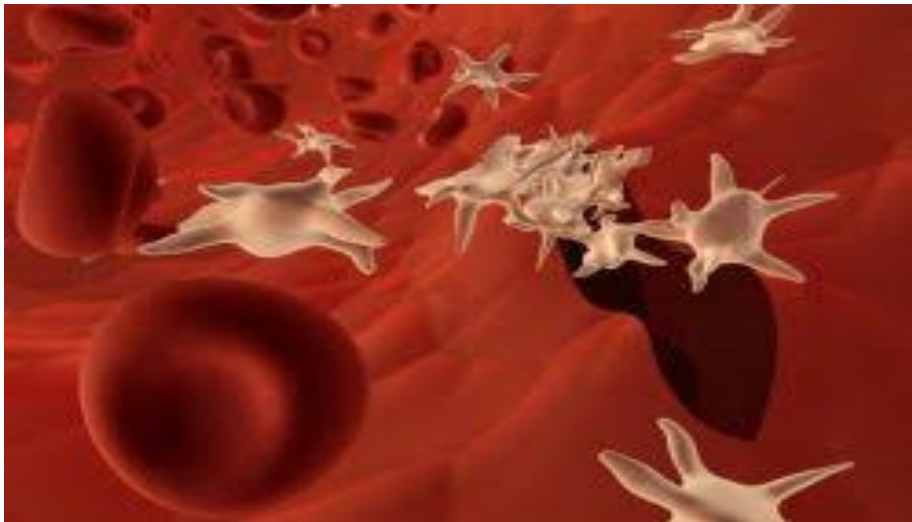


Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi

Vårdprogram för barn med trombocytos och polycytemi/erytrocytos



Upprättat 2017 för VPH av Mikael Sundin och Peter Priftakis

Trombocytos och polycytemi/erythrocytos hos barn och ungdomar

INNEHÅLL

Myeloproliferativa tillstånd hos barn och ungdomar.....	3
Trombocytos.....	3
Essentiell trombocytomi.....	3
Trombocytosutredning.....	4
Erythrocytos.....	5
Polycytemia vera.....	5
Polycytemi-/erythrocytosutredning.....	6
Referenser.....	7
Appendix 1.....	8
Kriterier för Essentiell trombocytomi.....	8
Kriterier för Polycytemia vera.....	8
Appendix 2 – Orsaker till sekundär/reaktiv trombocytos.....	9
Appendix 3 – Orsaker till polycytemi/erythrocytos.....	10
Algoritm 1 – Utredning av trombocytos.....	11
Algoritm 2 – Utredning av polycytemi/erythrocytos.....	12

MYELOPROLIFERATIVA TILLSTÅND HOS BARN OCH UNGDOMAR

De flesta fall av höga hemoglobinvärden (Hb) och trombocytantal (TPK) hos barn och ungdomar förklaras av icke-maligna orsaker (se nedan), då myeloproliferativa neoplasier (MPN) är mycket ovanliga. Till gruppen bcr/abl-negativa "klassiska" MPN räknas polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och primär myelofibros. Orsaken tros vara en "stamcellssjuka" med klonal myeloproliferation där cellerna är hypersensitiva för fysiologiska tillväxtfaktorer, t ex erytropoietin och trombopoietin. Patogenesen har klarnat ytterligare sedan upptäckten av *JAK2* V617F-mutationen 2005, vilken ses hos nästan alla vuxna med PV och hälften av de vuxna med ET. Därefter har ytterligare mutationer påvisats (t ex i *MPL* och *CALR*) som förklarar ytterligare en del fall av MPN.

Kunskapen kring MPN (diagnostik, prognos och behandling mm) kommer framförallt från vuxenpopulationen, där medelåldern är 60-65 år. Detta är förstas problematiskt när det gäller barn och ungdomar, t ex är det snarare regel än undantag att barn med MPN saknar de ovan beskrivna mutationerna. Betydelsen av morfologiska fynd i benmärgen vid pediatrik MPN är också omdiskuterad, men ännu finns inga bättre kriterier för än de från WHO för vuxna (**Appendix 1**).

