

# Revista Mexicana de Pediatría

Volumen  
*Volume* **69**

Número  
*Number* **6**

Noviembre-Diciembre  
*November-December* **2002**

*Artículo:*

## Mielofibrosis en niños. Revisión

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**



## Mielofibrosis en niños. Revisión

(Myelofibrosis in children. A review)

Xavier de Jesús Novales,\* Ma. Angélica Chávez\*

### RESUMEN

Aunque la mielofibrosis es una enfermedad poco frecuente en los niños, es conveniente recordar sus particulares clínicas, los hallazgos de laboratorio y de los estudios de gabinete, y las enfermedades que es necesario destacar al plantear este diagnóstico en un paciente. En este informe se revisan estos hechos y además se hace mención acerca del manejo y tratamiento de estos enfermos.

**Palabras clave:** Mielofibrosis, hipertensión porta.

### SUMMARY

*Although in children the myelofibrosis is a not a very frequent disease, it is convenient to Take in account its clinical issues, the laboratory findings and the results of an other studies done for it's diagnosis; by this way it is possible to discard the entities with clinical resemblance to this illness. Also, it is necessary to remember the management and the treatment of these patients.*

**Key words:** Myelofibrosis, portal hypertension.

La mielofibrosis es una enfermedad caracterizada por depósito anormal de material de colágena; generalmente se presenta después en adultos mayores, alrededor de los 60 años, sin embargo, puede presentarse desde el nacimiento hasta los 90 años.<sup>1,2</sup> En la niñez se presenta en los primeros tres años de la vida y son las niñas las afectadas con mayor frecuencia: en proporción de 2:1; hay informes en gemelos, por lo que se piensa que tiene un origen congénito,<sup>3</sup> a la vez que se han reportado casos en familias.<sup>4</sup>

### Clasificación

Se puede presentar en dos formas clínicas: como mielofibrosis primaria o secundaria. En la primaria, sin ninguna enfermedad que la anteceda o acompañe, generalmente es de curso agudo, evoluciona con rapidez y tiene su pronóstico malo para el enfermo. La secundaria se asocia a otras enfermedades (*Cuadro 1*); el pronóstico para el paciente depende de la malignidad de la enfermedad con la cual está asociada.<sup>1,5</sup>

### Factores asociados causalmente

La experiencia clínica adquirida en el manejo de pacientes con esta enfermedad ha hecho pensar en varios factores que posiblemente están implicados en esta enfermedad, como: exposición a toxinas, radiaciones, virus, neoplasias, quimioterapia, alteraciones cromosómicas y desórdenes inmunitológicos.

**Exposición a sustancias tóxicas.** Con base a la historia ocupacional de algunos enfermos se ha implicado en esta enfermedad la exposición a solventes tales como benzol, thinner, y gasolina.

**Radiaciones.** Una evidencia clara de la participación de radiaciones en esta enfermedad, fue la mayor frecuencia de mielofibrosis entre los sobrevivientes a las radiaciones producidas por la bomba atómica; los que fueron expuestos a mayor radiación por encontrarse en lugares cercanos al epicentro fueron más afectados, disminuyendo la frecuencia de la enfermedad por cada 500 millas, a partir del centro.<sup>1</sup>

**Virus.** Esta enfermedad ha sido reproducida en animales de laboratorio mediante la exposición a virus causalmente asociados en las ratas al sarcoma y a la leucemia; aunque también se ha reproducido aplicando estrógenos a dosis altas. Los animales expuestos presentan focos ectópicos de hematopoyesis, de manera semejante a la metaplasia mieloide agnogénica de pacientes expuestos a benceno o radiaciones.<sup>7-9</sup>

\* Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna Pediátrica.

