



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 35: 55 - 57

MUJER DE MEDIANA EDAD CON DOLOR EN LA EXTREMIDAD INFERIOR DERECHA Y TROMBOCITOSIS.

Eduardo Arellano Rodrigo.

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic de Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 54 años sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos, que consultó por dolor y aumento del perímetro de la extremidad inferior derecha de 2 días de evolución sin otra sintomatología acompañante. Negaba disnea, dolor torácico o hemoptisis.

Antecedentes personales:

La paciente no tenía ningún antecedente personal ni familiar de interés. No tomaba medicación, era soltera, no tenía hijos y su profesión era costurera.

Exploración física:

Ausencia de palidez cutáneo-mucosa. Temperatura 36° C. Tensión arterial 130/80 mmHg. Frecuencia cardíaca rítmica a 60 latidos por minuto. Auscultación cardio-pulmonar normal. Abdomen blando y depresible sin masas ni visceromegalias. Aumento del diámetro gemelar derecho con dolor a la palpación profunda con discreto eritema sin presencia de úlceras ni signos flogóticos evidentes. Dolor a la dorsiflexión del pie (signo de Homans). Pulsos presentes y simétricos. Resto de la exploración normal.

Pruebas complementarias:

Bioquímica: glucosa 99 mg/dL (valor normal [VN]: 65-110), creatinina 0,9 mg/dL (VN: 0,30-1,30), filtrado glomerular > 60 mL/min (VN: > 60), LDH 350 UI/L (VN: 250-450), sodio 141 mEq/L (VN: 135-145), potasio 6,9 mEq/L (VN: 3,5-5,5), proteína C reactiva 0,5 mg/dL (VN: < 1), resto normal.

Hemograma: hemoglobina 130 g/L (VN: 120-170), hematocrito 0,42 L/L (VN: 0.36-0.51), VCM 90 fL (VN: 80-100), leucocitos $13 \times 10^9/L$ (VN: 4-11), plaquetas $1475 \times 10^9/L$ (VN: 130-400), volumen plaquetario medio (VPM): 12 fL (VN: 6-11), amplitud de distribución del volumen plaquetario (PDW): 85 % (VN: 40-80), VSG 5 mm/h (VN: 1-20).

Recuento leucocitario manual: 82 % neutrófilos, 1 % eosinófilos, 9 % linfocitos, 8 % monocitos.

Morfología eritrocitaria y plaquetaria: La morfología eritrocitaria era normal. No se observaron eritroblastos circulantes ni diacrocitos. Trombocitosis verdadera. Anisocitosis plaquetaria importante con frecuentes plaquetas grandes, algunas de ellas gigantes. Se observó frecuente desgranulación plaquetaria, plaquetas grises y formación de agregados ocasionales.

Estudio básico de coagulación: tiempo de protrombina (TP) 11 segundos (90 %, razón 1,0, VN: 10-12), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 31 segundos (VN: 30-32 segundos), fibrinógeno 4 g/L (VN: 2-4 g/L).

Evolución: Aunque la probabilidad de trombosis venosa profunda era baja según la escala de Wells (ver Tabla 1, puntuación de 0), se determinó la concentración de dímero D circulante mediante una prueba inmunoturbidimétrica automatizada. Su concentración estaba aumentada (1900 ng/mL, VN < 500 ng/mL), lo que indicaba, la activación del sistema fibrinolítico endógeno mediada por plasmina. Esta prueba tiene elevado valor predictivo negativo y por tanto es fundamental para descartar una enfermedad tromboembólica venosa (tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda). Sin embargo, también puede incrementarse en la coagulación intravascular diseminada, traumatismos, quemados, neoplasias, leucemias agudas, ancianos y durante la gestación. No obstante, nuestra paciente necesitaba una prueba de imagen de confirmación diagnóstica. Así pues, una ecografía Doppler de compresión de la extremidad inferior derecha demostró una trombosis extensa de la vena femoral profunda. Una vez confirmado el diagnóstico se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (120 mg de enoxaparina subcutánea cada 24 h) y fue dada de alta con seguimiento posterior en consultas externas de nuestro hospital.

En este preciso instante nos podemos preguntar: ¿Es necesario realizar un estudio de trombofilia para descartar patología subyacente que incremente el riesgo trombótico en una paciente de mediana edad? ¿Cuál es la causa de su trombocitosis? ¿Podría tener que ver con su trombosis venosa profunda o hiperkalemia? ¿Es necesario realizar controles de heparinemia (actividad anti-factor X activado) para valorar la eficacia del tratamiento?.

