



CASOS CLÍNICOS DE BIOLOGÍA HEMATOLÓGICA

Ed. Cont. Lab. Clin 35: 26 - 29

MUJER DE 51 AÑOS QUE ACUDE A URGENCIAS POR DOLOR ABDOMINAL TIPO CÓLICO Y DOLOR CERVICAL DESDE HACE CUATRO MESES, CON REAGUDIZACIÓN EN LOS ÚLTIMOS 10 DÍAS.

Dra. María Elena Redín y Miren Lacasta Esain.

Servicio de Bioquímica. Core Hematología. Hospital Universitario Donostia.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 51 años que acude a urgencias por dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio derecho. Hace una semana sufrió un episodio de gastroenteritis con náuseas y vómitos. Refiere dolor cervical irradiado a hombro derecho de tipo mecánico desde hace cuatro meses, con reagudización en los últimos 10 días.

Sin antecedentes médicos de interés.

Analítica urgente.

Creatinina	0,94 mg/dl	0,4-1,0	Proteínas totales	10,5 g/dl	6,6-8,7
Sodio	133 mEq/l	135-145	Hemoglobina	8,5 g/dl	12-15,3
Potasio	4,36 mEq/l	3,3-5,1	Leucocitos	12,46x10³/μl	3,8-10
Cloro	90 mEq/l	93-110	Monocitos %	31%	3,5-12
Calcio	10,6 mg/dl	8,6-10,2	Monocitos abs.	3,88x10³/μl	0,2-0,9

Resto de la analítica sin alteraciones destacables.

Alarmas del hemograma:

Monocitosis, blastos y posibles linfocitos atípicos (Figura 1).

La monocitosis junto con la alarma de blastos y linfocitos atípicos reactivos obligó a revisar el frotis.

Al revisar las imágenes en Cellavision se objetivó la presencia de 21 % de células plasmáticas (CP) de morfología madura, junto a marcado rouleaux, por lo que la paciente fue ingresada para su estudio. Figuras 2 y 3.

