

CASO CLÍNICO

Seudohiperfosfatemia analítica como punto de partida en el diagnóstico de una disproteinemia

Carlos Castillo-Pérez^{a,*}, Carmen Oana Minea^a, Marta Cebrián Ballesteros^a, Laura Rodríguez Alonso^a, Blanca Torrubia Dodero^a e Inmaculada Martín-Mérida^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Fundación Jiménez-Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Genética Clínica, Hospital Fundación Jiménez-Díaz, Madrid, España

Recibido el 13 de febrero de 2018; aceptado el 16 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Fósforo;
Paraproteína;
Mieloma;
Vitros®;
Advia®

Resumen El fósforo es el segundo mineral más abundante en el organismo. Su homeostasis se consigue mantener a través de varios mecanismos mediados principalmente por el riñón, el intestino y el hueso. Se han descrito interferencias en la medición del fósforo que pueden provocar una seudohiperfosfatemia. La causa más frecuente es la presencia de una paraproteína en el suero de los pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y gammopathía monoclonal de significado incierto. En los casos de hiperfosfatemia sin causa aparente que la pueda justificar, es importante tener en cuenta la existencia de una seudohiperfosfatemia causada por la presencia de las paraproteínas en sangre en los autoanalizadores de química líquida. El sistema multicapa de Vitros® 5600 es un método rápido y fiable para solucionar este problema.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Phosphorus;
Paraprotein;
Myeloma;
Vitros®;
Advia®

Role of pseudo-hyperphosphataemia in the diagnosis of dysproteinæmia

Abstract Phosphorus is the second most important mineral in the body. Its homeostasis is maintained through several mechanisms mediated mainly by the kidney, intestine, and bone. Interferences have been described in the measurement of phosphorus that could suggest a pseudo-hyperphosphataemia. The most frequent cause was the presence of a paraprotein in the serum of patients with multiple myeloma, Waldenström macroglobulinaemia, or monoclonal gammopathy of uncertain significance, was described as the most frequent cause of interference in phosphorus assay using liquid chemistry autoanalysers. When hyperphosphataemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.castillo@quironsalud.es (C. Castillo-Pérez).

is present, and no apparent cause can justify it, it is important to consider the possibility of a pseudo-hyperphosphataemia caused mainly by the presence of a paraprotein. The Vitros® 5600 multilayer system can be used as a fast and reliable method to avoid this interference. © 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El fósforo es el segundo mineral más abundante en el organismo, el principal anión intracelular y constituye el 1% del total del peso corporal de un individuo. Las funciones del fósforo se resumen en¹:

- Mantenimiento de la integridad de la membrana a nivel celular.
- Almacenamiento de energía intracelular.
- Participación en los procesos metabólicos (contracción muscular, conducción de impulsos nerviosos, transporte celular).
- Intervención en los sistemas de mensajería bioquímica.

Aproximadamente el 85-90% del fosfato sérico se presenta en forma libre y es ultrafiltrable, mientras que el 10-15% está ligado a proteínas².

La homeostasis del fósforo se consigue mantener a través de varios mecanismos mediados principalmente por el riñón, el intestino y el hueso. A nivel intestinal se absorbe un 60-70% del fósforo ingerido. Por otro lado, el riñón reabsorbe el 60-100% del fósforo a nivel del túbulo contorneado proximal¹. Para conseguir mantener constante su concentración plasmática es necesaria la participación de diversas hormonas, proteínas y vitaminas: hormona paratiroides, calcitonina, calcitriol, factor de crecimiento fibroblástico 23, hormona de crecimiento, insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 y tiroxina¹.

