

CASUÍSTICAS / Case Reports

HIPOFOSFATEMIA E HIPERFOSFATEMIA ESPURIAS EN UNA PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE

María Diehl,^{1*} Carolina L. Carrizo,¹ Dorotea Fantl,² Graciela B. Jiménez³

1. Sección Osteopatías Metabólicas. Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear; 2. Sección Hematología. Servicio de Clínica Médica; 3. Laboratorio Central. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

El mieloma múltiple se asocia con insuficiencia renal e hiperfosfatemia y también menos frecuentemente con síndrome de Fanconi e hipofosfatemia. Sin embargo, en aisladas ocasiones, se han descrito hipofosfatemia e hiperfosfatemia espurias por interferencia de paraproteínas en el análisis bioquímico.

Se presenta una paciente de 64 años con diagnóstico de mieloma múltiple con valores basales de calcemia y fosfatemia normales, que evoluciona con hipofosfatemia severa (< 0,5 mg/dl). Se indica tratamiento con fosfato intravenoso que se suspende a las 8 horas ante la rápida normalización (3,8 mg/dl). Un control posterior muestra un valor de fosfatemia >16 mg/dl. Se repite la determinación con dilución de la muestra con resultado normal (3,8 mg/dl). A los dos meses, una fosfatemia menor de 0,5 mg/dl fue normal posdilución (3,5 mg/dl). En pacientes con hipofosfatemia severa sin causa clara se debería descartar la presencia de hipergammaglobulinemia. Existen casos en los que esta alteración llevó al diagnóstico de mieloma múltiple. Por otra

parte es importante considerar la posibilidad de interferencia en la medición del fosfato en pacientes con paraproteinemia para evitar estudios diagnósticos y tratamientos innecesarios y potencialmente peligrosos. Este caso clínico es la primera descripción de hipofosfatemia e hiperfosfatemia espurias por interferencia de paraproteínas en una misma paciente, según nuestro conocimiento.

Palabras clave: mieloma múltiple, hiperfosfatemia espuria, hipofosfatemia espuria, pseudohipofosfatemia, pseudohiperfosfatemia, paraproteínas.

Summary

SPURIOUS HYPOPHOSPHATEMIA AND HYPERPHOSPHATEMIA IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA

Patients with multiple myeloma may present either hypophosphatemia as a consequence of proximal tubular dysfunction or hyperphosphatemia in the setting

* Correo electrónico: maria.diehl@gmail.com



of renal failure. Nonetheless, spurious hypophosphatemia and hyperphosphatemia due to paraprotein-interfering serum phosphate assays have been occasionally described. A 64 year-old female with multiple myeloma and phosphatemia within the normal range at the time of diagnosis developed severe hypophosphatemia (<0.5 mg/dl). Potassium phosphate was administered intravenously and withdrew 8 hours later when serum phosphate levels normalized (3.8 mg/dl). Some days later serum phosphate was >16 mg/dl. A diluted blood sample displayed a real value of 3.8 mg/dl. Two months later, a laboratory control showed hypophosphatemia <0.5 mg/dl again but when the sample was diluted the phosphate level was 3.5 mg/dl. In patients with paraproteinemia and hyper or hypophosphatemia we must consider interference in the determination of phosphate. On the other hand when severe hypophosphatemia or hyperphosphatemia of unclear origin is present multiple myeloma should be ruled-out. This is the first description of spurious hypophosphatemia and hyperphosphatemia attributable to reading-interfering effect of paraproteins occurring in a single individual.