Variables	Puntos
- Neoplasia activa	+1
- Parálisis, paresia o reciente inmovilización con yeso de extremidad inferior	+1
- Reposo en cama durante más de 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	+1
- Molestias a lo largo del trayecto del sistema venoso profundo	+1
- Edema de toda la pierna	+1
- Aumento del perímetro de la pantorrilla de más de 3 cm respecto a la pierna contralateral	+1
- Edema con fóvea en la pierna sintomática	+1
- Venas colaterales superficiales (no varicosas)	+1
- Antecedentes de trombosis venosa previa	+1
- Otro diagnóstico alternativo más probable que la trombosis venosa	-2
Trombosis venosa profunda improbable si puntuación < 2; probable si > 2.	

Tabla 1: Escala Wells de predicción de trombosis venosa profunda.

Modificada de Di Nisio *et al.*

COMISIÓN DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M^a José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Cristian Morales, Javier Nieto, M^a Elena Redin, Maite Serrando, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

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

ISBN 978-84-697-4015-6 – Mayo 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

RESOLUCIÓN DEL CASO

En resumen, se trata de una paciente de mediana edad afecta de una trombosis venosa profunda sin factor precipitante, hiperkalemia y trombocitosis extrema de causa no aclarada tratada con heparina de bajo peso molecular.

¿Es necesario realizar un estudio de trombofilia para descartar patología subyacente?

La trombofilia adquirida o congénita es una condición clínica que incrementa el riesgo trombótico en un determinado sujeto. Entre las principales causas de trombofilia congénita se incluyen las mutaciones del factor V Leiden y G20210A de la protrombina y las deficiencias de inhibidores de la coagulación (antitrombina y proteínas C y S). Entre las causas adquiridas se encuentran la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti- β 2-glicoproteína). Hay que destacar que este cribado debe realizarse únicamente en pacientes jóvenes (menores de 50 años) con trombosis sin factor desencadenante, enfermedad tromboembólica venosa de repetición o trombosis de localización inusual (venosa cerebral, mesentérica o portal).

Al padecer un evento trombótico sin desencadenante (cirugía, encamamiento prolongado, cáncer, toma de anticonceptivos orales o embarazo, entre otros), a pesar de tener una edad de 54 años, se realizó un estudio de trombofilia, cuyos hallazgos fueron normales o negativos (ver Tabla 2). En la actualidad, con excepción de las deficiencias de las proteínas inhibidoras de la coagulación o la presencia de los anticuerpos antifosfolipídicos, el estudio de trombofilia no se considera de utilidad clínica, dado su coste, la interpretación de resultados (según la técnica utilizada, utillaje y la interferencia con los anticoagulantes orales en ciertas determinaciones), además de que no modifican el manejo del paciente y no incrementan el riesgo de recurrencia trombótica.

Determinación	Paciente	Valores normales*
Antitrombina	123 %	80-140 %
Proteína C	136 %	60-140 %
Proteína S	112 %	60-140 %
Factor V Leiden	No presente	No presente
Protrombina G20210A	No presente	No presente
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
Anticardiolipina (IgG/IgM)	Negativos	Negativos
Beta-2-glicoproteína I (IgG/IgM)	Negativos	Negativos

Tabla 2: Estudio de trombofilia de la paciente en estudio.

*Valores normales del Hospital Clínic. Cada laboratorio debe establecer sus propios valores de normalidad.

¿Cuál es la causa de su trombocitosis?

Las causas más frecuentes de trombocitosis en la práctica clínica son la anemia ferropénica y las secundarias a cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes (ver

Figura 1). Estos enfermos suelen presentar trombocitosis moderadas y se pueden asociar a leucocitosis y neutrofilia, aunque no de forma constante. Esta paciente no tenía anemia o reactantes de fase aguda elevados (ver proteína C reactiva o VSG), la determinación de ferritina fue normal (150 ng/mL, VN 20-400 ng/mL) y no existía evidencia clínica de las antedichas enfermedades. A tener en cuenta, la paciente descrita presentaba una trombocitosis extrema aislada (plaquetas superiores a $1000 \times 10^9/L$) con alteraciones morfológicas en dicha serie en sangre periférica, lo que sugería una proliferación mieloide. El diagnóstico diferencial incluye la leucemia mieloide crónica de inicio trombocitémico o una neoplasia mieloproliferativa tipo trombocitemia esencial (TE), por lo que se determinó el reordenamiento del gen *BCR/ABL1* del cromosoma Filadelfia mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que fue negativo. En este contexto, la mutación más frecuente en las neoplasias mieloproliferativas *BCR-ABL1* negativas es la V617F del gen Janus cinasa de tipo 2 (*JAK2*) (95 % en la policitemia vera y aproximadamente el 60 % en la TE o mielofibrosis primaria), cuya determinación se realizó en sangre periférica mediante una PCR alelo-específica, siendo negativa. Cuando esta mutación es negativa y sigue existiendo sospecha diagnóstica, se aconseja descartar la presencia de mutaciones en el gen de la calreticulina que se pueden observar hasta en el 20 % de los casos con TE. Aproximadamente el 5 % presenta la mutación del receptor de trombopoyetina (en el codón 515 de *MPL*) y entre 20-10 % de los casos no se encuentra ninguna mutación.