**Cuadro 1.** Condiciones asociadas a la mielofibrosis secundaria.

Causas malignas	Causas no malignas
Leucemia megacarioblástica aguda	Osteodistrofia renal
Mielofibrosis idiopática	Deficiencia de vitamina D
Leucemia granulocítica crónica	Hipoparatiroidismo
Leucemia mielocítica aguda	Hiperparatiroidismo
Leucemia linfoblástica aguda	Sx. de agregación plaquetaria
Sx. mieloproliferativo transicional	Lupus eritematoso sistémico
Policitemia <i>rubra vera</i>	Esclerosis sistémica
Mastocitosis sistémica	Poliarteritis nodosa
Enfermedad de Hodgkin	Esclerodermia
Mieloma	Vasculitis
Carcinoma	Falla renal crónica
	Sx. Down

Br J Haematol 1985; 59: 1-7.

**Neoplasias.** Se ha visto que esta enfermedad puede ser reactiva a un desorden mieloproliferativo o neoplásico: hay numerosos ejemplos de regresión de fibrosis medular en enfermos tratados por enfermedades malignas o mieloproliferativas. Esto sugiere que la fibrosis de la médula ósea es mediada por fibroblastos, en respuesta a los procesos malignos.

**Quimioterapia.** Se han reportado casos severos de mielofibrosis secundaria al tratamiento con quimioterapia para la enfermedad de Hodgkin, para la leucemia y para la nefritis membranosa. Hay también evidencias en enfermos tratados con fósforo radiactivo por tener policitemia *rubra vera*, cuando se comparan con otros que reciben agentes alcalinizantes. Lo que se desconoce es si la quimioterapia induce mielofibrosis en el hombre y es secundaria al tratamiento, o es una consecuencia inusual de la enfermedad de base.<sup>1</sup>

**Alteraciones cromosómicas.** Cerca de la mitad de las personas que padecen esta enfermedad tienen alteraciones cromosómicas. Un reporte en 80 pacientes informa que 41% de ellos tuvieron cromosomas anormales en su arquitectura. La anormalidad más común fue la trisomía 8, seguida en orden de frecuencia por la trisomía 9 y la monosomía 7, parcial o completa; así, los defectos varían pero no se distribuyen por azar. La trisomía 8 es más común en pacientes con mielofibrosis que en aquellos que desarrollan esta enfermedad pospolicitemia, pero las anormalidades citogenéticas no muestran un patrón que pueda ser usado para distinguir entre ambas.<sup>6</sup>

También se han involucrado los cromosomas 1, 5, 7, 9, 20 y 21; puede haber aneuploidea y seudodiploidea.<sup>7</sup>

**Desórdenes inmunológicos.** Algunos informes señalan en estos enfermos la presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide positivo, prueba de Coombs directo positivo, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-células rojas, anticuerpos contra tejidos y órganos específicos, complejos inmunes circulantes, activación del complemento, incremento policlonal de inmunoglobulina, proteína M monoclonal, plaquetas asociadas con IgG e IgM.<sup>1</sup> Además, la mielofibrosis puede encontrarse asociada a enfermedades como: lupus eritematoso, vasculitis, poliarteritis nodosa, esclerodermia y como respuesta al tratamiento con glucocorticoides. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que los mecanismos relacionados con la inmunidad juegan cierto papel en el desarrollo de la enfermedad.<sup>7</sup>

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes en esta enfermedad son: fatiga, mareo, disnea y palpitaciones, los cuales guardan relación con el grado de anemia, anorexia, dolor óseo (especialmente de miembros pélvicos) y dolor en el cuadrante superior izquierdo secundario a esplenomegalia.<sup>1,2</sup> Los signos más comunes son: fiebre (en ausencia demostrable de causa infecciosa), peso corporal bajo, hepatomegalia, esplenomegalia, edema periférico y púrpura.<sup>1,9</sup> También se describen procesos infecciosos agregados.<sup>6</sup>

En la mielofibrosis aguda es común encontrar anemia, leucopenia, trombocitopenia con blastos en la circulación y anormalidades morfológicas de las células rojas.<sup>9</sup> En algunos casos hay la sospecha de que la mielofibrosis ha estado presente desde por lo menos un año antes de hacer el diagnóstico: se informa de casos de esplenomegalia con 15 años de evolución antes de llegar al diagnóstico.

