

Marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -exametazima y policitemia vera: un hallazgo casual

Leucocyte labelling with ^{99m}Tc -exametazime and polycythemia vera: a casual finding

Mónica Romero-Otero¹, Mar Soria-Merino¹, Roberto Maestre-Cutillas¹, Rafael Díaz-Expósito², Héctor Rodríguez-Parra³, Adela Cánoves-Llombart³, Jorge Sabater-Sancho³, Viviana Carrero-Vásquez³

¹ Unidad de Radiofarmacia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

² Servicio de Medicina Nuclear, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España.

³ Sección de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v60i4.9410>

Nota Clínica Clinical Note

Correspondencia Correspondence

Mónica Romero Otero
e mail: romero_monote@gva.es

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos Acknowledgements

Received: 17.05.2019
Accepted: 17.06.2019

RESUMEN

La clasificación oficial de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de 2016 introduce el concepto de policitemia vera (PV) enmascarada y revela que esta entidad ha sido infradiagnosticada en el pasado.

Se presenta el caso de un varón de 49 años, fumador, intervenido de fractura de tobillo hace más de 15 años, remitido para valorar un posible proceso infeccioso asociado. Al no producirse separación previa de los hematíes por sedimentación durante el procedimiento de marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -exametazima se revisaron las causas de disminución de la velocidad de sedimentación globular. Entre ellas destacan la poliglobulia y el hábito tabáquico, ambas presentes en el paciente. Se recomendó realización de estudio hematológico que concluyó con el diagnóstico de PV. Las indicaciones del especialista en Radiofarmacia permitieron diagnosticar un caso no identificado hasta entonces, pese a que el paciente presentaba síntomas desde hacía años.

Palabras clave: policitemia vera; leucocitos marcados; velocidad de sedimentación globular.

ABSTRACT

The official World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissue tumors introduces in 2016 the concept of masked polycythemia vera (PV) and reveals that this entity has been underdiagnosed in the past. We present the case of a 49-year-old man, smoker, operated on for ankle fracture more than 15 years ago, referred to evaluate a possible associated infectious process. As there was no previous separation of the red blood cells by sedimentation during the leukocyte labelling procedure with ^{99m}Tc -exametazima, the causes of decreased erythrocyte sedimentation rate were reviewed. These include polyglobulia and smoking, both present in the patient. A haematological study was advised, which concluded with the diagnosis of PV. The indications of the specialist in Radiopharmacy allowed diagnosing a case not identified until then, although the patient had had symptoms for years.

Keywords: polycythemia vera; labelled leukocytes; erythrocyte sedimentation rate.

INTRODUCCIÓN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) crónica que resulta de la expansión clonal de un progenitor hematopoyético y que se distingue de otras NMP por la eritrocitosis. El 99% de los pacientes presentan una mutación somática en los exones 12 o 14 del gen *Janus kinasa 2* (JAK2) y la gran mayoría son portadores del alelo JAK2 V617F^(1,2).

La clasificación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de 2016, establece los criterios diagnósticos para las siete subcategorías de NMP relacionadas con mutaciones JAK2/CARL/MPL, incluyendo PV, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Esta clasificación introduce una serie de cambios con respecto a la anterior de 2008, entre los que destaca la disminución del valor umbral de hemoglobina y hematocrito, así como el concepto de PV enmascarada, lo que supone un cambio en el panorama diagnóstico y terapéutico de este subtipo de síndromes mieloproliferativos y revela que la PV ha sido infradiagnosticada en el pasado. La OMS considera la combinación de aspectos clínicos, morfológicos y de genética molecular como la forma más adecuada para identificar este tipo de enfermedades⁽³⁾.

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso, con manifestaciones relacionadas con el aumento de la viscosidad de la sangre causado por el aumento del componente celular que conduce a falta de oxigenación, lo que provoca síntomas que incluyen cefalea, trastornos visuales, vértigo y *tinnitus*. Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar episodios de trombosis arterial o venosa que, en ocasiones, puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Los hallazgos clínicos son inespecíficos, pudiendo incluir visceromegalia, plétora facial o nódulos gotosos⁽⁴⁾.