Mediante secuenciación del gen de la calreticulina se encontró la mutación tipo 1 (delección de 52 bp), que es la más frecuentemente en esta neoplasia, aunque existen otras mutaciones descritas con una frecuencia inferior. Además se realizó una biopsia de médula ósea que mostró una hiperplasia megacariocítica con megacariocitos grandes o gigantes con abundante citoplasma y núcleos multilobulados, alguno de ellos, con morfología en asta de ciervo. La paciente presentada cumplían los cuatro criterios mayores según la OMS del 2016 (ver Tabla 3) por lo que se estableció el diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa *BCR-ABL1* negativa tipo TE con mutación tipo 1 de la calreticulina.

¿Podría tener que ver con su trombosis venosa profunda o hiperkalemia?

La TE es la neoplasia mieloproliferativa *BCR-ABL1* negativa más frecuente en nuestro medio. La edad mediana de presentación es de 60 años (15-20 % < 40 años) y habitualmente con predominio femenino. En la actualidad, como consecuencia de la realización de hemogramas de escrutinio en la población general, una importante proporción de pacientes con TE se diagnostica de forma precoz en ausencia de síntomas. La TE se caracteriza por incremento de complicaciones trombóticas (predominantemente de tipo arterial pero también venoso) y hemorrágicas, así como su posible evolución a mielofibrosis (mielofibrosis post-trombocitémica) o leucemia aguda. De este modo, nuestra paciente presentó una trombosis venosa profunda como debut de su enfer-

edad. Una edad superior a 60 años o un trombosis previa incrementan el riesgo trombótico posterior, por lo que en estos casos, hay que iniciar terapia citorreductora con hidroxiurea para reducir el recuento plaquetario. En este sentido, los pacientes con la mutación V617F de *JAK2* tienen más riesgo trombótico que aquellos con las mutaciones de la calreticulina.