### Diagnóstico

Para confirmar la sospecha clínica de esta enfermedad es necesaria la biopsia de médula ósea. Si la fibrosis está presente, ésta se califica según las manchas reticulínicas de las secciones medulares asignándole grados. De no confirmar la fibrosis es conveniente tomar una segunda muestra (o varias) en un sitio(s) diferente(s), ya que las manchas reticulares no se distribuyen de manera uniforme en la médula. A pesar de encontrar algún grado de fibrosis, a veces la médula se muestra hiperplásica pero de esta fase celular progresiva a la fibrótica,<sup>6</sup> pero cabe señalar que puede cursar con una médula hipercelular o hipocelular.<sup>3</sup>

### Hallazgos de laboratorio

Los cambios morfológicos de los elementos figurados observados en la sangre son varios: la presencia de células rojas en forma de gota o nucleadas, o ambas, los leucocitos neutrófilos inmaduros y la existencia de megacariocitos. Aunque hay evidencias que hacen sospechar que los eritrocitos en gota se originan de hematopoyesis extramedular, el mecanismo por el cual surgen aún no es claro: en 13 pacientes esplenectomizados por esta enfermedad las células en gota declinaron en 12 de ellos, de 42 por mil eritrocitos, a 11 por mil.<sup>6</sup>

Al hacer el diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen anemia, generalmente normocítica y normocrómica. Estudios cinéticos de la anemia en estos pacientes revelan que parte de los eritrocitos se encuentran secuestrados en el bazo por lo que se presenta una anemia por dilución; el total de célula roja ocasionalmente es normal. En cuanto a la vida media de los eritrocitos, se encuentra disminuida en casi todos los pacientes y aumentada la concentración de bilirrubina. La evidencia de hemólisis autoinmune es rara, sin embargo se han encontrado la IgG y la IgA elevadas en algunos pacientes.<sup>6</sup>

Así, pues, la anemia no puede ser sólo debida a la fibrosis medular, la eritropoyesis es normal o puede estar aumentada en algunos casos y en otros puede haber secuestro de células rojas y disminución de su vida media, y aumento del volumen plasmático; en raras ocasiones pueden encontrarse pacientes en los que la eritropoyesis es inefectiva. Cuando se encuentra anemia megaloblástica ésta se debe a deficiencia de folatos, o vitamina B12, aunque aparentemente puede ser una manifestación de la enfermedad.<sup>6</sup>

Al hacer el diagnóstico, la cuenta leucocitaria generalmente está elevada en cerca de 50% de los pacientes, pero, en cambio, se puede encontrar disminuida en una cuarta parte del resto. Los eosinófilos y basófilos suelen encontrarse aumentados enmascarando los que manifiestan leucopenia. En algunos casos cuentas muy altas de trombocitos pueden orientar al diagnóstico de esta enfermedad. Cuando la cuenta de trombocitos es normal puede ocurrir la hipo o hiperfunción plaquetaria, debido a que una proporción importante de ellas se encuentra secuestrada en el bazo. Así, puede haber sangrado, retracción anormal del coágulo, reducción del factor 3, reducción de la adhesividad plaquetaria y de la actividad de la lipooxigenasa.<sup>6</sup>

La deshidrogenasa láctica está elevada y probablemente refleja la inefectividad de la mielopoyesis. La concentración de fosfatasa alcalina se encuentra también aumentada en la mitad de los casos, pero esto se debe al problema óseo y no del hígado. Las inmunoglobulinas se encuentran disminuidas, particularmente la IgA. En cuanto a la inmuni-

dad humoral, se pueden encontrar anticuerpos anticélulas rojas, anticuerpos antinucleares, antigammaglobulinas, anfifosfolípidos y antitejidos, y órganos específicos, también circulan complejos inmunes, hay activación del complemento, se observan depósitos de complejos inmunes y de inmunoglobulinas en el intersticio.<sup>6</sup>

### Diagnóstico diferencial

Algunas de las enfermedades con las que se debe hacer el diagnóstico diferencial son: la leucemia mielocítica crónica, la preleucemia, la leucemia oligoblastica, la leucemia de célula vellosa, el carcinoma metastásico, el linfoma, la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia, la amiloidosis, el mieloma y otros.