Se han identificado diversos factores de riesgo y genéticos predisponentes, como la edad avanzada y los antecedentes trombóticos. Los niveles elevados de leucocitos y la mutación de JAK2 superior al 50% se han relacionado con peor evolución^(1,4).

El tratamiento de la PV tiene como objetivo reducir las complicaciones, mejorando así la supervivencia. Los eventos tromboembólicos son la principal causa de morbilidad y mortalidad, por lo que su prevención constituye el objetivo principal de cualquier estrategia terapéutica⁽²⁾. La piedra angular del tratamiento de la PV consiste en flebotomías periódicas para mantener el hematocrito por debajo del 45% y en la utilización de bajas dosis de ácido acetilsalicílico. En los pacientes de alto riesgo entre 40 y 75 años, se recomienda la utilización de hidroxycarbamida como trata-

miento de primera línea e interferón α o anagrelide como segunda línea⁽¹⁾.

Diagnóstico de osteomielitis mediante pruebas de imagen

La osteomielitis o infección ósea puede estar relacionada con una lesión penetrante o con la diseminación de la infección desde tejidos adyacentes o vía sanguínea. A diferencia de la celulitis, suele requerir tratamiento antibiótico a largo plazo y posiblemente cirugía, por lo que es importante un diagnóstico temprano para un establecer un tratamiento adecuado. La gammagrafía ósea en tres fases con ^{99m}Tc-difosfonatos es una prueba de imagen sensible y precisa, que permite diferenciar entre osteomielitis y celulitis al poner de manifiesto el remodelado óseo secundario a la osteomielitis antes de que se produzcan cambios anatómicos visibles en las imágenes radiográficas. Por su baja especificidad, requiere de pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico. En este sentido, la gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}Tc-exametazima es de elección, al permitir un diagnóstico más rápido que otros radiofármacos gracias a su mayor disponibilidad. Los anticuerpos monoclonales antigranulocitos marcados con ^{99m}Tc son una buena alternativa, si bien presentan el inconveniente de una posible respuesta inmune cruzada^(5,6,7).

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años, fumador, intervenido de fractura de tobillo derecho hace más de 15 años que presentaba una zona ulcerosa en la cara medial del astrágalo-calcáneo con mala evolución y que fue remitido a Medicina Nuclear para valorar un posible proceso infeccioso asociado.

En el estudio gammagráfico óseo con ^{99m}Tc-difosfonatos en tres fases (vascular ósea, precoz y tardía) se observó la fijación del radiofármaco en zona de articulación tibio-astagalina, con intenso componente osteoblástico, así como en zona adyacente del cuboides (Figura 1), por lo que se programó un estudio con leucocitos marcados con ^{99m}Tc-exametazima.