Naturalförloppet och eventuell leukemiutveckling vid pediatrik MPN är svårt att förutse. Cytoreduktiv behandling anses vara sista utvägen hos barn och unga med PV och ET. Behandlingen måste anpassas utifrån den individuella riskprofilen (d v s framförallt svåra blödningar eller trombo-emboliska komplikationer). Behandlingsval framgår under respektive beskrivning nedan. Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation kan vara ett alternativ, särskilt om det finns HLA-lika syskondonatorer.

TROMBOCYTOS

Trombocytos definieras som $TPK >450 \times 10^9/L$ och kan eventuellt graderas som *mild* $460-700 \times 10^9/L$, *moderat* $700-900 \times 10^9/L$ och *svår* $>900 \times 10^9/L$. $TPK >1000 \times 10^9/L$ betraktas som *extrem* trombocytos. Hos barn under 10 år finns dock studier som visar att övre normala referensvärdet kan ligga så pass högt som $590 \times 10^9/L$.

Övergående trombocytos är vanligt förekommande hos barn (6-15% av barn som vårdas inne-liggande). Det vanligaste är att trombocytosen är och sekundär till underliggande åkommor, t ex inflammation, och trombocytosen bör betraktas som en akutfasreaktion. Särskilt mindre barn är benägna att reagera med trombocytos. De vanligaste orsakerna till sekundär/reaktiv trombocytos är infektion, inflammatoriska sjukdomar, hypoxi, trauma, blödning och järnbrist (**Appendix 2**).

ESSENTIELL TROMBOCYTEMI

ET är ovanligt hos barn (60 gånger vanligare hos vuxna). De flesta barnen med ET upptäcks vid provtagning av andra anledningar. Kliniken kan vara mycket varierande (se nedan), men oftast symtomfattig. I litteraturen finns endast mindre fallserier, få barn har molekylärt definierad ET och behandlingen har varit mycket varierande. Enstaka svåra fall finns rapporterade, varför prognosen anses något bättre vid pediatrik ET. Det finns en liten trombosrisk som sannolikt ökar med åldern. Handläggningen av barn med fastställd ET får anpassas efter risken:

Lågrisk/asymtomatisk: Läkarbesök 1-2 gånger/år och provtagning 2-4 gånger/år. Benmärgsundersökning varje till vartannat år.

Ingen behandling.

Lågrisk/symtomatisk (*organomegali, huvuvärk, erytromelalgia, riskfaktorer för hjärtproblem, riskfaktorer för blödning eller trombos*): Läkargesök 2-4 gånger/år och provtagning 4-8 gånger/år. Benmärgsundersökning årligen.

Lågdos aspirin (75-100 mg/dag) är behandlingen.

Högrisk (*komplikationer trots aspirin, blödningar, tromboser, bestående extrem trombocytos*): Läkargesök 4 gånger/år och provtagning 4-8 gånger/år. Benmärgsundersökning årligen.

Dessa patienter ska utöver aspirin ha cytoreduktiv behandling. Första linjens behandling är hydroxyurea (15-30 mg/kg/dag i 1-2 doser, titrera i steg om 5 mg och undvik leukopeni/anemi) som det ju finns mycket erfarenhet av inom barn-hematologin från barn med sicklecellsjukdom. Nordiska vuxnehematologer har dock föreslagit interferon- α (t ex interferon-2 α [PegIntron®]; 0,5 μ g/kg en gång i veckan, svar ses inom 2-3 månader och i annat fall behövs dosökning; för andra preparat se de nordiska riktlinjerna) som förstalinjesbehandling p g a oro för hydroxyureas potentiella leukomogenitet. Anagrelide (0,5 mg 2 gånger/dag, titrera i steg om 0,5 mg/vecka till max 2,5 mg/dag) är också ett tänkbart alternativ, men kanske framförallt som andrahandsval. Vid extremt höga TPK kan trombafereser vara nödvändigt.

Hereditär, även kallat familjär, ET liknar "vanlig" ET. Patogenesen är oklar, men hereditär ET är en polyklonal sjukdom som bara drabbar megakaryopoesen. Tidigare ansågs hereditär ET vara en helt benign åkomma, men det finns en ökad risk för blödning, tromboemboliska problem, splenomegali och utveckling av hematologiska neoplasier. Patienter med hereditär ET bör följas som de med "vanlig" ET.