### Pronóstico

A partir del momento en que se hace el diagnóstico los enfermos con mielofibrosis tienen una vida media de 2.4 años; cuando la fibrosis es secundaria a una enfermedad, ésta depende de la enfermedad de base. En la mielofibrosis aguda la sobrevida llega a ser de 8.4 meses y sólo 8% de los pacientes llegan 15 meses. La causa más común de muerte en ellos es por sangrado e infecciones.

Si bien el crecimiento del bazo no tiene valor pronóstico parece haber cierta correlación entre la fibrosis de la médula con el tamaño del hígado y bazo, el peso corporal y la duración de los síntomas. Por el contrario, algunos datos de laboratorio permiten sustentar un juicio respecto a la gravedad y riesgo de muerte de estos enfermos; entre éstos, la concentración de hemoglobina, la celularidad de la médula ósea, el volumen plasmático y algunos datos clínicos, son indicadores útiles del pronóstico que se puede dar a los padres de los niños con este padecimiento. La sobrevida de pacientes que tienen una hemoglobina menor de 10 g/dL es de 46 meses (vs 110 meses sin anemia y celularidad normal) (*Cuadro 2*).

Cuando la hemoglobina es mayor de 10 g/dL y la cuenta de reticulocitos es menor de 2%, la vida media es de 10 años, pero si la hemoglobina y los reticulocitos están por abajo de 10 g/dL y de 2%, respectivamente, la vida media es de sólo 1.3 años.

#### Cuadro 2. Indicadores del pronóstico de mielofibrosis.

- 1) Hemoglobina menor de 10 g/dL
- 2) Médula ósea hipocelular
- 3) Volumen plasmático mayor de 140% de lo esperado
- 4) Presencia de síntomas severos

## Complicaciones

La compresión de la vena cava inferior por la esplenomegalia da lugar a edema de los miembros inferiores. Puede haber hipertensión del sistema porta con várices esofágicas por compresión o trombosis de la vena hepática o de la porta.<sup>6,7</sup>

La trombocitopenia, la deficiencia funcional de las plaquetas y otras causas, explican la presencia de sangrado en estos enfermos. Aunque poco común, en ocasiones la trombosis se asocia a trombocitosis. Puede haber ruptura esplénica espontánea después de tomar una biopsia del bazo, pero esto es extremadamente raro.<sup>6</sup>

La eritropoyesis extramedular es más frecuente en el bazo y es la razón del crecimiento de este órgano, pero también ocurre en el hígado y otros sitios, como: nodos linfáticos, riñones, glándulas adrenales, peritoneo, intestino, pleura, pulmón, tejido graso, piel, ovarios y timo. La eritropoyesis sólo puede ser comprobada mediante biopsia<sup>3</sup> y es muy raro que ocurra en el sistema nervioso central, cuando esto acontece hay manifestaciones neurológicas severas como: hemorragia subdural, hipertensión craneana, alteraciones motoras y sensoriales, parálisis, delirio, pérdida de la memoria, coma y otras complicaciones, dependiendo de la localización del daño.<sup>10</sup>

La eritropoyesis extramedular simula tumores en las glándulas suprarrenales, riñones, ganglios linfáticos, intestino, mamas, pulmones y en la generalidad de los órganos y tejidos donde ésta ocurre.<sup>7,8</sup> En los huesos se observa un aumento en su densidad (osteoesclerosis) que en ocasiones puede simular lesiones metastásicas; imágenes de lesiones líticas son poco frecuentes. Estos enfermos también pueden presentar una dermatosis neutrófilica: con formación de bula y piodermitis gangrenosa, que no debe confundirse con leucemia cutis. La dermatitis neutrófilica no se relaciona con infección de la piel ni con vasculitis, es el resultado de la infiltración de la piel por neutrófilos polimorfonucleares.<sup>7</sup>