Key words: *multiple myeloma, spurious hyperphosphatemia, spurious hypophosphatemia, pseudohypophosphatemia, pseudohyperphosphatemia, paraproteins.*

Introducción

El fósforo es un componente esencial del hueso y otros tejidos y participa en múltiples procesos celulares como el almacenamiento de energía, la composición de las membranas y las señales de transducción. El fosfato es un anión predominantemente intracelular y el 85% del fósforo corporal total se encuentra en el esqueleto. Sus concentraciones séricas se mantienen entre 2,5 y 4,5 mg/dl y están reguladas por el pH, la dieta y factores hormonales.¹

El descenso de los valores de fosfatemia

puede estar mediado por disminución de la absorción intestinal de fósforo, aumento de la pérdida urinaria o pasaje del líquido extracelular al intracelular. La hipofosfatemia severa (menor de 1 mg/dl) es infrecuente. Sus consecuencias son potencialmente graves ya que puede producir, entre otras alteraciones, disfunción de los glóbulos rojos (hemólisis), de leucocitos (infecciones) y plaquetas, rhabdomiólisis e insuficiencia cardíaca.¹

El mieloma múltiple se asocia con síndrome de Fanconi e hipofosfatemia por pérdida tubular renal de fósforo y también con insuficiencia renal e hiperfosfatemia. Sin embargo, en aisladas ocasiones se describió la interferencia de las paraproteínas en la determinación de la fosfatemia con hiperfosfatemia o hipofosfatemia espurias.²⁻²²

Se presenta el caso clínico de una paciente con mieloma múltiple y valores de fosfatemia normales, por debajo del rango normal o elevado por interferencia de paraproteínas en su medición.

Caso clínico

Una paciente de sexo femenino, de 64 años, con diagnóstico de mieloma múltiple estadio III (componente monoclonal de tipo inmunoglobulina G lambda) y osteoporosis asociada se interna en el año 2006 para iniciar tratamiento quimioterápico.

En los análisis de laboratorio al momento del diagnóstico presenta: hematocrito 26% (VR: 37-47%), hemoglobina 8 mg/dl (VR: 11,5-16 g/dl), creatinina 1,3 mg/dl (VR: 0,5-1,2 mg/dl), eritrosedimentación 104 mm (VR: 2-20), fosfatasa alcalina 46 UI/L (VR: 31-100UI/L), proteínas totales 15,2 g/dl (VR: 6,3-7,8), albúmina 2,5 g/dl (VR: 3,2-5), banda monoclonal 10,4 g/dl, IgG sérica 13.400 mg/dl (VR: 800-1700), calcemia 9,3 mg/dl (VR: 8,5-10,5), fosfatemia 4,3 mg/dl (VR: 2,5-4,5). Las determinaciones de fosfatemia fueron realizadas por un equipo Beckman-Coulter de la línea Synchron LX20 (metodología: cinética- cronometrada).

Se indica tratamiento con vincristina, adria-

micina, prednisona, infusión de pamidronato 90 mg intravenoso (IV) y suplemento de calcio elemental 1 g/día. Comienza con episodios de diarrea que se autolimitan y suspende el aporte de calcio. Evoluciona con hipocalcemia e hipofosfatemia con astenia como único síntoma, que fueron atribuidas a pérdida digestiva y al tratamiento con bifosfonatos. Recibe tratamiento con calcio y calcitriol vía oral y evoluciona con normalización de la calcemia pero con fosfatemias bajas: 0,9 y menor de 0,5 mg/dl (valor confirmado). Se indica infusión de fosfato de potasio 30 mmol/día IV que se suspende a las 8 horas por normalización de la fosfatemia (3,8 mg/dl). Presenta posteriormente fosfatemias ligeramente elevadas sin medicación. En un control al alta con un valor de fosfatemia mayor de 16 mg/dl se realiza una dilución de la muestra; siendo el resultado real normal (3,5 mg/dl). A los dos meses, en un control de rutina, se advierte una fosfatemia menor de 0,5 mg/dl, pero fue normal posdilución: 3,5 mg/dl (Tabla 1).

Discusión

Los pacientes con mieloma múltiple pueden presentar hipofosfatemia por tubulopatía asociada o hiperfosfatemia por insuficiencia renal secundaria a la enfermedad de base. Sin embargo, la hipofosfatemia y la hiperfosfatemia pueden ser espurias por interferencia de las paraproteínas.