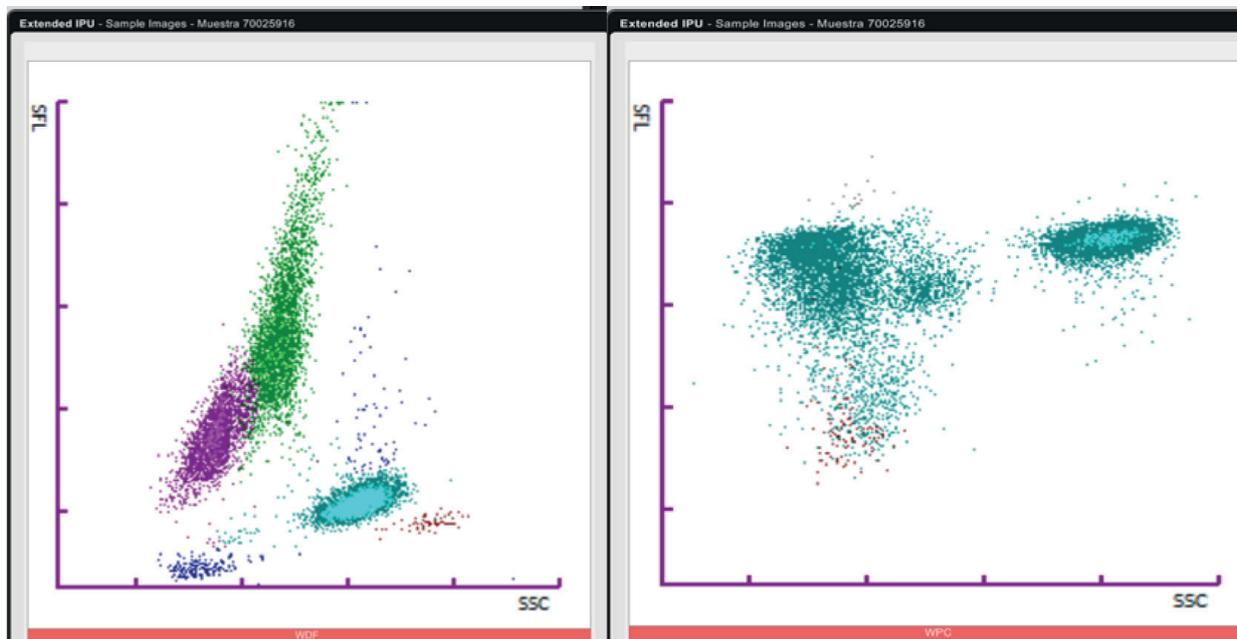


Figura 1: Escategramas del autoanalizador Sysmex XN-2000.

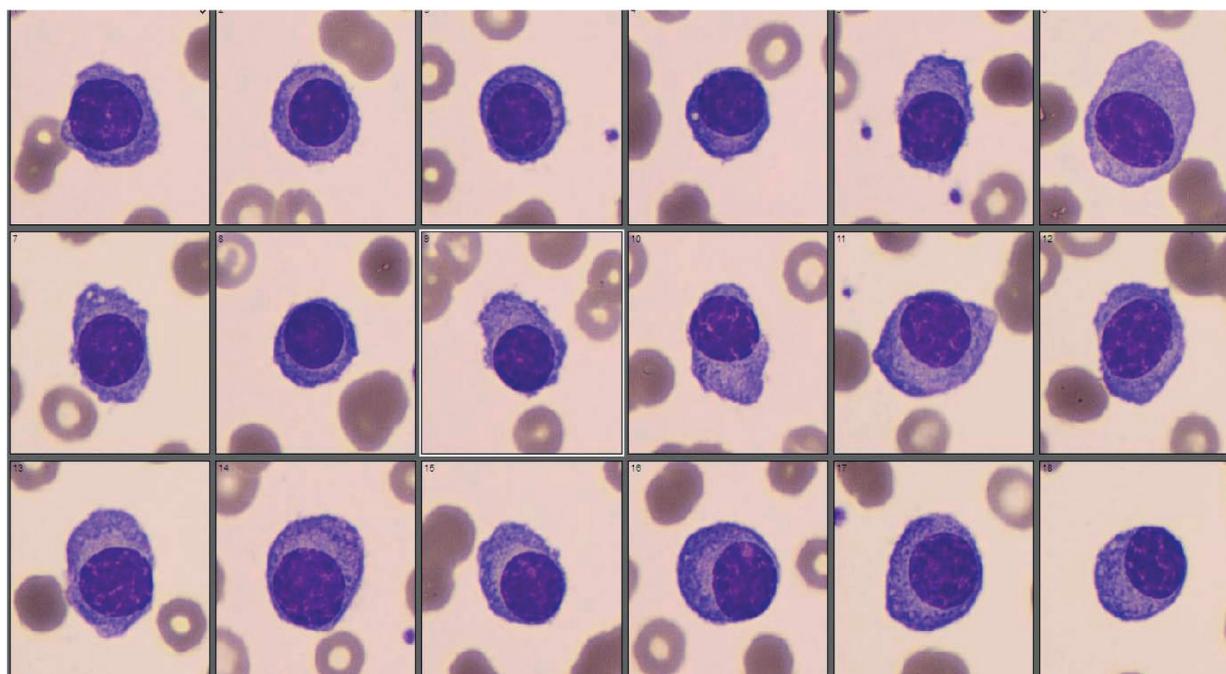


Figura 2: Células plasmáticas visualizadas en el CellaVision DM96.