TROMBOCYTOSUTREDNING

Utredningen av barn och ungdomar kan med fördel genomföras på allmän barnmottagning, ev med handledning av barnhematolog (tertiär vårdnivå). Bedömningen bör omfatta noggrann anamnes och status för att skaffa bra underlag till differentialdiagnostiska överväganden:

Anamnes

- ärftlighet (familjär trombocytos)
- avföringsvanor (IBD-symtom)
- blödningar (MPN)
- feber (MPN/infektion/Kawasaki)
- huvudvärk (MPN/malignitet)
- klåda särskilt efter dusch (MPN)
- svettningar (MPN/malignitet)
- tromboemboliska händelser (MPN)
- trötthet (MPN/malignitet)
- viktnedgång (MPN/malignitet/IBD)

Status

- MoS (blödningar)
- Lgll (förstorade – malignitet? Kawasaki?)
- Buk (organomegali – ET? hepatit? malignitet? hemolys?)
- Hud (eksem – allergi?; utslag – reumatisk sjuka?; blödningar – ET; erytromelaglia – ET?)
- Leder (artriter – reumatisk sjuka?)

Laboratorieutredning

Det är lätt att hamna i omfattande provtagningar, varför utredning enligt **Algoritm 1** föreslås. Den basala provtagningen bör omfatta blodstatus med blodkroppskonstanter och differentialräkning, LD, bilirubin, ALAT, kreatinin, järn, ferritin, SR, CRP.

I MPN-utredningen ingår genetik för BCR/ABL för att utesluta KML och mutationer i generna *JAK2*, *MPL* och *CALR*. Både aspirat och biopsi rekommenderas vid benmärgsundersökning. Diagnos fastställs om diagnostiska kriterier enligt **Appendix 1** är uppfyllda.

ERYTHROCYTOS

Det finns inga enhetliga referensvärden för högt Hb och EVF hos barn, utan följande åldersrelaterade värden är bearbetade (+2 SD) från Lanzkowsky (2011): *Hb* 3 mån-6 år >135 g/L, 6-12 år >145 g/L, flickor 6-18 år >160 g/L och pojkar 6-18 år >170 g/L samt *EVF* 3 mån-6 år >0.40, 6-12 år >0.45, flickor 6-18 år >0.45 och pojkar 6-18 år >0.49.

Erythrocytos, d v s en expansion av erythrocytfraktionen i perifert blod, definieras av Hb, EPK eller EVF över referensintervall justerat för ålder, kön, etnicitet och altitud. Absolut erythrocytos beror på en expansion av erythrocytfraktionen i blod, medan relativ erythrocytos är avhängigt reducerad plasma-volym (t ex p g a diuretika och diarré). Erythrocytoser kan grupperas som primära eller sekundära och inom dessa grupper ytterligare som medfödda eller förvärvade (**Appendix 3**). Sekundära förvärvade orsaker är vanligast (t ex hjärt-lungsjukdom).

POLYCYTEMIA VERA

PV är ovanligt hos barn. Det flesta barnen med PV upptäcks i samband med annan provtagning eller utredning vid tromboemboliska händelser (t ex portavenstrombos och Budd-Chiari syndrom). Oftast är patienten utan påtagliga symtom vid diagnos. Litteraturen är sparsam kring barn med PV, så erfarenheten är begränsad och många rekommendationer baseras på vuxendata. Liksom för ET ska barn med PV handläggas utifrån risk:

Lågrisk (utan tidigare livshotande tromboemboliska händelser och svåra blödningar):
Läkarbesök 1-2 gånger/år och provtagning 2-4 gånger/år. Benmärgsundersökning varje till vartannat år.

Behandling med flebotomi för att hålla EVF <0,45. Aspirin (100 mg/d) kan övervägas, men bör ges om symtom på störd mikrocirkulation.

Högrisk (med tidigare livshotande tromboemboliska händelser och svåra blödningar):
Läkarbesök 4 gånger/år och provtagning 4-8 gånger/år. Benmärgsundersökning årligen.