En esta paciente, la rápida normalización de los niveles séricos a las pocas horas del inicio de la reposición de fósforo y la llamativa variación de sus valores séricos motivaron la búsqueda de causas de interferencia en la medición de la fosfatemia.

En la determinación de la fosfatemia, el fosfato reacciona con el molibdato de amonio para formar un compuesto amarillo (fosfomolibdato) que es detectado por espectrofotometría. En los métodos manuales, la prueba se realiza en muestras desproteinizadas, para evitar la interferencia generada por precipitación de proteínas. Con los autoanalizadores, la interferencia originada por las proteínas es minimizada por dilución de la muestra.^{12,23}

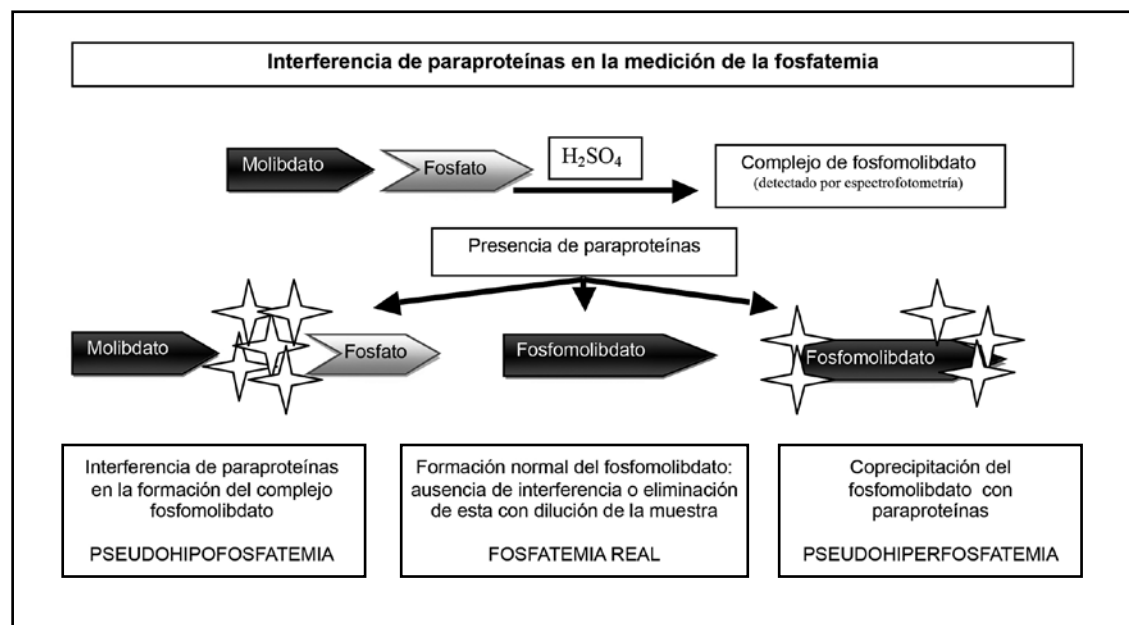


Figura 1. Influencia de las paraproteínas en la medición de la fosfatemia.



Tabla 1. Valores de calcemia y fosfatemia (predilución y posdilución) en paciente con mieloma múltiple e hiperfosfatemia/hipofosfatemia espurias por interferencia de paraproteínas en la medición de la fosfatemia.