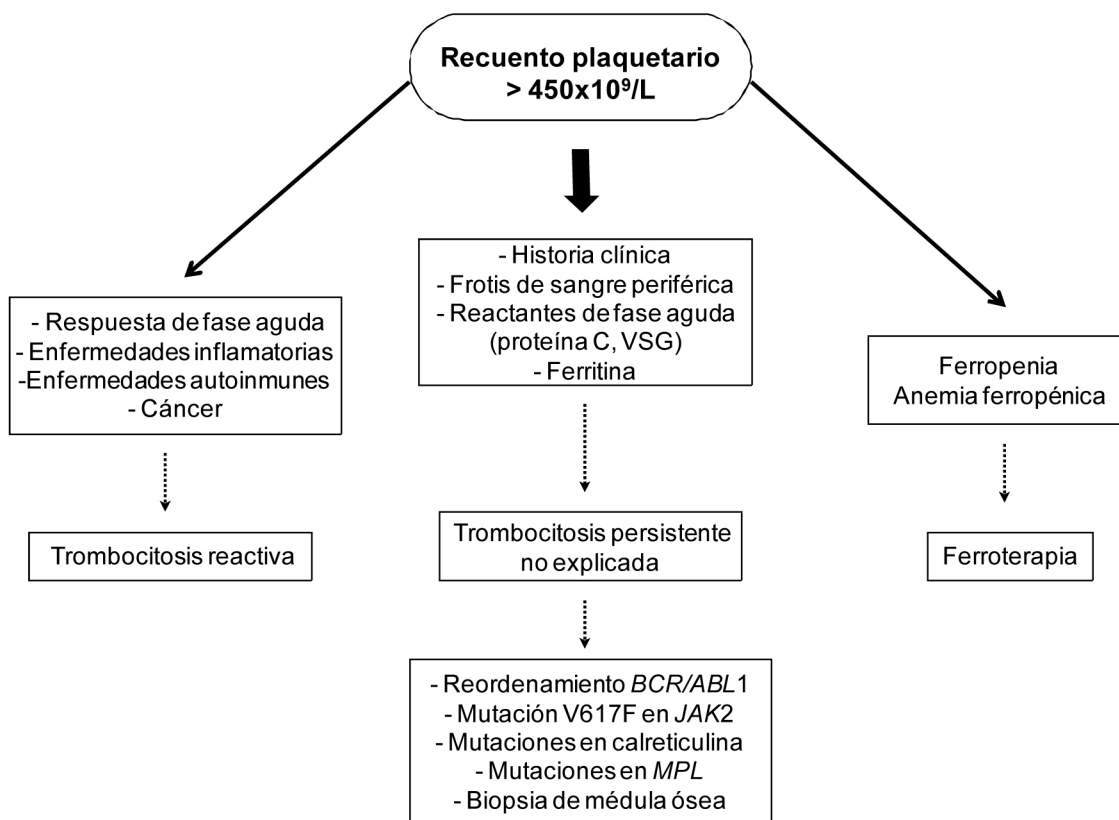


Figura 1: Esquema de valoración práctica de la trombocitosis persistente. Gracias a la historia clínica, la realización de un frotis de sangre periférica y la determinación de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, VSG) y la ferritina podremos establecer si se trata de una trombocitosis reactiva o secundaria a ferropenia. En este caso habrá que tratar la enfermedad de base o administrar ferroterapia y repetir el hemograma posteriormente. Si a pesar de esto, la trombocitosis es persistente y no explicada, determinaremos en primer lugar, el reordenamiento BCR/ABL1; en segundo lugar, si este es negativo, solicitaremos las mutaciones por orden de frecuencia y teniendo en cuenta que en general, son mutuamente excluyentes. Esto es, si la mutación en *JAK2* es positiva, no es necesario realizar las siguientes, pero si esta es negativa, habrá que realizar la siguiente en frecuencia. VSG: volumen de sedimentación globular; MPL: receptor de trombopoyetina. Ver texto. Modificado de Alimam et al (2015).

La extensión de sangre periférica mostró una trombocitosis marcada y la presencia de agregados plaquetarios, anisocitosis, vacuolización e hipogranularidad plaquetaria, que se acompañó de un número aumentado de plaquetas grandes. Por este motivo, estos pacientes presentan valores elevados de volumen plaquetario medio y de la amplitud de distribución del volumen plaquetario, como se apreciaba en nuestra paciente. La presencia de las distintas mutaciones en esta entidad confieren una ventaja proliferativa mieloide, megacariocítica y un aumento de la activación plaquetaria y

leucocitaria mediada por la vía *JAK2-STAT* que confieren las características clínicas de la entidad.

Dado que la hiperkalemia o hiperpotasemia causa importantes alteraciones en la repolarización cardíaca es clave realizar un correcto diagnóstico y oportuno tratamiento de la misma. Nuestra paciente presentaba una hiperkalemia severa sin causa aparente y sin signos de cardiotoxicidad en un ECG. Las principales causas de falsa hiperkalemia son las variables preanalíticas, tales como una venopunción difícil, un transporte o almacenamiento inadecuado. Se asocian habitualmente a hemólisis *in vitro*, aunque no siempre. La presencia de trombocitosis extrema y la ausencia de cardiotoxicidad en la paciente descrita hicieron sospechar una posible pseudohiperkalemia. De este modo, la cifra de potasio en plasma fue normal en nuestra paciente (potasio 4 mEq/L, VN: 3,5-5,5). Una diferencia superior a 0,36 mEq/L en la concentración de potasio entre el plasma y el suero es diagnóstico de pseudohiperkalemia. Este artefacto de laboratorio se da entre el 18-67 % de las TE, pero también, se puede encontrar en la policitemia vera (15-75 %), mielofibrosis primaria (50 %) o incluso en la trombocitosis secundaria (34 %), según las series. El mecanismo subyacente es un aumento de la liberación de potasio al medio durante la activación plaquetaria y la coagulación. Por tanto, es muy importante reconocer esta falsa hiperpotasemia en las neoplasias mieloproliferativas para evitar un diagnóstico erróneo y tratamiento innecesario.

¿Es necesario realizar controles de heparinemia (actividad anti-factor X activado) para valorar la eficacia del tratamiento?