Behandling som ovan och cytoareduktiv behandling. Första linjens behandling är hydroxyurea (15-30 mg/kg/dag i 1-2 doser, titrera i steg om 5 mg och undvik cytopenier), som det ju finns mycket erfarenhet av inom barnhematologin från barn med sicklecellsjukdom. Nordiska vuxnhematologer har dock föreslagit interferon- α (t ex interferon-2 α [PegIntron®]; 0,5 μ g/kg en gång i veckan, svar ses inom 2-3 månader och i annat fall behövs dosökning; för andra preparat se de nordiska riktlinjerna) som förstalinjesbehandling p g a oro för hydroxyureas potentiella leuko-mogenicitet.

POLYCYTEMI-/ERYTHROCYTOSUTREDNING

Den vanligaste patienten med högt Hb är i regel en tonårspojke som "växt ur" sitt referensintervall, långt gången i puberteten och om referensintervallet för vuxna män används så ligger Hb normalt. Denna typ av patient behöver ingen avancerad utredning, utan ev förnyad provtagning för att se att läget är stabilt.

Utredningen av barn och ungdomar med kvarstående polycytemi kan med fördel genomföras på allmän barnmottagning, ev med handledning av barnhematolog (tertiär vårdnivå). Bedömningen bör omfatta noggrann anamnes och status för att skaffa bra underlag till differentialdiagnostiska överväganden:

Anamnes

- ärftlighet (familjär erythrocytos)
- sömnsvårigheter (MPN)
- feber (MPN/malignitet)
- huvudvärk (MPN/malignitet)
- klåda särskilt efter dusch (MPN)
- svettningar (MPN/malignitet)
- tromboemboliska händelser (MPN)
- trötthet (MPN/malignitet)
- viktnedgång (MPN/malignitet)
- stickningar i fingrar och tår (MPN)

Status

- Lgl (förstorade – malignitet?)
- Buk (organomegali – PV? resistens – malignitet?)
- Hud (ansiktsrodnad? – PV)

Laboratorieutredning

Det är lätt att hamna i omfattande provtagningar, varför utredning enligt **Algoritm 2** föreslås. Den basala provtagningen bör omfatta blodstatus med blodkroppskonstanter och differentialräkning, LD, bilirubin, ALAT, kreatinin, järn, ferritin, SR, CRP och erythropoietin (EPO).

I MPN-utredningen ingår genetik för BCR/ABL för att utesluta KML och mutation i genen JAK2. Både aspirat och biopsi rekommenderas vid benmärgsundersökning. Diagnos fastställs om diagnostiska kriterier enligt **Appendix 1** är uppfyllda.

REFERENSER

Barbui, T., How to manage children with myeloproliferative neoplasm, *Leukemia* 2012;26:1452-1457.

Kucine, N., et al, Primary thrombocytosis in children. *Haematologica* 2013;99:620-628.

The Nordic MPN Group, Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with myeloproliferaative neoplasms. 2013: <http://nmpn.org/index.php/guidelines/1-nmpn-guidelines-2013/file> .

Lackner, H., et al, Long-term use of anagrelide in the treatment of children with essential trombocytomia. *Eur J Haematol* 2006;77:358-359.

Lanzkowsky, P., Manual of pediatric hematology and oncology. 5:e upplagan. London: Elsevier, 2011.

Cario, H., et al, Erythrocytosis in children and adolescents – classification, characterization, and consensus recommendations for the diagnostic approach. *Pediatr Blood Cancer*, 2013;60:1734-1738.

Ridefelt, P., et al, Referensintervall för barn för vanliga klinisk-kemiska analyser, *Läkartidningen* 2013;110:CDZC

APPENDIX 1

KRITERIER FÖR ESSENTIELL TROMBOCYTEMI

Samliga 4 kriterier ska vara mötta för diagnos:

1. Kvarstående TPK $>450 \times 10^9/L$.
2. Benmärgsbiopsi som visar proliferation i megakaryopoesen med ökat antal förstörade mogna megakaryocyter; ingen vänsterförskjutning av neutrofil granulopoes eller erytropoes.
3. Uppfyller ej kriterier för PV^A, PMF^B, CML^C, MDS^D eller annan myeloid neoplasi
4. Påvisad mutation i JAK2 eller annan klonal markör, eller i avsaknad av klonal markör inga bevis för reaktiv trombocytos.