Laboratorio	5/09/06	26/09/06	27/09/06	29/09/06	30/09/06	02/10/06	06/10/06	21/11/06
Fosfatemia VR: 2,5-4,5 mg/dl	4,3	2,0	0,9	<0,5 Confirmado con nueva muestra	3,8	5,3	>16 Posdilución: 3,8	<0,5 Posdilución: 3,5
Calcemia iónica VR: 1-1,35 mmol/l		0,96	1,07	1,09			1,07	
Creatininemia VR: 0,5-1,2 mg/dl	1,3	1,0			0,8	0,8		0,8
Proteínas totales VR: 6,3-7,8 g/l	15,2	8,9	10		9,4	9,7		9,7
Banda monoclonal g/l	10,4	6,38				6,7		4,56

La presencia de altas concentraciones de inmunoglobulinas puede coprecipitar con los reactivos causando un aumento de la densidad óptica e hiperfosfatemia espuria. El mecanismo causante de hipofosfatemia se adscribe a la interferencia en la formación del fosfomolibdato (Figura 1). Estas alteraciones se vinculan a las características características específicas de las globulinas anómalas, dado que el agregado de globulinas humanas normales no origina alteraciones de gran magnitud.²

Para evitar esta interferencia se puede reanalizar la muestra de tres maneras diferentes: con dilución de la muestra (método más utilizado), después de la remoción de las proteínas con sulfosalicilatos que producen precipitación de estas, o con ultrafiltrado de proteínas.

En una reciente investigación fueron evaluadas las fosfatemias en 55 pacientes con proteínas totales elevadas (> 8 g/dl) y se ob-

servó interferencia con hipofosfatemia espuria en el 7,3% de esta población. Se recomienda la dilución de la muestra al medio o al tercio, cuando las proteínas totales superen los 8,0 g/dl para así asegurar un resultado de fosfatemia fiable y fidedigno y también considerarla en aquellos pacientes que presenten bandas monoclonales.²² Sería de utilidad alertar al personal del laboratorio, respecto de los pacientes con antecedente de mieloma o gammopatías.

En la mayoría de los casos, la interferencia se observa en pacientes con mieloma múltiple con aumento monoclonal de IgG o IgA,^{5,8,16,20} pero también se ha informado en casos de gammopatía monoclonal de significado incierto y en hipergammaglobulinemia policlonal. No es posible predecir su aparición ya que no se ha encontrado correlación entre la magnitud de la paraproteinemia y el hallazgo de hiperfosfatemia o hipofosfatemia espurias.

En esta paciente con mieloma múltiple y aumento de la inmunoglobulina G sérica, la hipofosfatemia inicial fue interpretada como verdadera. Sin embargo, los valores normales posdilución demostraron que tanto la hiperfosfatemia como la hipofosfatemia eran atribuibles a interferencia de las paraproteínas. La presencia de valores de fosfatemia normales, bajos o elevados muestra que la interferencia no es constante. No encontramos relación entre la magnitud de la paraproteinemia y la aparición de alteraciones espurias en la fosfatemia (Tabla 1).

En pacientes con hipofosfatemia severa sin causa clara se debería descartar la presencia de hipergammaglobulinemia monoclonal o policlonal. Existen casos descritos en los que esta alteración llevó al diagnóstico de mieloma múltiple.⁶

Por otra parte, es importante considerar la posibilidad de interferencia en la medición del fosfato en pacientes con paraproteinemia para evitar estudios diagnósticos y tratamientos innecesarios y potencialmente peligrosos.

Existen múltiples publicaciones de pacientes con mieloma múltiple e hiperfosfatemia o hipofosfatemia espurias pero no encontramos otras descripciones de ambas alteraciones en una misma paciente; este sería el primer caso referido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: enero 2014.

