



Fundación
J. L. Castaño
Para el desarrollo del Laboratorio Clínico

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed Cont Lab Clín; 29: 37 - 48

SEQC

2016-2017

ANEMIA, TROMBOPENIA, MACROCITOSIS Y CÉLULAS PLASMÁTICAS EN SANGRE PERIFÉRICA.

Ana Iglesias del Barrio

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

M^a Cruz Cárdenas Fernández.

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Anamnesis

Mujer de 64 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar dolor lumbar de dos meses de evolución con mal control analgésico, además de epigastralgia desde hace una semana, acompañada en los últimos dos días de náuseas y vómitos.

Como antecedentes personales presenta hipertensión arterial en tratamiento con valsartan/hidroclorotiazida y déficit de vitamina B₁₂ sin anemia. El déficit fue diagnosticado hace 6 meses por su médico de atención primaria en un control analítico anual y se atribuyó a una escasa ingesta de carne. No se realizó ningún estudio ni se administró tratamiento.

Desde hace dos meses presenta una lumbalgia de intensidad moderada. Acudió a su médico de atención primaria, que le pautó ibuprofeno. Ante la persistencia del dolor se añadió paracetamol y se solicitó una radiografía lumbar que fue informada como: "hundimiento de los platillos vertebrales superiores de L2 y L4 y moderada pérdida de altura del cuerpo vertebral L5, sin poder determinar si son alteraciones antiguas o recientes". Se solicitó una densitometría ósea y se inició tratamiento con ácido alendrónico y Natecal D. La paciente fue remitida al Servicio de Traumatología, donde solicitaron una resonancia magnética de columna lumbar, y se ajustó la analgesia con diclofenaco, metamizol y diazepam.

Desde hace 1 semana comenzó con epigastralgia, que la paciente asoció a la ingesta de medicamentos, por lo que había disminuido su frecuencia. Presentó además en los últimos 2 días náuseas, vómitos, y un mal control del dolor lumbar.

La última analítica se realizó hace 6 meses. Incluía hemograma, bioquímica básica, ácido fólico, vitamina B₁₂, y proteinograma. Todos los valores se encontraban dentro del intervalo de referencia, excepto la vitamina B₁₂ con una concentración de 81 pg/mL (intervalo de referencia 180-914).

Exploración física

Presión arterial: 150/75. Frecuencia cardíaca: 97 latidos por minuto. Saturación arterial de oxígeno basal: 97 %. Afebril. Eupneica. Auscultación cardíaca y pulmonar: normal. Abdomen: blando, depresible, algo doloroso en epigastrio a la palpación profunda, no hepatoesplenomegalia. Ruidos hidroaéreos presentes. Extremidades inferiores: sin alteraciones.

Exámenes de laboratorio iniciales

Se solicitó una analítica básica. Los resultados fueron los siguientes:

Hemograma:

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Hematíes (10 ¹² /L)	2,41	4,5 - 5,7
Hemoglobina (g/dL)	9,1	13,5 - 18
Hematocrito (%)	26,8	42 - 55
VCM (fL)	110,9	78 - 100
HCM (pg)	37,6	26 - 33
CHCM (g/dL)	33,8	32 - 36
Leucocitos (10 ⁹ /L)	5,9	4 - 10,5
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	4,2	1,5 - 6,6
Linfocitos (10 ⁹ /L)	1,1	1,5 - 3,5
Monocitos (10 ⁹ /L)	0,4	0,1 - 1
Eosinófilos (10 ⁹ /L)	0,2	0,1 - 0,7
Basófilos (10 ⁹ /L)	0	0,0 - 0,1
Plaquetas (10 ⁹ /L)	71	150 - 450

Bioquímica (suero):

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Glucosa (mg/dL)	101	60 - 100
Urea (mg/dL)	139	15 - 50
Creatinina (mg/dL)	5,27	0,51 - 0,95
Filtrado glomerular MDRD-4 (mL/min)	8,2	
Sodio (mmol/L)	137	135 - 145
Potasio (mmol/L)	5,7	3,4 - 5,5
Cloro (mmol/L)	105	95 - 112
Proteína C reactiva (mg/dL)	2,06	0,1 - 0,5

Coagulación:

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
TP (sg)	10,4	10 - 14
AP (%)	110	70 - 130
INR	0,9	0,8 - 1,2
APTT (sg)	25,8	25 - 40
Ratio	0,9	0,75 - 1,25
Fibrinógeno (mg/dl)	326	150 - 450

Sistemático de orina:

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Color	Claro/pajizo	
Turbidez	1 +	
Densidad	1,010	1,005 – 1,030
pH	6	5 - 7,5
Proteínas (mg/dL)	50	0 - 5
Glucosa (mg/dL)	0	0 - 10
Cuerpos cetónicos (mg/dL)	5	0
Bilirrubina (mg/dL)	0	0
Urobilinógeno (mg/dL)	0,2	0,2 - 1
Hematíes (μL^{-1})	300	0 - 10
Leucocitos (μL^{-1})	25	0 - 20
Nitritos	negativo	
Sedimento	Bacterias: escasas. Células epitelio escamoso: escasas. Cilindros hialinos: escasos. Presencia de cristales amorfos. 20-30 hematíes/campo. 15-20 leucocitos/campo.	