Caso clínico

Paciente de 90 años que consulta de forma repetida a su médico de atención primaria por quejas inespecíficas de dolor abdominal que localiza a nivel epigástrico, asociado a sensación de distensión abdominal y dispepsia. El examen físico resultó anodino, solo se destacó la presencia de

edemas pretibiales sin fóvea. Se solicitó un análisis de sangre, realizado en el autoanalizador Advia® 2400 (Siemens®), donde se observó un resultado de fósforo de 7,2 mg/dL, siendo considerado el valor de referencia (VR) de 2,4-5,1 mg/dL. Se realizó un diagnóstico diferencial de todas las posibles causas clínicas que justifiquen esa elevación de fósforo:

- El calcio era de 9,6 mg/dL con calcio corregido de 10,1 mg/dL (VR: 8,7-10,4) y la creatinina era de 0,80 mg/dL (VR: 0,5-1,1), con lo que se descartó presencia de insuficiencia renal.
- Se descartó rabdomiólisis debido a la presencia de una creatincinasa dentro del rango de referencia.
- No existen datos de toma de suplementos ricos en fósforo ni uso de laxantes para justificar un aporte exógeno de fósforo.
- No existe sospecha de patología tumoral ni alteraciones tiroideas (TSH: 1,87 µUI/mL).

Debido a la ausencia de una causa clínica que pudiese justificar la presencia de una hiperfosfatemia verdadera, se valoró una posible interferencia como causa del resultado encontrado, con lo que se decidió reanalisar la muestra en el autoanalizador Vitros® 5600, con la obtención de un valor de fósforo de 4,3 mg/dL. Al no existir sospecha de disproteinemia por parte del médico peticionario, no se analizaron en un primer momento las proteínas totales ni las inmunoglobulinas. Ante la posibilidad de una interferencia, se procedió a la adición de proteínas totales e inmunoglobulinas. El resultado obtenido en las proteínas totales fue de 10 mg/dL con una inmunoglobulina G (IgG) de 4.706 mg/dL, inmunoglobulina M (IgM) < 21 mg/dL y una inmunoglobulina A (IgA) < 33 mg/dL (IgA ultrasensible: 13,16 mg/dL) (tabla 1). Estos resultados orientaron el caso a la presencia de un trastorno hematológico. Se realizó un proteinograma e inmunofijación, donde se observó un pico monoclonal, que tras la inmunosustracción se informó como IgG (fig. 1).

Tabla 1 Resumen de los valores de laboratorio de la paciente encontrados

	Advia® 2400	Vitros® 5600
Fósforo	7,2 mg/dL (VR: 2,4-5,1)	4,3 mg/dL (VR: 2,4-5,1)
Proteínas totales	10 mg/dL (VR: 5,7-8,2)	
Inmunoglobulinas	IgG: 4.706 mg/dL (VR: 650-1.600) IgM: < 21 mg/dL (VR: 50-300) IgA: < 33 mg/dL (VR: 40-350) IgA ultrasensible: 13,16 mg/dL (VR: 40-350)	

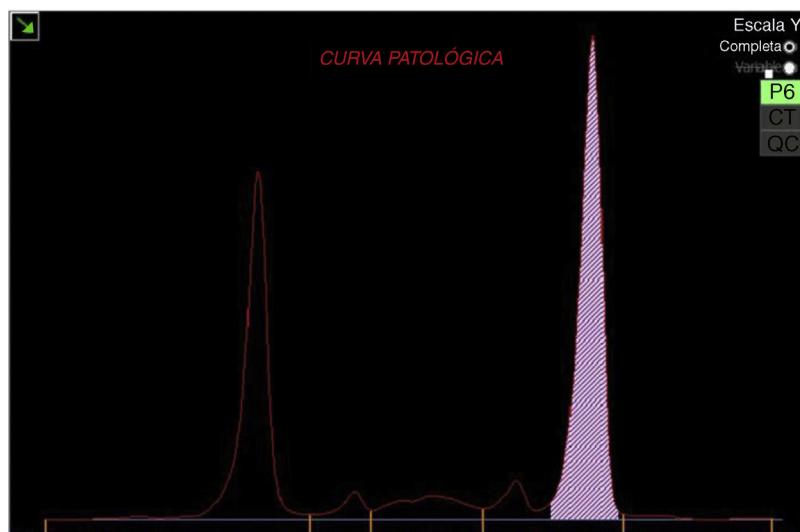


Figura 1 Banda homogénea entre beta y gamma. Cuantificación del pico monoclonal: vertical (4,8 g/dL)-tangencial (4,5 g/dL).