## Causas de la muerte

La causa de la muerte en estos pacientes varía ampliamente; puede ser ocasionada por infecciones, hemorragias, falla cardíaca, conversión a leucemia; la defunción puede ser atribuida a falla renal o hepática, o a trombosis.

## Tratamiento

Básicamente el tratamiento se dirige a las medidas de soporte de estos enfermos y las que demandan las complicaciones que padecen. Se utilizan: andrógenos, glucocorticoides, quimioterápicos, interferones y vitamina D; además: la esplenectomía y el trasplante de médula.

Aunque cierta controversia con respecto al empleo de andrógenos, se han utilizado en el tratamiento de la anemia severa, especialmente cuando la anemia se debe a la reducción de las células rojas: se ha usado nandrolona a dosis semanales con lo cual hay un aumento del hematocrito y se evita la aplicación de transfusiones; sin embargo, de no haber respuesta a este tratamiento, tres a seis meses después de iniciado, precisa ser suspendido. También se han utilizado: testosterona, oximetolona, flioximesterona, danasol y prednisona, pero se informa de efectos secundarios como virilización y daño hepático.<sup>7</sup>

Otros medicamentos usados son: busulfán, 6-tioguanina e hidroxiurea, con objeto de disminuir la hepato-esplenomegalia, la pérdida de peso y la plaquetopenia, tratando que con ellos disminuya o no progrese la fibrosis medular. Con este mismo propósito se han empleado los interferones alfa y gamma, que actúan de manera sinérgica disminuyendo la mieloproliferación. El interferón alfa ha sido útil para disminuir el tamaño del bazo, el dolor óseo y la trombocitosis, aunque la quimioterapia es más fácil de administrar (vía oral) y monitorizar que el interferón.<sup>7</sup> En lo que atañe a la vitamina D, la experiencia en el manejo de casos con esta enfermedad permitió observar que la extensión de la fibrosis en la médula ósea varía con el grado de deficiencia de vitamina D y que, por hallazgos de sangre periférica leucoeritroblástica, puede ser corregida en tres a seis meses administrando esta vitamina. El tratamiento con vitamina D (1.25 hidroxivitamina D) disminuye la cantidad de reticulina en la mielofibrosis secundaria a otras condiciones, incluyendo en ella la leucemia mielomonocítica y la mielofibrosis aguda.<sup>11</sup>

La indicación de la esplenectomía se reserva a los enfermos con una cuenta de plaquetas persistentemente o en aquellos pacientes que requieren de transfusiones repetidas o quienes manifiestan problemas de hiperesplenismo. Con la esplenectomía en casi un tercio de los enfermos disminuye la frecuencia de transfusiones y en ocho de cada diez aumenta la cuenta de plaquetas. Cabe, sin embargo, señalar que la mortalidad asociada a la intervención quirúrgica puede ser alta (7% a 42%): cuando los pacientes intervenidos tienen un tiempo prolongado de coagulación, es preciso tratar de corregir el problema mediante transfusiones, de lo contrario el riesgo de la intervención es alto. Por otro lado, las complicaciones relacionadas con la esplenectomía suelen ser altas, cuando ésta se realiza un año después de haber hecho el diagnóstico de mielofibrosis.<sup>1</sup>