Kommentarer:

- A. Om ferritin är lågt ska inte järnsubstituion öka Hb till onormalt hög nivå.
- B. Frånvaro av retikulinfibros, kollagenfibros, perifer leukoerytoblastos, hypercellulär benmärg för åldern med megakaryocytormfologi som vid PMF.
- C. Frånvaro av BCR-ABL.
- D. Frånvaro av dyserytropoes och -granulopoes.

KRITERIER FÖR POLYCYTEMIA VERA

Båda huvudkriterierna och 1 bikriterie alternativt första huvudkriteriet och 2 bikriterier krävs för diagnos:

Huvudkriterier:

1. Hb >185 g/L för män och >165 g/L för kvinnor eller EVF $>0,52$ för män och $>0,48$ för kvinnor eller annat bevis för ökad erytrocytvolum^A
2. Påvisad mutation i JAK2 eller annan funktionellt liknande mutation

Bikriterier:

1. Benmärgsbiopsi som visar hypercellularitet för åldern med trilinejär tillväxt (panmyelos) med prominent erytroid, granulocytär och megakaryocytär proliferation.
2. S-erytropoietin nedom referensintervallet.
3. Endogen erytroid kolonibildning *in vitro*.

Kommentar:

- A. Hb/EVF >99 :e percentilen för ålder, kön, bostadsortens höjd över havet; eller Hb >170 g/L för män och >150 för kvinnor med dokumenterad bestående ökning om 20 g/L från det individuella utgångsvärdet som inte kan förklaras av korrigerad järnbrist; eller EPK $>25\%$ över förväntat värde.

APPENDIX 2 – ORSAKER TILL SEKUNDÄR/REAKTIV TROMBOCYTOS

Infektion

Inflammation

- allergi
- transplantat-mot-värd-reaktion (GVHD)
- IBD eller celiaki
- reumatiska sjukdomar
- brännskador

