.
- Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. MPL mutations in 23 patients suffering from congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: The type of mutation predicts the course of the disease. *Hum Mutat.* 2006;27:296.
- King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: A retrospective clinical analysis of 20 patients. *B J Haematol.* 2005;131:636-44.
- Thompson AA, Woodruff K, Feig SA, Nguyen LT, Schanen NC. Congenital thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis: A new familial syndrome. *B J Haematol.* 2001;113:866-70.
- Geddis AE. Inherited thrombocytopenia: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. *Semin Hematol.* 2006;43:196-203.
- Bruin M, Tijssen MR, Bierings M, De Has M. Juvenile Cyclic Amegakaryocytic Thrombocytopenia a Novel Entity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:148-52.

11. Federman N, Sakamoto KM. The genetic basis of bone marrow failure syndromes in children. *Mol Genet Metab.* 2005;86:100-9.
12. Tamary H, Alter BP. Current diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24:87-99.
13. Pemberton LC, Levet D, Skinner R, Hall AG, Hanley JP. Novel mutation in a child with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;135:742-6.
14. Passos-Coelho JL, Sebastião M, Gameiro P, Reichert A, Vieira L, Ferreira I, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia report of a new C-MPL gene missense mutation. *Am J Hematol.* 2007;82:240-1.
15. Lackner A, Basu O, Bierings M, Lassay L, Schaefer UW, Revesz T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2000;109:773-5.
16. Vries DS, Bruin MCA, Bierings M, Revesz T. Congenitale amegakaryocytaire thrombocytopenie: Indicate voor allogene stamcelltransplantatie. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000;144:1596-8.