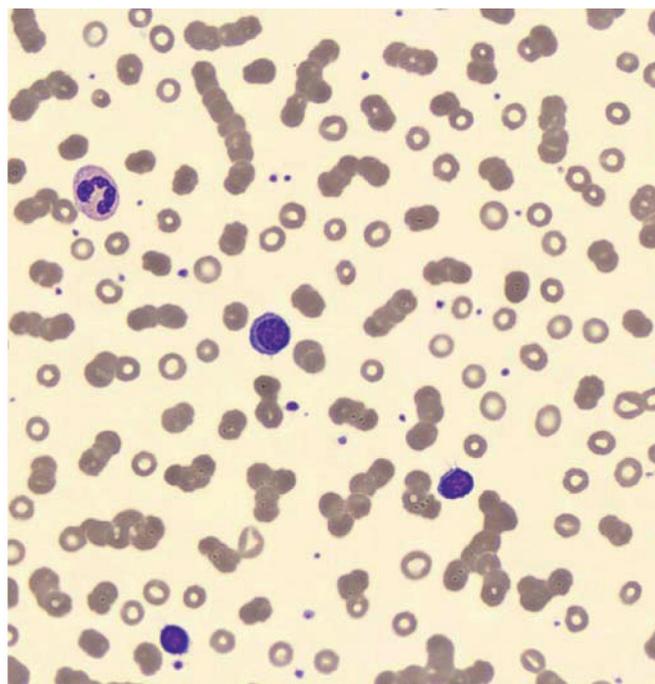


Figura 3: Rouleaux en sangre periférica: hematíes agrupados formando "pilas de monedas".

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aspirado médula ósea: presencia de un total de 63 % de células plasmáticas.

Cuantificación de inmunoglobulinas: IgA 49,73 g/l (0,7-4), IgG 1,17 g/l (7-16), IgM 0,11 g/l (0,4-2,3)

Cadenas ligeras libres en suero: kappa 2,64 mg/l (3,30-19,40), lambda 1.897,18 mg/l (5,71-26,30), ratio Kappa/Lambda próximo a cero.

Pruebas serológicas: no se encontró presencia de signos de infección reciente.

β -2-microglobulina: 11,97 mg/dl (0,8-2,2).

Proteinograma: presencia de componente monoclonal IgA lambda de 5,59 g/dl que migra en la fracción beta. En la fracción gamma se observa un pico de 0,1g/dl de cadenas ligeras lambda.

Proteinuria: 379,3 mg/dl (0-10), 10.620 mg/24h (28-141)

Proteinograma de orina: presencia de una banda monoclonal de 263,2 mg/dl, 7.369,6 mg/24h.

Inmunofijación de orina: presencia de proteína de Bence Jones Lambda.

Inmunofenotipo: presencia de 100 % de CP de fenotipo aberrante CD138+/CD38+/CD19-/CD45-/CD56-.

Fenotipo normal: CD138+/ CD38+/CD19+/CD45+/CD56-

Ecografía abdominal: sin hallazgos significativos

Resonancia magnética: patrón de infiltración difusa severa de la médula ósea

Cariotipo normal.

Fluorescence In Situ Hibridation (FISH): el 67 % de los núcleos presenta amplificación de la región 1q21, y el 53 % deleción heterocigota de la región terminal 5' del cromosoma 14.

DIAGNÓSTICO

Leucemia primaria de células plasmáticas (LCPp) con hipercalcemia leve e inicio de deterioro de la función renal.

BIBLIOGRAFÍA

Fernández de Larrea et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements. Response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27, 780-791.

Rajkumaret et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15, e538-48.

Pagano et al. Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients. *Annals of Oncology* 2011; 22, 1628-1635.

Khosravi S. Leucemia de células plasmáticas: variante rara del mieloma múltiple. Caso clínico. *An. Med. Interna* 2005; 22, 532-534.

Plasma cell leukemia. UptoDate. Última revisión marzo de 2016.

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 – Enero 2018 (recibido para publicación Junio 2017).

RESOLUCIÓN DEL CASO

Presentamos este caso por la rareza del mismo y para destacar la importancia del frotis de sangre periférica, que se revisó gracias a las alarmas del autoanalizador, y en el que se constató la presencia de un 21 % de células plasmáticas, lo cual orientó de inmediato el diagnóstico.

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una enfermedad agresiva de peor pronóstico y supervivencia más corta que el mieloma múltiple (MM). Se caracteriza por la presencia de células plasmáticas clonales en sangre periférica en proporción mayor del 20 % o más de 2.000/ μ l. Es una entidad con diferencias clínicas y biológicas en comparación con el MM y por el momento existe poca información sobre la mejor terapia a emplear.