Brist av vitaminer och spårämnen

- järn
- kobalamin
- vitamin E

Aspleni/post-splenektomi

Malignitet

Nylig kirurgi, trauma eller blodförlust

Nefrit/nefros

Pankreatit

Hemolytisk anemi

Läkemedel

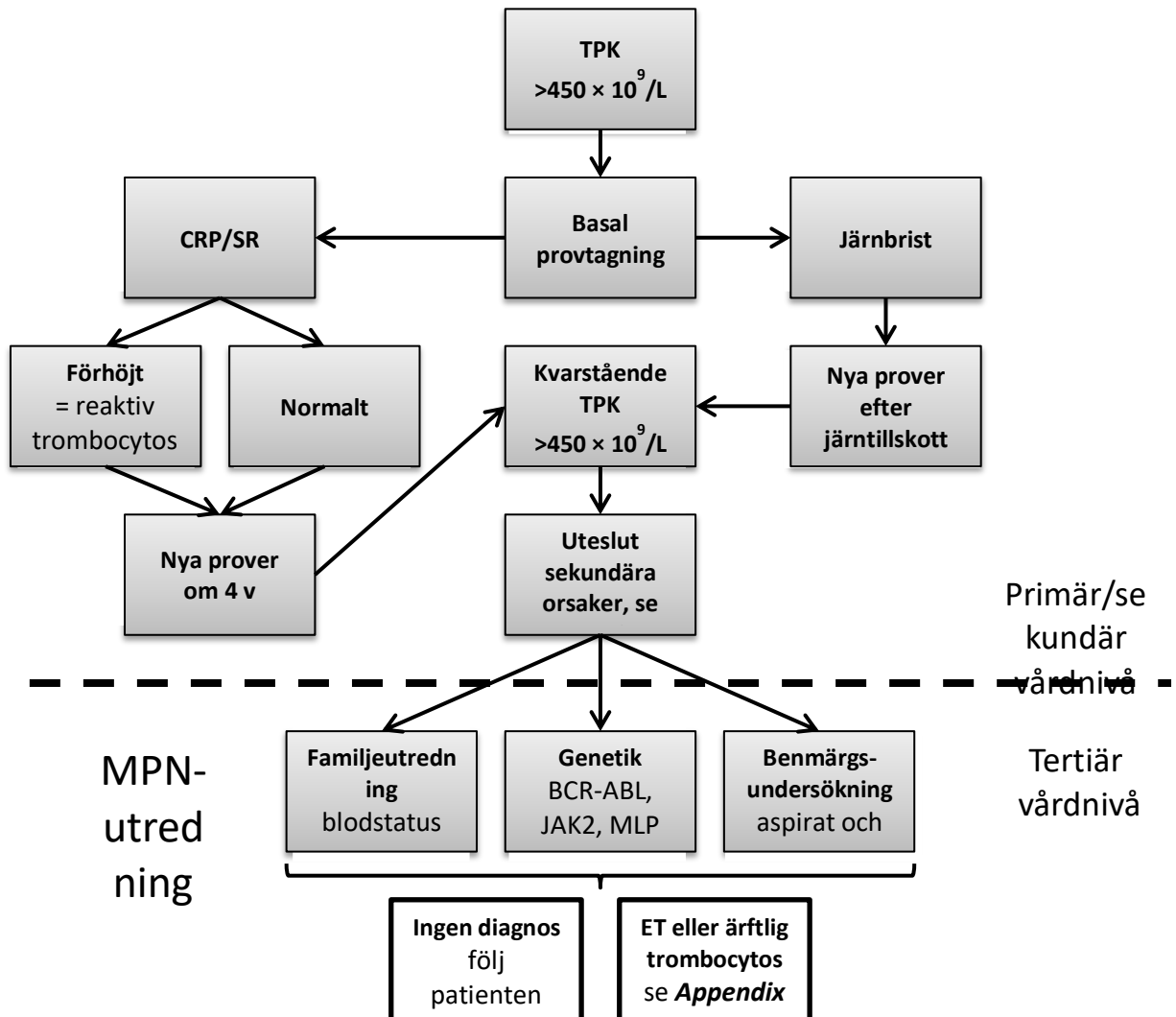
- Adrenalin
 - β -laktamantibiotika
 - Kortikosteoider
 - Lågmolekylärt heparin (LMWH)
-