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante los resultados del hemograma: anemia, trombopenia y macrocitosis, y en ausencia del resto de pruebas, se plantearon los siguientes diagnósticos diferenciales:

- Anemia megaloblástica: se solicitó la medida de vitamina B₁₂ en suero y estudio morfológico de sangre periférica en busca de rasgos morfológicos megaloblásticos.

- Síndrome mielodisplásico: se solicitó estudio morfológico de sangre periférica para valorar rasgos displásicos.
- Hepatopatía crónica: se solicitó un perfil hepático bioquímico (además de ecografía abdominal y virus hepatotropos).
- Púrpura Trombótica Trombocitopénica/Síndrome Hemolítico Urémico (PTT/SHU): anemia y trombopenia, junto con macrocitosis, que podría estar en relación con un aumento de reticulocitos secundario a la anemia hemolítica microangiopática que define esta enfermedad, por lo que se solicitó un estudio morfológico de sangre periférica en busca de esquistocitos, y magnitudes indicadoras de hemólisis (bilirrubina, lactato deshidrogenasa, reticulocitos y haptoglobina)
- Otras: enfermedades hematológicas y no hematológicas.

En el estudio morfológico de sangre periférica se observó:

Estudio morfológico de sangre periférica	Linfocitos 22 %, neutrófilos 60 %, monocitos 8 %, eosinófilos 2 %, basófilos 1 %, metamielocitos 1 %, mielocitos 1 %, blastos 1 %. Serie mieloide con desviación izquierda. Algunos neutrófilos hipersegmentados. Se observan células plasmáticas (4 %). Anisocitosis.
---	---

Los resultados de las magnitudes solicitadas desde el laboratorio fueron los siguientes:

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Fosfatasa alcalina (U/L)	111	30 - 120
Alanina aminotransferasa (ALT) (U/L)	20	5 - 30
γ -glutamilttransferasa (U/L)	83	1 - 40
Aspartato aminotransferasa (AST) (U/L)	29	5 - 40
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5	0,2 - 1,2
Lactato deshidrogenasa (LDH) (U/L)	647	240 - 480
Amilasa (U/L)	132	10 - 115
Lipasa (U/L)	34	1 - 39
Ácido fólico (ng/mL)	12,3	3,1 - 20
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	87	180 - 914
Reticulocitos: Porcentaje (%)	0,89	0,5 - 2
Valor absoluto 10 ⁹ /L	22,3	22 - 120

La concentración de la vitamina B₁₂ disminuida confirmó la sospecha de anemia megaloblástica. Se descartó la anemia hemolítica microangiopática al no observarse esquistocitos en el estudio morfológico de sangre periférica, ni datos de hemólisis en la analítica (bilirrubina y reticulocitos normales, aunque la LDH estaba elevada, lo cual por sí sólo no indica necesariamente hemólisis, la haptoglobina no pudo realizarse). No se observaron rasgos displásicos y no había alteraciones del perfil hepático que sugirieran hepatopatía crónica no conocida (además en ecografía abdominal realizada más adelante no hay signos de hepatopatía crónica).

En el estudio morfológico de sangre periférica se observó la presencia de células plasmáticas y en la bioquímica la concentración de creatinina era de 5,27 mg/dL.

Con estos resultados nos encontramos ante:

- Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂
- Insuficiencia renal aguda
- Dolor lumbar en estudio
- Células plasmáticas en sangre periférica.

La insuficiencia renal, junto con células plasmáticas en sangre periférica en una paciente en estudio por dolor lumbar, sugieren la presencia de un mieloma múltiple infiltrando la médula ósea, que justificaría también la anemia y la trombopenia.

Otra opción a descartar que explicaría estos hallazgos, pero menos probable, podría ser la presencia de un tumor sólido con lesiones óseas metastásicas, plasmacitosis policlonal reactiva e insuficiencia renal prerrenal de causa obstructiva por el tumor.