A diferencia de las heparinas de alto peso molecular (heparina sódica), las heparinas de bajo peso molecular tienen una farmacocinética y farmacodinamia predecible, además de una semivida mayor, por lo que no precisan en general, un control de laboratorio para ajustar su dosis. Únicamente en determinadas situaciones clínicas como la insuficiencia renal, en la que se puede acumular el fármaco por una menor excreción o durante la infancia, gestación y en sujetos con pesos extremos debido a un diferente volumen de distribución, estaría indicado la determinación de la actividad anti-factor Xa para ajustar dosis de la misma. La técnica de determinación debe ser cromogénica y la muestra se debe obtener a las 4 horas tras la administración de la heparina para observar el pico máximo de actividad anti-Xa. Nuestra paciente no cumplía ningún criterio de los anteriores y no estaba indicado realizar una monitorización de la actividad de anti-factor X activado durante el tratamiento.

En conclusión, se trataba de una paciente de mediana edad con una neoplasia mieloproliferativa *BCR/ABL1* negativa tipo trombocitemia esencial calreticulina positiva (cumplía los cuatro criterios mayores de la OMS) que debutó con una trombosis venosa profunda (con dímero D elevado y ecografía compatible) con pseudohiperkalemia, estudio de trombofilia dentro de la normalidad y tratada con heparina de bajo peso molecular que no precisó monitorización.

Criterios mayores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trombocitosis persistente $> 450 \times 10^9/L$ 2. Biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño con núcleos hiperlobulados, sin aumento significativo de la granulopoyesis, eritropoyesis o fibrosis reticulínica (grado < 1) 3. No evidencia de leucemia mieloide crónica <i>BCR/ABL1</i> positiva, policitemia vera, mielofibrosis primaria, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloide según los criterios diagnósticos de la OMS 4. Mutación en <i>JAK2</i>, calreticulina o el receptor de trombopoyetina (<i>MPL</i>)
Criterio menor
<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de otro marcador clonal en ausencia de trombocitosis reactiva
El diagnóstico requiere la presencia de los cuatro criterios mayores o tres de los primeros criterios mayores y el menor

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 para la trombocitemia esencial.

Modificado de Rumi et al y Passamonti et al.

Recordar que:

1. La escala de Wells nos ayuda a predecir el riesgo de padecer una trombosis venosa profunda en la práctica clínica diaria.
2. La determinación cuantitativa del dímero D tiene elevado valor predictivo negativo y es fundamental para descartar una enfermedad tromboembólica venosa.
3. El estudio de trombofilia debe realizarse únicamente en pacientes jóvenes con trombosis sin factor desencadenante, en la enfermedad tromboembólica venosa de repetición o trombosis de localización inusual.
4. La TE es la neoplasia mieloproliferativa más frecuente y se caracteriza por trombocitosis, hiperplasia megacariocítica, complicaciones trombóticas y hemorrágicas y presencia de la mutación de *JAK2*, calreticulina o *MPL*.
5. La pseudohiperkalemia es un hallazgo frecuente en las neoplasias mieloproliferativas
6. La determinación de la actividad anti-factor Xa cromogénica durante el tratamiento con heparina de bajo peso molecular está indicado en la insuficiencia renal, infancia, gestación o en pesos extremos.

BIBLIOGRAFÍA

Alimam S, Wilkins BS, Harrison CN. How we diagnose and treat essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2015;171(3):306-21.

Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Tratamiento de la trombocitemia esencial. *Med Clin (Barc)* 2013;141:260-64.

Arellano-Rodrigo E. Patogenia molecular y celular de la trombosis en las neoplasias mieloproliferativas. *Hematología Práctica* 2010; 5: 19-27.

Arellano Rodrigo E. Diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas. *Ed Cont Lab Clin* 2016;22:24-36.

Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016;388(10063):3060-3073.

García de Guadiana L, Oliver Sáez P, Merino González A, Valcárcel Piedra G, Guillén Campuzano E, Arellano Rodrigo E, et al. Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. *Lab Clín* 2017;10:31-42.

Lábadi A, Nagy A, Szomor A, Miseta A, Kovács GL. Factitious hyperkalemia in hematologic disorders. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(1):66-72.

Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):1-9.

Páramo JA. ¿A quién se debería realizar un estudio de trombofilia? *Med Clin (Barc)* 2007;128:665-67.

Passamonti F, Maffioli M. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):534-542.

Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med* 2016;47(2):90-102.

Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129(6):680-692.

Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):165-86.

Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Lim W, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):154-64.