Discusión

En el laboratorio los niveles de fósforo en sangre se analizan de forma rutinaria o cuando existe una enfermedad de base, como por ejemplo la enfermedad renal crónica.

Los valores de referencia dependen del tipo de analizador, la edad (siendo más altos en niños que en adultos), la variabilidad diurna (siendo más bajos entre las 8-11 de la mañana) y el momento postingesta, ya que los picos de fósforo en sangre se alcanzan a las 6-8 h después de comer. Por ello, se recomienda su extracción tras un ayuno de 12 horas^{1,2}.

La medición del fósforo inorgánico en suero se realiza principalmente de forma colorimétrica. Se basa en la

formación de un complejo de fosfomolibdato a través de la reacción entre el anión fosfato con molibdato de amonio que se mide a 340 nm y, posteriormente, es reducido a un complejo de molibdato que se mide a 600-700 nm, evitando de esta manera la interferencia con la hemólisis, ictericia y lipemia. Existen otros métodos menos empleados, como son el del vanadato-molibdato a pH ácido y los métodos enzimáticos³, como por ejemplo el que mide la formación de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en una reacción de reducción-oxidación partiendo del glucógeno^{4,5}.

Se han descrito interferencias en la medición del fósforo que pueden provocar una seudohiperfosfatemia. La causa más frecuente es la presencia de una paraproteína en suero en los pacientes con mieloma múltiple, macroglobulinemia

Tabla 2 Principales causas descritas de la seudohiperfosfatemia y la hiperfosfatemia verdadera

Causas de seudohiperfosfatemia	Causas de hiperfosfatemia verdadera
<i>Tratamientos con altas dosis de anfotericina B liposomal</i>	<i>Apporte incrementado</i> Enemas con fosfato Intoxicación con vitamina D Nutrición parenteral
<i>Hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia</i>	<i>Salida del contenido celular</i> Síndrome de lisis tumoral Rabdomiolisis o daño tisular masivo Hemólisis Acidosis metabólica
<i>Muestras contaminadas con heparina, rTPA (recombinant tissue plasminogen activator) o con soluciones salinas que contienen fosfato</i>	<i>Disminución de la excreción</i> Enfermedad renal crónica Daño renal agudo Causas obstructivas de vía urinaria Hipoparatiroidismo Hipertiroidismo Acromegalia
<i>Presencia de una paraproteína en suero</i> Mieloma múltiple Macroglobulinemia de Waldenström Gammapatía monoclonal de significado incierto	<i>Uroabdomen</i>

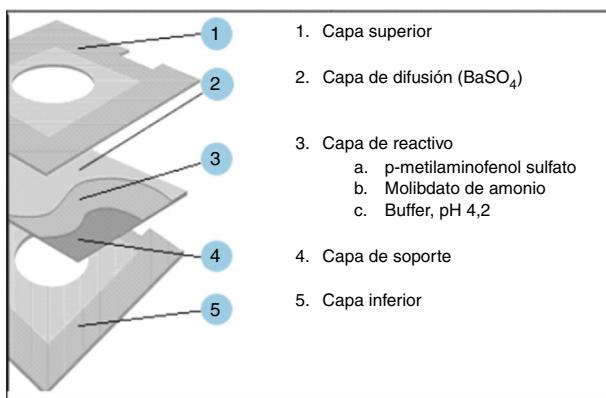


Figura 2 Método multicapa utilizado por Vitros® 5600 para la eliminación de moléculas interferentes.