EVOLUCIÓN

La paciente ingresa a cargo de hematología. Se le suministran sueroterapia y diuréticos por hipercalcemia leve y analgesia para el dolor. Se propone inicio de quimioterapia según esquema VRD (bortezomib, lenalidomida, dexametasona), pero dada la gravedad de su enfermedad la paciente decide trasladarse a su país de origen firmando el alta voluntariamente.

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

La leucemia de células plasmáticas (LCP) es una variante infrecuente del mieloma múltiple (MM), suponiendo un 2-3 % de los casos. Un 60 % son LCP primarias (LCPp) que se producen de novo, sin historial previo de MM y el 40 % restante son secundarias a progresión de MM preexistente (LCPs). La progresión del MM ocurre en el 1-4 % de los casos, y su incidencia va en aumento, probablemente debido a la mayor supervivencia de estos pacientes. Se trata de una proliferación maligna de células plasmáticas clonales en médula ósea y sangre periférica. Su curso clínico es agresivo y la supervivencia es corta en la mayoría de los casos (6-8 meses). La incidencia se estima en 0,8-1,5 casos nuevos por millón de personas/año. La presentación clínica es inespecífica (fatiga, pérdida de peso, dolor óseo) aunque comparte algunos signos con la leucemia aguda, pudiendo cursar con leucocitosis, anemia, trombopenia y organomegalias, y síntomas propios del mieloma múltiple, tales como insuficiencia renal, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, infecciones recurrentes, hepatomegalia y esplenomegalia.

Criterios diagnósticos:

La presencia de más del 20 % de células plasmáticas en sangre periférica ó más de 2.000/ μ l. Son criterios arbitrarios y actualmente se está investigando si con valores más bajos (por ejemplo más del 5 % o un recuento absoluto de más de $0,5 \times 10^9/l$) tendrían similar valor diagnóstico.

Por otra parte, también tenemos los criterios diagnósticos propios del mieloma múltiple sintomático (*International Myeloma Working Group*).

Se considera criterio diagnóstico de MM la presencia de >10 % de células plasmáticas (CP) en médula ósea o evidencia de plasmocitoma medular o extramedular confirmado con biopsia, más alguno de los siguientes criterios:

- Daño orgánico atribuible al mieloma (criterios CRAB):
 - Hipercalcemia > 11 mg/dl
 - Daño renal. Aclaramiento de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica mayor de 2 mg/dl.
 - Anemia. Hemoglobina < 10 mg/dl.
 - 1 o más lesiones osteolíticas.

- Uno o más de los siguientes marcadores de malignidad, incluso en ausencia de CRAB.
 - Más del 60 % de células plasmáticas clonales en médula ósea.
 - Ratio cadena ligera libre involucrada/no-involucrada superior a 100, siendo la cadena involucrada de más de 100 mg/l.
 - 1 o más lesiones focales en resonancia magnética, de 5 mm o más.

Las características morfológicas de las células plasmáticas dependen del estado madurativo en el que se encuentren. Las CP maduras tienen tamaño mediano-grande, son ligeramente ovaladas, con núcleo redondo excéntrico con cromatina condensada en "rueda de carro", halo perinuclear y citoplasma intensamente basófilo. Las inmaduras tienen elevada relación núcleo citoplasma, cromatina laxa y nucléolo prominente.

Las principales proteínas monoclonales implicadas son IgG (33 %) e IgA (20 %), con muy pocos casos descritos de IgD (3 %) e IgE (1%). Un 35 % son secretoras de cadenas ligeras libres (15 % en el caso de MM) y menos del 10 % son no secretoras.

Marcadores inmunofenotípicos: suelen carecer de expresión de CD56, con mayor frecuencia expresan CD20 y CD27, y se expresa CD28 con mayor frecuencia en LCPs. En MM la adquisición del antígeno CD28 parece correlacionarse con incremento de la tasa proliferativa y progresión de la enfermedad. También se observa un aumento de los niveles de CD95 soluble. CD9, CD117, CD56 y HLA-DR se expresan menos en LCP que en MM.