La insuficiencia renal puede ser de origen multifactorial, además de las opciones mencionadas, puede estar contribuyendo a ella la ingesta de AINES en los días previos para el tratamiento del dolor lumbar y la depleción de volumen por la escasa ingesta hídrica y los vómitos en los días previos.

Desde el Servicio de Urgencias se solicitó una radiografía de abdomen que fue normal y una ecografía de abdomen que descartó uropatía obstructiva.

La paciente ingresó para completar el estudio y para la administración de tratamiento.

Tratamiento inicial

Se inició tratamiento con vitamina B₁₂ intramuscular, sueroterapia y bicarbonato. Se suspendieron los fármacos nefrotóxicos y se valoró iniciar sesiones de hemodiálisis. Se ajustó el tratamiento analgésico hasta el control del dolor lumbar con metamizol, paracetamol y tramadol.

Exámenes complementarios

Se solicitan las siguientes pruebas ante la sospecha de mieloma múltiple:

- Pruebas de laboratorio. Además de las realizadas se amplió con:
 - Suero: proteínas totales, calcio, β_2 microglobulina, albúmina, inmunoglobulinas, cadenas ligeras libres, proteinograma e inmunofijación.
 - Orina de 24 horas: proteínas totales, proteinograma e inmunofijación.
- Aspirado de médula ósea
- Serie ósea radiológica (cráneo, parrilla costal, columna, pelvis, huesos largos) y resonancia magnética de columna lumbar.

Para filiar la causa de la anemia megaloblástica (déficit alimentario, malabsorción) se solicitó una gastroscopia con toma de biopsias y anticuerpos anti células parietales y anti factor intrínseco.

Los resultados se detallan a continuación:

Pruebas de laboratorio:

Suero:

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Proteínas (g/dL)	6,8	6,5 - 8,5
Calcio total (mg/dL)	10,2	8,5 - 10,5
Calcio iónico (mg/dL)	4,81	4,6 - 5,09 (ph: 7,4)
Ácido úrico (mg/dL)	7,6	2,5 - 6
β_2 -microglobulina (mg/L)	14,1	1 - 2,5
Albúmina (g/dL)	4,3	3,5 - 5
Inmunoglobulina A (mg/dL)	22	70 - 370
Inmunoglobulina G (mg/dL)	551	700 - 1400
Inmunoglobulina M (mg/dL)	10	40 - 250
Cadenas kappa libres (mg/L)	10300	3,3 - 19,4
Cadenas lambda libres (mg/L)	2,4	5,7 - 26,3
Cociente kappa/lambda libres	4221,31	0,26 - 1,65
Proteinograma		

Albúmina (g/L)	39,4	40 - 47
α_1-globulinas (g/L)	5,2	2,1 - 3,5
α_2-globulinas (g/L)	9,1	5,1 - 8,5
β-globulinas (g/L)	8,6	6,0 - 9,4
γ-globulinas (g/L)	5,7	8,0 - 13,5
Cociente A/G	1 NA	
Comentario proteinograma: Se detecta un componente monoclonal en la fracción gamma. Concentración: 1,4 g/L		
Inmunofijación: Cadenas ligeras libres kappa		

Orina de 24 horas:

MAGNITUD (unidades)	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Proteínas (mg/dL)	139	0-10
Proteínas excreción (mg/24 h)	2500	0-100
Cociente proteínas/creatinina (mg/mg creatinina)	3,77	
Proteinograma		
Albúmina (mg/dL)	12,4	
α_1-globulinas (mg/dL)	7,9	
α_2-globulinas (mg/dL)	54,1	
β-globulinas (mg/dL)	50,3	
γ-globulinas (mg/dL)	14,3	
Comentario proteinograma: Se detecta un componente monoclonal en la fracción beta y en la fracción gamma. Concentración: 1015 mg/24h		
Inmunofijación Cadenas ligeras libres kappa		

Aspirado médula ósea:

- **Citología:** 80-90 % de células plasmáticas en algunas zonas. Signos de maduración megaloblástica en relación con déficit de vitamina B₁₂.
- **Inmunofenotipo:** 80-90 % de células plasmáticas con inmunofenotipo de mal pronóstico CD28 (+) CD117 (-).
- **Genética:** En el cariotipo se observó una línea clonal de 45 cromosomas con cariotipo complejo: delección 7q, un cromosoma 11 derivado de una translocación compleja t(1;11;14)(q21;q13,q32), delección 13q, un cromosoma 14 derivado de una translocación t(11;14)(q13;q32) y ausencia de uno de los cromosomas del par sexual. Mediante técnica de hibridación *in situ* se confirmaron las alteraciones halladas en citogenética convencional.