de Waldenström y gammapatía monoclonal de significado incierto. Otras causas de seudohiperfosfatemia pueden ser los tratamientos con altas dosis de anfotericina B liposomal, la parasitosis por *Schistosoma hepatoesplénica*, muestras contaminadas con heparina, rTPA (recombinant tissue plasminogen activator) o con suero salino que contiene fosfato⁶⁻⁸. La sospecha de una interferencia en la medición del fósforo se apoya tras haber descartado razonablemente otras causas que pueden provocar hiperfosfatemia (tabla 2). En nuestro caso clínico, en el análisis solicitado por el médico peticionario no constaba la determinación de proteínas totales ni de inmunoglobulinas, debido a que no se sospechaba la presencia de una disproteinemia. La obtención de un valor de fósforo anormal sin otra alteración analítica, y sin ninguna causa patológica tras la revisión del caso y desarrollo de un diagnóstico diferencial llevó a la valoración de una posible interferencia analítica.

Existen varias propuestas para explicar el mecanismo por el cual se genera la interferencia analítica. Se ha descrito que la presencia de turbidez en la reacción, como consecuencia de la unión de la paraproteína con el molibdato, causa una lectura falsamente elevada del fósforo^{6,8}. Otro mecanismo que causa la interferencia podría ser la unión de fósforo con la paraproteína^{6,8}. Se desconoce la cantidad de paraproteína necesaria para que se produzca la interferencia y si existe algún subtipo de paraproteína más propenso a generarla⁶.

Existen diversos métodos que pueden ser utilizados para eliminar la interferencia causada por la presencia de paraproteína en suero. Entre los más utilizados en el laboratorio clínico podemos enumerar:

- Un pretratamiento de la muestra para su desproteinización con ácido tricloracético/sulfosalicílico que causa precipitación.
- Diálisis de la muestra.
- Calcinación vía húmeda con ácido nítrico y ácido perclórico.
- Ultrafiltración y dilución vigorosa de la muestra.

- La técnica del vanadato, los métodos enzimáticos y la espectrofotometría de absorción atómica han sido empleados para evitar las interferencias en la medición del fosfato^{3,6}.
- Autoanalizadores con tecnologías que permitan eliminar las interferencias provocadas por la paraproteína.

El autoanalizador Vitros® 5600 consigue medir la concentración sérica de fosfato de forma más precisa gracias al empleo de «slides» de reacción multicapa (fig. 2).

Dicho «slide» tiene una capa de dispersión de BaSO₄, que es capaz de filtrar las moléculas grandes como proteínas, lípidos y hemoglobina, evitando así interferencias en la lectura³. De esta forma se elimina la IgG presente en la muestra evitando la interferencia descrita anteriormente sobre la medición del fósforo.

Conclusiones

Las interferencias en las mediciones realizadas en el laboratorio clínico constituyen una realidad a tener en cuenta a la hora de emitir resultados fiables.

En los casos de hiperfosfatemia sin causa aparente que la pueda justificar, es importante tener en cuenta la existencia de una seudohiperfosfatemia causada por la presencia de una paraproteína en sangre en los autoanalizadores de química líquida (Advia® 2400). El sistema multicapa de Vitros® 5600 es un método rápido y fiable para solucionar este problema. En ocasiones, la presencia de esta interferencia puede ofrecer una orientación diagnóstica incluso no sospechada previamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Allen-Durrance AE. A quick reference on phosphorus. *Vet Clin Small Anim.* 2017;47:257-62.
2. Bansal VK. Serum inorganic phosphorus. En: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editores. *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths;; 1990. Chapter 198.
3. Loh TP, Saw S, Sethi SK. Hyperphosphatemia in a 56-year-old man with hypochondrial pain. *Clin Chem.* 2010;56:892-5.
4. Pesce MA, Bodourian SH, Nicholson JF. Enzymatic method for determination of inorganic phosphate in serum and urine with a centrifugal analyzer. *Clin Chem.* 1974;20:332-6.
5. Nader R. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 6th ed. St. Louis, Missouri: Saunders; 2018.
6. Larner AJ. Pseudohyperphosphatemia. *Clin Biochem.* 1995;28:391-3.
7. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: A diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol.* 2013;38:50-7.
8. Lovekar S, Chen JL. A 90-year-old man with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:342-6.