

## CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

**Trombocitosi grave e anemia sideropenica: un caso clinico**

Elisabetta Miorin, Franco Colonna

*SC di Pediatria, PO di San Vito al Tagliamento, ASS n°6 "Friuli Occidentale"****Extreme thrombocytosis and iron deficiency anemia : a case report.***

**Summary** We report a case of a 11-year-old boy with extreme thrombocytosis secondary to iron deficiency anemia and whose platelet count rapidly returned to normal value after oral iron therapy. Iron deficiency anemia is a known cause of increased platelet counts but the mechanisms causing this reactive thrombocytosis are unclear. Secondary thrombocytosis usually consists in only moderate increasing of platelet counts. Rarely there are reported cases of iron deficiency anemia with secondary extreme thrombocytosis (more than 1 million/cu. mm) as in our patient. Even if a reactive thrombocytosis is usually considered a benign and temporary phenomenon, there are reported cases of pediatric patients with iron deficiency anemia and reactive thrombocytosis who developed severe thrombotic complications, like cerebral infarction by cerebral venous thrombosis. In our young patient no thrombotic complications occurred. The importance of vigorous treatment of iron deficiency anemia in preventing eventual complication of secondary thrombocytosis is emphasized. Antithrombotic/antiaggregant prophylaxis may be a reasonable approach in those cases with a particularly severe thrombocytosis or with other risk factor for thrombosis (immobilization, hyperviscosity, vessel damage, permanent iron deficiency).

**IL CASO**

BM, maschio di 13 anni, nato e vissuto in Burkina fino a cinque mesi fa. Negate patologie di rilievo e ricoveri precedenti. Anamnesi familiare negativa. Inviato dal curante per accertamenti in merito ad anemia microcitica scoperta da un prelievo eseguito per astenia, anoressia ed episodica cefalea soprattutto dopo sforzi e per la quale il ragazzo assumeva saltuariamente aspirina.

All'E.O.: peso 44 Kg, altezza 153 cm. Buone condizioni di nutrizione e trofismo. Solo lieve pallore delle mucose, soffio sistolico dolce 1/6 al mesocardio con ECG normale, minima splenomegalia (1-2 cm dall'arco), senza epatomegalia.

Esame urine: negativo. Esame feci negativo per sangue occulto ma positivo per rare cisti di Entamoeba coli. Esami ematici: piastrine 1.470.000/mmc, Hb 7.2 g/dL, GR 4.120.000/mmc, Hct 22%, MCV 55 fL, MCH 17.5 pg, RDW 29.8 %, reticolociti 0,9 %, ferritina 2 ng/mL, sideremia 8 mcg/dL, transferrina

463 mg/dL, saturazione della transferrina 1%. Negativa la ricerca del plasmodio e normali altri esami tra cui elettroforesi dell'emoglobina (Hb A2 2%, HbF 1.9%, assenza di bande anomale), conta leucocitaria (GB 7950/mmc di cui 4.000 neutrofili, 2.400 linfociti, 800 monociti e 600 eosinofili), indici di flogosi, creatininemia, transaminasi, bilirubinemia. Negativi i test sierologici per celiachia, epatite A, B, C, HIV 1-2.

Il controllo dell'emocromo dopo una settimana confermò piastrinosi ingravescente (1.700.000/mmc)

Per la severa anemia sideropenica, verosimilmente cronica e probabilmente da scarso apporto marziale alimentare, avviammo terapia orale con ferro solfato (Ferrograd 100 mg al giorno per 2 mesi). Data la trombocitosi consigliamo anche profilassi antiaggregante piastrinica con acido acetilsalicylico 300 mg alla settimana. Contro entamoeba e altri eventuali protozoi somministriamo infine 2 cpr di tinidazolo.

Al controllo dopo quattro settimane di terapia marziale l'emocromo era nettamente migliorato, con normalizzazione della conta piastrinica: piastrine 394.000/mmc, Hb 11.3 g/dL, GR 5.100.000/mmc, HCT 37%, MCV 74 fL, MCH 23 pg, RDW 32%,. Il ragazzo non lamentava più cefalea od altri sintomi.

In conclusione: anemia sideropenica con piastrinosi secondaria di entità davvero inusuale e risolta da terapia marziale.