Genética: mayor incidencia de alteraciones citogenéticas en LCP comparado con MM. En la LCP el 63-67 % de los casos tienen cariotipos hipodiploides (MM 60 % hiperdiploides) siendo frecuente el hallazgo de cariotipos complejos.

En el FISH se encuentran translocaciones con mayor frecuencia: t (11;14), t (14;16), t (4;14); inactivación de p53, del (13q), del (17p), del (1p) y amplificación 1q.

En cuanto a los estudios moleculares, son frecuentes las anomalías en los oncogenes MYC, NRAS y KRAS, posible asociación con una menor supervivencia en pacientes con LCPp.

Comparación entre MM (o LCPs) y LCP primaria:

El MM tiene una edad media de aparición entre 65-70 años mientras que la LCPp aparece en personas más jóvenes (media de edad 55 años), y tienen mejor pronóstico respecto al MM transformado a leucemia. El dolor óseo, fracturas patológicas, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteoporosis, anemia normocítica y normocroma son más frecuentes en MM, mientras que en la LCPp hay mayor frecuencia de organomegalias y adenopatías. El componente monoclonal sérico y/o urinario suele ser de menor cuantía en las LCPp, mientras que presentan mayor incidencia de alteraciones citogenéticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como ya se ha comentado la distinción entre LCP y MM se hace en función del número de células plasmáticas circulantes. También se debe hacer el diagnóstico diferencial con otros linfomas y leucemias con células anormales circulantes:

- Observar morfología en el frotis de sangre periférica.
- Confirmación de la presencia de células plasmáticas monoclonales por citometría de flujo.

Por otro lado, se pueden observar CP circulantes en otras patologías no malignas, como por ejemplo, una sepsis severa o una mononucleosis infecciosa. Por tanto, se debe diferenciar los procesos neoplásicos con células plasmáticas circulantes de las plasmocitosis reactivas policlonales comprobando la ausencia de componente monoclonal.

TRATAMIENTO

Es una enfermedad incurable y de mal pronóstico. El objetivo es mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de estos pacientes. No hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren cual es el mejor esquema de tratamiento a aplicar y las recomendaciones están basadas en pequeñas series retrospectivas, casos clínicos y extrapolación de datos de pacientes con mieloma múltiple. En general, pacientes menores de 65 años y con buen estado general se tratan con terapia agresiva de inducción, por ejemplo, según esquema VDT-PACE (bortezomib, dexametasona, talidomida, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida y etoposido), y se les realiza un trasplante autólogo/ alogénico de progenitores hematopoyéticos. Para el resto de pacientes no candidatos a trasplante, la principal opción es la quimioterapia, teniendo un peor pronóstico.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se deberían realizar las siguientes pruebas:

- Cuantificación de células plasmáticas circulantes en el frotis de sangre periférica.
- Medida de la proteína monoclonal en suero y en orina.
- Evaluación de enfermedad extramedular.
- Estudio de la médula ósea.
- Cuantificación de cadenas ligeras libres en suero y cuantificación de células plasmáticas circulantes por citometría de flujo para identificar la respuesta completa estricta.

Por otro lado, se debe vigilar la posible aparición de un posible síndrome de lisis tumoral, debido a la elevada carga tumoral y al elevado índice proliferativo. Se deberían monitorizar ácido úrico, calcio, fósforo y creatinina sérica.

A RECORDAR:

- La LCP es una entidad muy poco frecuente, clínica y biológicamente distinta del MM.
 - Su curso clínico es agresivo y de peor supervivencia que el MM.
 - Se caracteriza por la presencia en sangre periférica de más del 20 % de células plasmáticas ó más de 2.000/ μ l.
 - La revisión del frotis de sangre periférica es de gran importancia, ya que es una manera rápida de orientar el diagnóstico observando la presencia de células plasmáticas circulantes, y en muchos casos la disposición de los hematíes en forma de *rouleaux*.
-