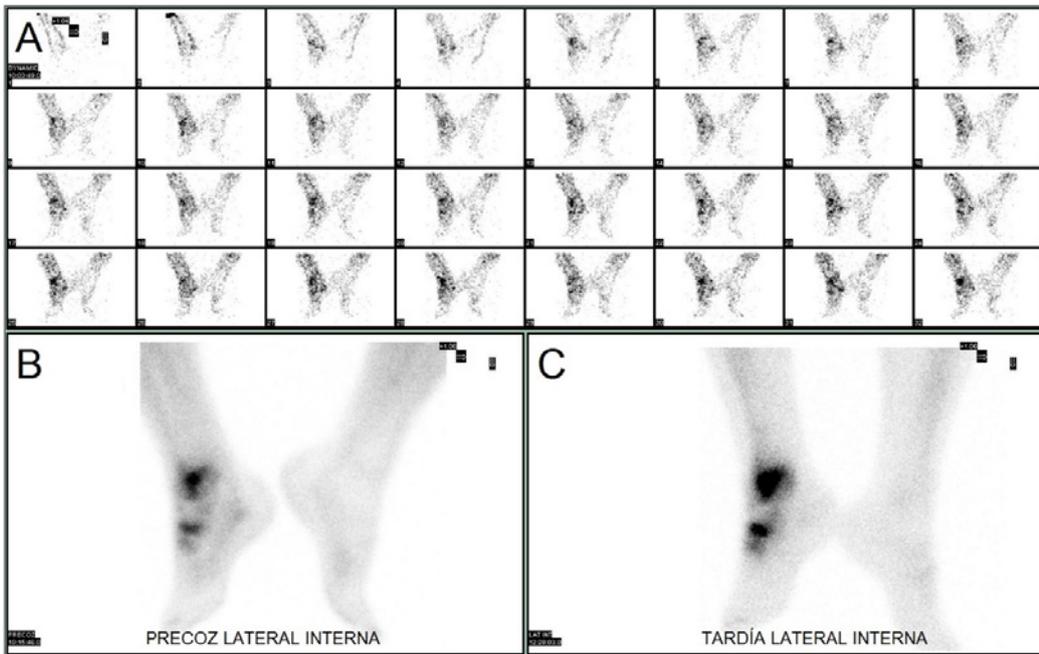


Figura 1. Gammagrafía ósea en tres fases con ^{99m}Tc -difosfonatos. (A) Imágenes dinámicas; (B) Imagen precoz; (C) Imagen tardía

Según los Procedimientos Radiofarmacéuticos de la Real Farmacopea Española⁽⁸⁾, el marcaje de leucocitos con ^{99m}Tc -exametazima requiere su separación previa de los hematíes mediante sedimentación, utilizando hidroxietilalmidón al 6% para facilitar la separación celular. En estas condiciones, el tiempo de sedimentación puede variar de 30 a 75 minutos en función de la velocidad de sedimentación globular de cada paciente. En el presente caso no se produjo sedimentación de los hematíes, a pesar de prolongar el proceso

durante 120 minutos. Al no poder separar los hematíes de los leucocitos por el procedimiento recomendado, el complejo ^{99m}Tc -hexametazima marcaría también los hematíes haciendo que las imágenes no fueran resolutivas⁽⁹⁾.

Ante la imposibilidad de realizar la prueba, se programó un estudio con anticuerpos antigranulocitos marcados con ^{99m}Tc que no mostró anomalías en la fijación del radiofármaco indicativas de un proceso infeccioso (Figura 2).

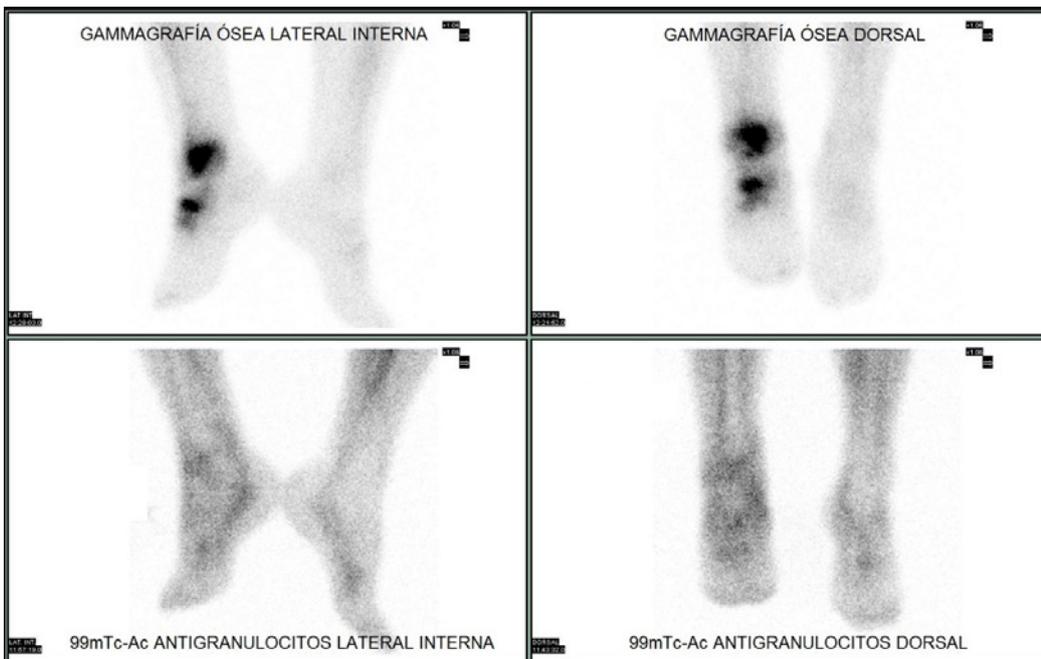


Figura 2. Estudio comparativo entre imágenes tardías de gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonatos (arriba) que muestra hipercaptación del radiofármaco e imágenes de gammagrafía con anticuerpos antigranulocitos marcados con ^{99m}Tc (abajo) en las que no se observan anomalías