**DISCUSSIONE**

La trombocitosi in età pediatrica è un'evenienza piuttosto comune, ma la letteratura su questo argomento è scarsa e contraddittoria. Definendo trombocitosi una conta piastrinica superiore a 500.000/mmc, l'incidenza negli esami ematici di routine in ambito ospedaliero in età pediatrica è stimata fra il 3 e il 13% (1). Nella maggioranza dei casi si tratta di trombocitosi reattive ad infezioni soprattutto batteriche (polmoniti, meningiti, osteomieliti, artriti settiche, gastroenteriti ecc) ed in particolare nei bambini di età inferiore a 5 anni.

Altre trombocitosi reattive sono descritte in corso di malattia di Kawasaki, malattie infiammatorie acute e croniche, traumi e chirurgia, malattie renali, ipossiemia, prematurità, malattie gastrointestinali, farmaci, precedenti perdite piastriniche, asplenia anatomica o funzionale, neoplasie (1-6).

Molto meno frequenti in età pediatrica sono le trombocitosi primitive o clonali dovute a difetti delle cellule staminali, quali trombocitemia essenziale, leucemie, policitemie vere ecc.

La trombocitosi reattiva alla carenza di ferro è una eventualità nota ma le sue cause non sono state chiarite. Non tutte le anemie sideropeniche si accompagnano a trombocitosi né esiste una relazione diretta con la severità dell'anemia.

Alcuni studi hanno dimostrato che in pazienti con anemia sideropenica alcune funzioni piastriniche sono deficitarie, in particolare l'aggregazione piastrinica forse a causa di un difetto nell'attivazione di enzimi contenenti ferro e che tali disfunzioni piastriniche si normalizzano dopo terapia marziale (7,8).

Gli studi sulle citochine trombopoietiche nella patogenesi della trombocitosi reattiva sono contraddittori. Alcuni lavori suggeriscono un ruolo dell'interluchina 6 (nota citochina promotrice della megacariocitopoiesi) i cui livelli sierici aumenterebbero nei pazienti con trombocitosi reattiva rispetto a quelli con forme primitive (9,10,11). Invece la trombopoietina circolante, aumentata nelle trombocitosi primitive, non sembra in gioco nella patogenesi delle trombocitosi secondarie (12,13). In un altro studio recente sono stati dosati i livelli di varie citochine trombopoietiche (trombopoietina, eritropoietina, leucemia inhibitory factor, interluchina 6 e 11) in due gruppi di donne con anemia sideropenica con e senza trombocitosi, prima e dopo trattamento marziale (14). Eccetto l'eritropoietina (EPO), non sono state trovate modificazioni significative per le altre citochine trombopoietiche prima e dopo la terapia marziale, suggerendo che queste ultime (compresa l'Il-6) non siano coinvolte nella patogenesi della trombocitosi reattiva ad anemia sideropenica. Tuttavia anche il ruolo dell'EPO è stato messo in discussione. Infatti, pur trovando una correlazione tra elevati livelli di EPO e aumentata conta piastrinica le stesse modificazioni tendenziali dei livelli di EPO sono presenti nei pazienti con anemia sideropenica e normali livelli di piastrine.

In genere l'aumento della conta piastrinica è più marcato nelle forme primitive rispetto alle trombocitosi reattive comprese quelle secondarie ad anemia sideropenica in cui l'aumento del numero delle piastrine è moderato, generalmente inferiore a 800.000 /mmc (1,3).

Nel nostro caso la trombocitosi era davvero inusuale (1.470.000-1.700.000 plt/mmc). La sua normalizzazione dopo terapia marziale conferma la natura secondaria della trombocitosi. Dagli accertamenti eseguiti non erano inoltre emersi fattori concomitanti che potessero spiegare la trombocitosi, come per esempio infezioni o flogosi.

La maggior parte degli autori considerano la trombocitosi un fenomeno benigno e non associato a rischio significativo di accidenti trombotico-emorragici (1,2,3,4,5). Sono tuttavia segnalati alcuni casi aneddotici, anche pediatrici, di complicanze trombotiche e infarti cerebrali associati a trombocitosi reattiva ad anemia da carenza di ferro (14-19). In alcuni casi erano presenti altri fattori di rischio come disidratazione o sindrome nefrosica (14,15) mentre in altri non erano emerse condizioni protrombotiche aggiuntive alla trombocitosi secondaria ad anemia sideropenica (16-19).