Serie ósea radiológica: múltiples lesiones líticas en calota y en pelvis: lesión lítica supracetabular izquierda que convendría evaluar por Tomografía Computarizada dada su ubicación para valorar el riesgo de fractura.

Resonancia magnética de columna: colapsos vertebrales de tipo subagudo-crónico y mayor afectación del pedículo izquierdo de D6 con pequeña masa de partes blandas, y del cuerpo vertebral D7, que presenta fractura subaguda-crónica, con gran componente de partes blandas que afecta a pedículos y uniones costovertebrales bilateralmente y ocasiona moderada invasión del canal raquídeo en esta localización.

Tomografía Computarizada de pelvis sin contraste: osteopenia y alteración de la densidad ósea. No se aprecian áreas de interrupción de la cortical ni asimetrías con respecto al lado contralateral en el acetábulo izquierdo.

Anticuerpos: anti células parietales: positivo medio, anti factor intrínseco: negativo.

Gastroscopia con toma de biopsias: se decidió posponer hasta finalizar las sesiones de diálisis.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Los resultados de las pruebas muestran:

Presencia de un componente monoclonal en suero y orina de isotipo cadenas ligeras libres kappa, 80-90 % de células plasmáticas clonales en médula ósea, daño orgánico atribuible al mieloma (múltiples lesiones óseas, anemia e insuficiencia renal). Se cumplen los criterios diagnósticos de mieloma múltiple sintomático.

Los criterios actualizados de mieloma múltiple según el *International Myeloma Working Group* (IMWG) se detallan a continuación:

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE SINTOMÁTICO
<p>Infiltración por ≥ 10 % de células plasmáticas clonales en médula ósea o plasmocitoma óseo o extramedular demostrado por biopsia, y uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Eventos que producen daño orgánico y están en relación con la proliferación de células plasmáticas: <ul style="list-style-type: none"> – Hipercalcemia, definido por calcio en suero $>0,25$ mmol/L (>1 mg/dL) por encima del valor alto de la normalidad o $>2,75$ mmol/L (>11 mg/dL). – Insuficiencia renal, definida por la presencia de aclaramiento de creatinina <40 mL/minuto o creatinina en suero >2 mg/dL. – Anemia: hemoglobina >20 g/L por debajo del límite inferior de la normalidad, o por debajo de 100 g/L. – Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas presentes en la radiología convencional, la TC o tomografía con emisión de positrones-TC (PET-TC)
<ul style="list-style-type: none"> • Uno o más de los siguientes biomarcadores que predicen, en ausencia de daño orgánico, un riesgo muy alto de desarrollarlo: <ul style="list-style-type: none"> – Infiltración por células plasmáticas clonales en médula ósea ≥ 60 %. – Ratio de cadenas ligeras libres en suero implicada/no implicada ≥ 100. – Más de una lesión focal en RM

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLE ASINTOMÁTICO
<p>Se deben cumplir los 2 siguientes criterios:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal en suero (IgA ó IgG) ≥ 3 gr/dL o proteína monoclonal en orina ≥ 500 mg/24 y/o presencia de células plasmáticas clonales en médula ósea 10-60%. • Ausencia de daño de órganos diana (hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal o lesiones óseas) que pueda ser atribuido al mieloma o de amiloidosis.

Los anticuerpos anti factor intrínseco fueron negativos y los anticuerpos anti células parietales positivos. Los anticuerpos anti factor intrínseco tienen una especificidad aproximada del 100 % en el diagnóstico de la anemia perniciosa secundaria a gastritis atrófica, pero una sensibilidad del 50 a 70 %, de tal forma que un resultado positivo confirma el diagnóstico, pero un resultado negativo no lo descarta. Los anticuerpos anti células parietales son más sensibles pero menos específicos, por lo tanto un resultado positivo, en ausencia de otros datos, no es suficiente para establecer el diagnóstico de gastritis crónica atrófica autoinmune como causa del déficit de vitamina B₁₂. Quedó pendiente la realización de la gastroscopia con toma de biopsias.

Con estos resultados el **diagnóstico** es:

- Mieloma múltiple sintomático de cadenas ligeras kappa.
- Anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂ de causa no filiada.

A pesar de la presencia de células plasmáticas en sangre periférica, no se cumplen los criterios diagnósticos de leucemia de células plasmáticas, ya que para ello sería necesaria la presencia de $\geq 2 \times 10^9/L$ de células plasmáticas circulantes ó ≥ 20 % de células plasmáticas en la fórmula leucocitaria en sangre periférica. En el estudio morfológico de sangre periférica se observaron sólo un 4 %. La presencia de células plasmáticas en sangre periférica en un mieloma múltiple le confiere mal pronóstico.