APPENDIX 3 – ORSAKER TILL POLYCYTEMI/ERYTHROCYTOS

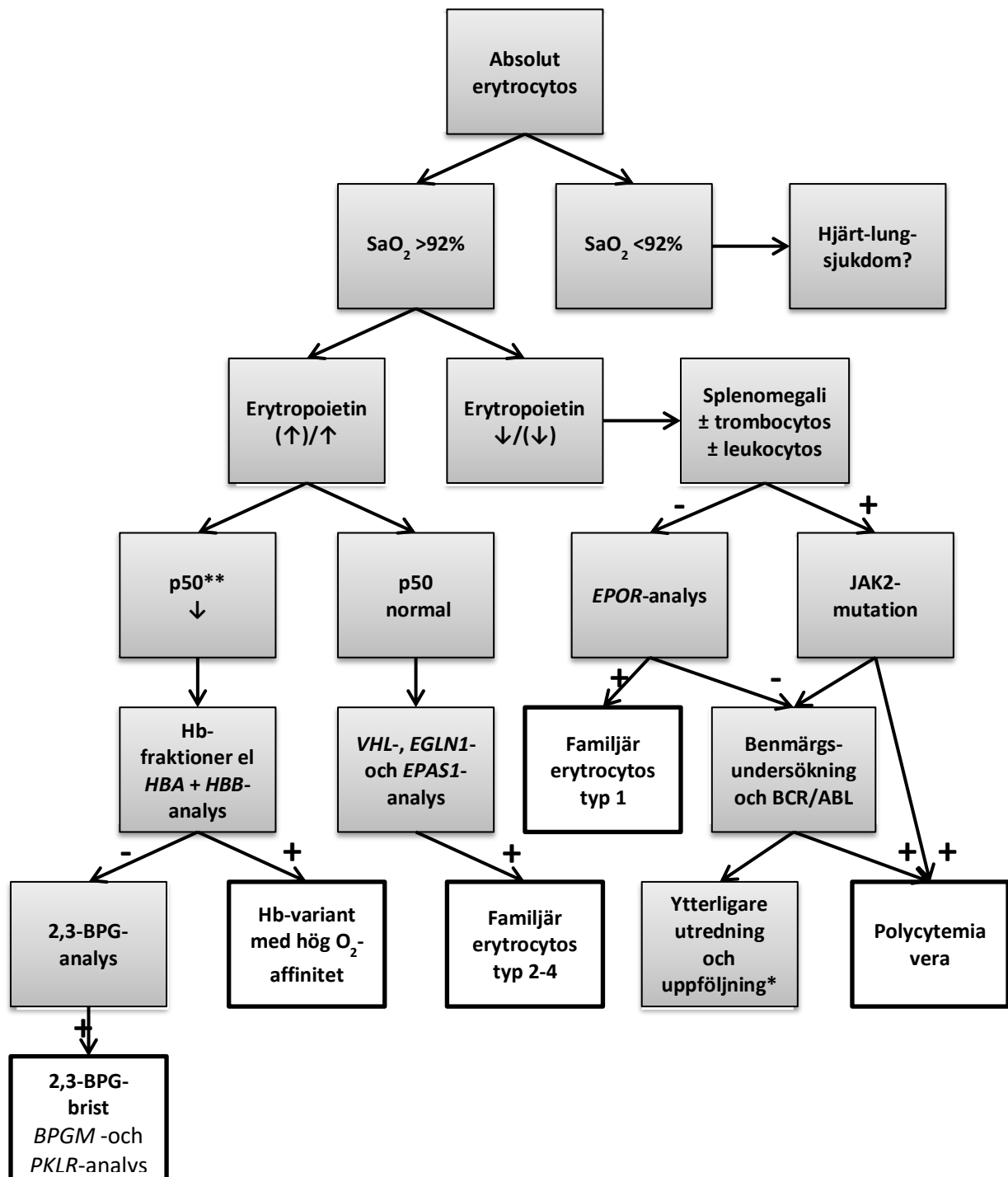
Primär erythrocytos	
<i>Medfödd</i>	<i>Förvärvad</i>
<ul style="list-style-type: none"> Familjär erythrocytos typ 1 (även kallat primär familjär kongenital polycytemi); <i>EPOR</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Polycytemia vera
Sekundär erythrocytos	
<i>Medfödd</i>	<i>Förvärvad</i>
<ul style="list-style-type: none"> Hb-varianter med hög O₂-affinitet; <i>HBA, HBB</i> 2,3-BPG-brist; <i>BPGM, PKLR</i> Defekt O₂-känslighet <ul style="list-style-type: none"> Familjär erythrocytos typ 2 (även kallat Chuvash polycytemi); <i>VHL</i> Familjär erythrocytos typ 3; <i>EGLN1</i> Familjär erythrocytos typ 4; <i>EPAS1</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Fysiologisk EPO-ökning: <ul style="list-style-type: none"> Lungsjuka Hjärtsjuka Njursjuka Leversjuka Autonom EPO-syntes: <ul style="list-style-type: none"> Njurar: nefroblastom, RCC Lever: hepatom, HCC CNS: hemangioblastom Endokrin tumör

Affekterade gener angivna i kursivt. Omarbetning efter Cario et al, *Pediatr Blood Cancer* 2013

ALGORITM 1 – UTREDNING AV TROMBOCYTOS



ALGORITM 2 – UTREDNING AV POLYCYTEMI/ERYTHROCYTOS



Gener angivna i kursivt.

*/ om negativ benmärgsundersökning får man överväga att utreda andra orsaker (t ex med MR, angiografi, endokrinologiska prover mm) och patienten bör följas och behandlas om symtomatisk.

Omarbetning efter Cario et al, *Pediatr Blood Cancer* 2013

**/ Referensintervall p50 vid Klin Kem, Universitetssjukhuset Skåne: B-p50 3,2-3,8 kPa