Nel nostro caso non si sono verificate complicanze trombotiche anche se la cefalea lamentata inizialmente dal ragazzo e l'entità della trombocitosi ci aveva indotto prudenzialmente alla profilassi con acetilsalilato. Questa opzione ci sembrava ragionevole specie in caso di trombocitosi particolarmente elevate (> 1 milione/mmc).

## IL CONTRIBUTO

Il nostro caso suggerisce che si possono verificare trombocitosi estreme (piastrine >1.5 milioni/mmc) secondarie ad anemia sideropenica.

La trombocitosi reattiva all'anemia sideropenica si normalizza rapidamente dopo terapia marziale e ciò agevola la diagnosi differenziale con altre trombocitosi.

L'eziopatogenesi della trombocitosi secondaria ad anemia non è chiara.

Sono riportati in letteratura sporadici casi di complicanze trombotiche.

Nei casi di trombocitosi rilevante è ragionevole la profilassi antiaggregante.

## Bibliografia

1. Sutor AH. Thrombocytosis in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(3):330-9.
2. Chen HL. Thrombocytosis in children at one medical center of southern Taiwan. *Acta Pediatr Taiwan*. 1999;40(5):309-13.
3. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999;245(3):295-300.
4. Yohannan MD, Higgy KE, al-Mashhadani SA, Santhosh-Kumar CR. Thrombocytosis. Etiologic analysis of 663 patients. *Clin Pediatr(Phila)* 1994;33(6):340-3.
5. Chan KW, Kaikov Y, Wadsworth LD. Thrombocytosis in childhood: a survey of 94 patients. *Pediatrics* 1989;84(6):1064-7.
6. Sandoval C. Thrombocytosis in children with iron deficiency anemia: series of 42 children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(7):593.
7. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Zeybek C, Koseoglu V, Ozcan O. Effect of iron therapy on the whole blood platelet aggregation in infants with iron deficiency anemia. *Thromb Res* 2000;97(5):281-5.
8. Caliskan U, Oner AF, Kabakus N, Koc H. Diminished platelet aggregation in patient with iron deficiency anemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5(3):161-3.
9. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1991;79(2):286-90.
10. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Serum interleukin-6 levels in patients with thrombocytosis. *Leuk Lymphoma* 1992;8(3):235-41.
11. Araneda M, Krishnan V, Hall K, Kalbfleisch J, Krishnaswamy G, Krishnan K. Reactive and clonal thrombocytosis: proinflammatory and hematopoietic cytokines and acute phase proteins. *South Med J* 2001;94(4):417-20.
12. Uppenkamp M, Makarova E, Petrasch S, Brittinger G. Thrombopoietin serum concentration in patients with reactive and myeloproliferative thrombocytosis. *Ann Hematol* 1998;77(5):217-23.

13. Karakus S, Ozcebe OI, Haznedaroglu IC, Goker H, Oza-tli D, Kosar A, Buyukasik Y, Ertugrul D, SayInalp N, Kirazil S, Dundar SV. Circulating thrombopoietin in clonal versus reactive thrombocytosis. *Hematology* 2002;7(1):9-12.
14. Repetto T, Materassi D, Procopio E, Novembre E. Cere-bral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia caused by food allergy. *Pediatr Med Chir* 1997;19(2):133-4.
15. Meena AK. Cortical sinovenous thrombosis in a child with nephritic syndrome and iron deficiency anaemia. *Neurol India* 2000;48(3):292-4.
16. Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK, Davis RP. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 1990;21(3):488-93.
17. Alexander MB. Iron deficiency anemia, thrombocytosis, and cerebrovascular accident. *South Med J* 1983;76(5):662-3.
18. Saxena VK, Brands C, Crols R, Moens E, Marien P, de Deyen PP. Multiple cerebral infarctions in a young pa-tient with secondary thrombocythemia due to iron deficiency anemia. *Acta Neurol* 1993;15(4):297-302.
19. Scoditti U, Colonna F, Ludovico L, Trabattoni G. Mild thrombocytosis secondary to iron-deficiency anemia and stroke. *Riv Neurol* 1990; 60(4):146-7.