En la hipertensión porta deberán hacerse estudios transoperatorios; así, cuando la presión en cuña es alta, por aumento del flujo hepatoesplénico, la esplenectomía está indicada. En cambio cuando el bloque del flujo es

intrahepático es preferible hacer una derivación esplenorenal que porto-cava. Es conveniente hacer notar que la esplenectomía es un procedimiento difícil en pacientes con metaplasia mieloide agnogénica ya que el bazo, generalmente, está adherido a olas superficies serosas circunvecinas, tiene numerosos vasos colaterales y las venas hepatoesplénicas están dilatadas. Por eso las complicaciones posquirúrgicas suelen ser frecuentes, por lo que se prefiere tratar a estos pacientes con un manejo conservador.<sup>7</sup>

El tratamiento definitivo, que lleva a una reducción gradual de la fibrosis medular, con normalización cuantitativa de los elementos figurados de la sangre periférica y de la morfológica de la médula ósea y de la cinética del hierro es mediante el trasplante de médula.<sup>11,12</sup>

#### REFERENCIAS

- Smith RE, Chelmowski MK. Myelofibrosis: a concise review of clinical and pathologic features and treatment. *Am J Hematol* 1988; 29: 174-80.
- Athens JW. Myelofibrosis. Philadelphia. *Clin Hematol* 1993; 77: 2018-29.
- Beutler E et al. *Agnogenic myeloid metaplasia*. Williams Hematology. EUA, McGraw-Hill, 1995: 331-40.
- Sekhar M. Prentice idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol* 1996; 93: 394-7.
- Carpio FC, Vigliani R. Idiopathic myelofibrosis: a possible role for immune-complexes in the pathogenesis of bone marrow fibrosis. *Br J Haematol* 1981; 49: 17-21.
- Allogeneic bone marrow transplantation for primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 1989; 71: 1.
- Cornfield DB, Shipkin P, Alavi A. Intracranial myeloid metaplasia: diagnosis by CT and Fe<sup>52</sup> scans and treatment by cranial irradiation. *Am J Hematol* 1983; 15: 273-8.
- Bruce LA, Camitta M, Berengerg W. Myelofibrosis myeloid metaplasia in childhood. *Pediatrics* 1975; 55: 861-5.
- Fibrosis of the bone marrow: content and causes. *Br J Haematol* 1985; 59: 1-7.
- Cohn SL, Cohn RA, Chou P. Infantile myelofibrosis with nephromegaly secondary to myeloid metaplasia. *Clin Ped Jap* 1991; 30: 1 59-61
- Say B, Berkel I. Idiopathic myelofibrosis in an infant. *J Ped* 1964: 580-5.
- Marshall AL. *Idiopathic myelofibrosis (agnogenic myeloid metaplasia)*. Williams Haematology. McGraw-Hill 1995: 331-40.

#### Correspondencia:

Dr. Xavier de Jesús Novales C.  
Av. Convento de Santa Mónica  
No. 120 Col. Jardines de  
Santa Mónica Tlalnepantla,  
Edo. de México CP 54050  
Tel. 55 53 98 98 52

**Atenuación del dolor en la circuncisión.** Un cierto número de estudios han explorado vías prácticas para reducir el dolor asociado con la práctica de la circuncisión neonatal. Impregnar el chupete con sacarosa, la aplicación de la crema anestésica local EMLA y los bloqueadores del sistema nervioso han mostrado su efectividad. Sin embargo, se ha dedicado escasa atención a cómo se relacionan los diversos esfuerzos anestésico-analgésicos con el dolor asociado a cada uno de los dos métodos estándar de circuncisión, el uso de las pinzas Mogen o Gomco.

Los estudios actuales sugieren que: 1) debido a que el método Mogen es considerablemente más rápido que el Gomco, produce menos dolor, por lo cual, excepto cuando exista contraindicación, debe ser el procedimiento de elección; 2) la sacarosa en el chupete resulta más eficaz que el agua sola. Los bebés a los que se les aplica EMLA, son sometidos al procedimiento Mogen y reciben un chupete endulzado, reúnen las mejores condiciones para reducir el dolor sin que ello genere riesgo adicional. (G.E. Kaufman y cols., *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 565-568). Tomado de: *MTA-Pediatría*, Vol. XXIII. No. 7, 2002.