Aceptado: febrero 2014)L

Referencias

1. Vokes TJ. Blood calcium, phosphate and magnesium. In: Christakos S, Holick M (editors). Primer on the Metabolic Bone Diseases and disorders of Mineral Metabolism. 6th edition. Washington DC: American Society of Bone and Mineral Research; 2006.
2. Loghman-Adham M, Walton D, Iverius PH, Deiss A, Knight JA, Cheung AK. Spurious hypophosphatemia in a patient with multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4):571-5.
3. Caras JA. Spurious hypophosphatemia associated with multiple myeloma. *Endocr Pract* 1997; 3:135-6.
4. Dash T, Parker MG, Lafayette MA. Profound hypophosphatemia and isolated hyperphosphaturia in two cases of multiple myeloma. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(3):445-8.
5. Malhotra A, Koduli PR. Polyclonal hyperglobulinemia and spurious hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1999; 131(4):314.
6. Pujol I, Sabater J, González L, Pérez R. Hypophosphatemia as diagnostic clue in multiple myeloma. *Nefrología* 2000; 20(1):83-4.
7. Weisbord SD, Chaudhuri A, Blauth K, DeRubbertis FR. Monoclonal gammopathy and spurious hypophosphatemia. *Am J Med Sci* 2003;325(2):98-100.
8. Kerr S, Kindt J, Daram SR. Hypophosphatemia associated with paraproteinemia: a case report and review of the literature. *WJM* 2007; 106(8):490-3.
9. Mao Z, Ong AC. Spurious hypophosphatemia associated with monoclonal paraproteinemia. *Q J Med* 2012; 105:693-6.
10. Polak R, Huisman A, Sikma MA, Kersting S. Spurious hypokalemia and hypophosphatemia due to extreme hyperleukocytosis in a patient with a haematological malignancy. *Ann Clin Biochem* 2010; 47:179-81.
11. Mc Clure D, Lai LC, Cornell C. Pseudohyperphosphatemia in patients with multiple myeloma. *J Clin Pathol.* 1982; 45(8):731-2.



12. Sonnenblick M, Eylath U, Brisk R, Eldad C, Hershko C. Paraprotein interference with colorimetry of phosphate in serum of some patients with multiple myeloma. *Clin Chem* 1986; 32:1537-9.
13. Adler SG, Laidlaw SA, Lubran MM, Kopple JD. Hyperglobulinemia may spuriously elevate measured serum inorganic phosphate levels. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(3):260-3.
14. Hawkins RC. Pseudohyperphosphatemia in multiple myeloma. *Ann Clin Biochem* 1991; 28:226-8.
15. Mandry JM, Posner MR, Tucci JR, Eil C. Hyperphosphatemia in multiple myeloma due to a phosphate-binding immunoglobulin. *Cancer* 1991; 68(5):1092-4.
16. Oren S, Feldman A, Turkot S, Lugassy G. Hyperphosphatemia in multiple myeloma. *Ann Hematol* 1994; 69(1):41-3.
17. Adler SG, Laidlaw SA, Lubran MM, Kopple JD. Hyperglobulinemia may spuriously elevate measured serum inorganic phosphate levels. *Am J Kidney Dis* 1998; 11(3):260-3.
18. Barutçuoğlu B, Parıldar Z, Mutaf I, Habif S, Bayindir O. Spuriously elevated inorganic phosphate level in a multiple myeloma patient. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(4):271-4.
19. Marcu CB, Hotchkiss M. Pseudohyperphosphatemia in a patient with multiple myeloma. *Conn Med* 2004; 68(2):71-2.
20. Sinclair D, Smith H, Woodhead P. Spurious hyperphosphataemia caused by an Ig A paraprotein: a topic revisited. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:119-24.
21. Izzedine H, Camous L, Bourry E, Azar N, Leblond V, Deray G. Make your diagnosis. Multiple myeloma- associated with spurious hyperphosphatemia. *Kidney Int* 2007; 72(8):1035-6.
22. Rubino GC, Jiménez GB, Nardi MA, Oyhamburu JM. Interferencia metodológica en la determinación de fósforo. XIX Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica, Chile, 2010, código 239/sección 2. p. 107.
23. Gamst O. Determination of serum-phosphate without deproteinization by ultraviolet spectrophotometry of the phosphomolybdic acid complex. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40(5):483-6.

“Las cosas tienen vida propia, pregonaba el gitano con áspero acento, todo es cuestión de despertarles el ánimo”.

Cien años de Soledad (1967)
Gabriel García Márquez (1927-2014)