Existen diversas situaciones que pueden ocasionar disminución de la velocidad de sedimentación globular (VSG), llegando a ser de 0 mm, entre las que destacan los síndromes de hiperviscosidad, las poliglobulias, el hábito tabáquico, la insuficiencia cardíaca y la leucocitosis extrema⁽¹⁰⁾.

Aunque el hecho de ser fumador podría explicar la baja VSG, el aspecto rubicundo que presentaba el paciente durante la extracción de sangre indujo a consultar el hemograma en busca de posibles alteraciones. Se observaron valores aumentados en todas las series sanguíneas: leucocitos ($13,49 \times 10^9/L$), neutrófilos ($9,61 \times 10^9/L$), hematíes ($7,03 \times 10^{12}/L$), hemoglobina (20,8 g/dl), hematocrito (61%), plaquetas ($446 \times 10^9/L$) y plaquetocrito (0,49%).

A la vista de estos resultados, se recomendó realizar estudio y valoración hematológica del paciente, que reveló unos niveles séricos de eritropoyetina bajos (1,3 U/L), la ausencia de datos en el frotis sanguíneo sugestivos de existencia de fibrosis medular y la presencia de la mutación V617F del gen JAK2 (4%). El paciente refirió alteraciones visuales ocasionales, mostrando la exploración física facies pletórica y ausencia de esplenomegalia. De acuerdo con los hallazgos, el paciente fue diagnosticado de PV iniciando tratamiento con flebotomías semanales y ácido acetilsalicílico a dosis bajas. Asimismo, se recomendó estricto control de todos los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial y dislipemia) debido a la asociación de la enfermedad con el incremento del riesgo trombotico. Posteriormente, el paciente fue tratado con hidroxycarbamida por la imposibilidad de acudir con frecuencia a las flebotomías.

CONCLUSIONES

En el caso descrito, el paciente presentaba plétora facial, alteraciones visuales, poliglobulia y factores de riesgo, como hábito tabáquico e hiperlipemia, todo ello concordante con el patrón de la PV. La colaboración del especialista en Radiofarmacia permitió diagnosticar un caso de PV que no había sido identificado hasta ese momento, pese a que el paciente presentaba síntomas desde hacía años.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *British Journal of Haematology*. 2016;172(3):337-49. doi: 10.1111/bjh.13812.
2. Stein BL, Moliterno AR, Tiu RV. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol*. 2014;93(12):1965-76. doi: 10.1007/s00277-014-2205-y.
3. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal*. 2018;8(2):15. doi: 10.1038/s41408-018-0054-y.
4. Sultan S, Irfan SM, Murad S. Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Polycythaemia Rubra Vera - a Five Year Experience from a Tertiary Care Center. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1531-3. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.1531.
5. Palestro CJ. Radionuclide Imaging of Musculoskeletal Infection: A Review. *J Nucl Med*. 2016;57(9):1406-12. doi: 10.2967/jnumed.115.157297.
6. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Imaging of musculoskeletal infections. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(6):1197-218. doi: 10.1016/j.berh.2006.08.009.
7. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med*. 2000;25(12):963-77. doi: 10.1097/00003072-200012000-00002.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Medicamentos de Uso Humano - Fabricación de Medicamentos - Farmacopea - Marcaje de Leucocitos con Tecnecio (99mTc) Exametazima (HM-PAO). [citado 14 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/farmacopea/informacionRFE/guia1.htm>.
9. Pérez FJ, Matilla A, Tercero JM, Martínez F, Becerra D. Red blood cells labelling with 99mTc-d, I-HM-PAO: an alternative method for specific cases. *J Label Compd Radiopharm*. 2003;46(10):945-58. doi: 10.1002/jlcr.728.
10. Merino Romero J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Med Integr*. 2002;39(7):325-9.