El estadio del mieloma múltiple de esta paciente era un estadio IIB según la clasificación de Durie y Salmon y un estadio III según el Sistema Internacional de Estadaje (*International Staging System, ISS*). La Clasificación de Durie y Salmon es cada vez menos utilizada, refleja masa tumoral, y es de escaso valor pronóstico. El ISS incorpora datos de las concentraciones en suero de β_2 -microglobulina y albúmina, para establecer 3 estadios con significado pronóstico:

ESTADIO ISS		SGM*
I	β_2 -microglobulina < 3,5 mg/L y Albúmina \geq 3,5 g/dL	62 meses
II	No cumple criterios de I ni III	44 meses
III	β_2 -microglobulina \geq 5,5 mg/L	29 meses

*SGM: Supervivencia global media

Recientemente el IMWG ha publicado un ISS revisado (revised-ISS, R-ISS), en el que se incorporan, además de los factores incluidos en el ISS, anomalías cromosómicas por FISH (fluorescent *in situ* hybridization) y los valores de LDH en suero:

ESTADIO R-ISS		SGM y SLP a 5 años
I	ISS estadio I	82 % y 55 %
	LDH normal	
	Ausencia de alteraciones cromosómicas de alto riesgo por FISH: del (17p), t(4;14) y t(14;16).	
II	No cumple criterios de I ni III	62 % y 36 %
III	ISS estadio III	40 % y 24 %
	Detección de alteraciones cromosómicas de alto riesgo por FISH: del(17p), t(4;14) ó t(14;16), o LDH elevada.	

*SGM: Supervivencia global media, ** SPL: supervivencia libre de progresión

La paciente según el R-ISS, estaría en un estadio III. En el estudio genético realizado en el aspirado de médula ósea no se encontraron ninguna de las alteraciones cromosómicas relacionadas con alto riesgo según el R-ISS, es decir no presentaba ni delección 17p, ni translocación t(4;14)(p16;q32) o t(14;16)(q32;16q23). La LDH si se encontraba elevada.

El fallo renal agudo es una complicación frecuente en el mieloma múltiple. Se ha descrito una frecuencia del 12-20 %, bien como presentación inicial del mieloma múltiple o en el transcurso de su evolución una vez diagnosticado.

La mayor causa de fallo renal es la sobreproducción de cadenas ligeras libres nefrotóxicas. La nefropatía por cilindros de cadenas ligeras o riñón de mieloma es la causa más frecuente. Se produce por la precipitación intratubular de las cadenas ligeras libres en forma de cilindros tras su interacción con la proteína de Tamm-Horsfal. La formación de cilindros puede ser agravada por la presencia de factores precipitantes como pueden ser una situación de depleción de volumen de cualquier causa, la hipercalcemia, la toma de antiinflamatorios no esteroideos, otros fármacos, o la realización de exploraciones con contrastes iodados endovenosos.

Las cadenas ligeras libres tienen también un efecto tóxico directo en las células del túbulo proximal.

La probabilidad de nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es muy alta ante un fracaso renal agudo con una concentración elevada de cadenas ligeras libres en suero, como es el caso de la paciente en el que las concentraciones de cadenas ligeras libres kappa eran de 10300 mg/L.

Para facilitar la recuperación de la función renal, resulta imprescindible la disminución rápida de las concentraciones en sangre de las cadenas ligeras libres. Es por tanto necesario la instauración precoz de un tratamiento quimioterápico para reducir la síntesis y como medida coadyuvante la disminución de las mismas por técnicas de depuración extrarrenal.

Por tratarse de un mieloma múltiple sintomático, se inicia tratamiento. Recibió quimioterapia, radioterapia y soporte con diálisis de cadenas ligeras. El régimen de quimioterapia de inducción en primera línea elegida en esta paciente, menor de 65 años candidata a trasplante de progenitores hematopoyéticos y con insuficiencia renal, fue Velcade (bortezomib) y dexametasona.

La paciente recibió diez sesiones de diálisis de cadenas ligeras sin obtener una mejoría significativa.

Las lesiones óseas secundarias a la enfermedad fueron valoradas por el Servicio de Traumatología, que indicó radioterapia y cifoplastia.

Se inició también tratamiento con factor estimulante de la eritropoyesis, indicado en pacientes con MM y anemia en tratamiento con quimioterapia, cuando el nivel de hemoglobina es menor de 10 g/dL. Además se administró tratamiento profiláctico antiviral con aciclovir, recomendado a los pacientes en tratamiento con Velcade.

La paciente falleció durante el tratamiento por complicaciones infecciosas.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Enero 2017 (recibido para publicación Diciembre 2016).