

# CAAPS VI

CURS AUTOFORMATIU  
EN L'ATENCIÓ PRIMÀRIA DE SALUT

3

## Alteracions de l'hemograma





Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud  
2,2 crèdits.

El contingut d'aquesta publicació és responsabilitat dels seus autors.

#### **Advertència sobre els fàrmacs**

Les dosis, pautes i efectes secundaris dels fàrmacs que s'esmenten en el text poden ser objecte de modificacions.

Cal consultar les recomanacions i les alertes dels butlletins d'informació terapèutica i de l'administració sanitària.

© 2014 Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària  
Diputació, 316  
08009 Barcelona

Tots els drets reservats. Cap part d'aquesta publicació no pot ser reproduïda, emmagatzemada en sistema de recuperació d'informació ni transmesa de cap forma o per cap mitjà, bé sigui electrònic, mecànic, en fotocòpia, per registre o qualsevol altre tipus, sense el permís previ per escrit del propietari del *copyright*.

EdiDe, S.L.: Direcció, coordinació i producció editorial  
Casanova, 191, 3r 1a  
08036 Barcelona

Dipòsit legal: B. 2569-2014

Primera edició: juny de 2014

*Director*

**Josep M. Pepió Vilaubí**

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

*Coordinador científic*

**Ricard Carrillo Muñoz**

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

*Coordinació administrativa*

**Nerea Fernández López**

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

*Coordinació plataforma virtual*

**Marta Lisbona Gras**

Departament de formació de la CAMFiC

*Comitè organitzador*

**Dolors Forés García**

Presidenta de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

**Joan Lozano Fernández**

Gerent de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

**Yolanda Ortega Vila**

Vocal de Docència de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

**Marta Expósito Izquierdo**

Vocal de Formació de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

**Antoni Sisó Almirall**

Vicesecretaria de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

**Josep Roma Millán**

Responsable de Formació de la Direcció General de Planificació i Recerca en Salut

# Autors

**Lucio Pinto Pena**

Metge de família

CAP Creu de Barberà (UGAP-6 Sabadell)

**Montserrat Soler Carbó**

Metgessa de família

CAP Sud (UGAP-6 Sabadell)

Consultoria

**Sonia Piernas Pontanilla**

Hematòloga. Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell)

# Índex

Introducció .....	7
Objectius .....	9
Casos clínics .....	11
Cas 1. Anèmia de processos crònics .....	11
Cas 2. Policitèmia .....	17
Cas 3. Leucocitosi .....	22
Cas 4. Neutropènia .....	28
Cas 5. Síndrome limfoproliferativa .....	32
Cas 6. Neutrofilia .....	37
Cas 7. Hiperesplenisme .....	40
Cas 8. Eosinofília .....	46
Cas 9. Plaquetopènia .....	50
Cas 10. Trombocitosi .....	54
Cas 11. Gammapatia monoclonal .....	58
Annexos .....	62
Bibliografia .....	76
Idees clau .....	81
Qüestionari d'autoavaluació .....	85
Preguntes .....	85
Respostes .....	87



# Introducció

Abans de començar cal fer un aclariment per comprendre millor el quadern. Els actuals valors de referència de l'hemograma van ser establerts en la dècada dels 60 del segle passat després de l'observació de diversos individus sans. El que va ser considerat normal correspon als valors que ocorren en el 95% de la població sana. El restant 5% de les persones sense patologies poden tenir valors d'hemograma fora de la franja de referència (el 2,5% per baix i l'altre 2,5% per dalt). Per la qual cosa petites variacions, per més o per menys, no signifiquen necessàriament malaltia. Òbviament, com més lluny es trobi un resultat del valor de referència més gran serà la possibilitat que representi alguna patologia.

Cada laboratori té el seu valor de referència propi i, en general, són tots molt semblants.

Fet l'aclariment, l'hemograma és una de les proves bàsiques que es realitza diàriament en Atenció Primària. Les alteracions de les sèries vermella, blanca i plaquetar són molt freqüents en la consulta diària i s'haurien de conèixer les principals causes que les motiven.

En la **sèrie vermella**, l'anèmia és l'alteració hematològica més freqüent en la pràctica clínica i pot ser el primer símptoma d'una altra malaltia. No investigar les seves causes podria tenir greus conseqüències per al pacient. En aquest quadern s'intentarà explicar com conèixer diferents tipus d'anèmia, saber com pot contribuir l'hemograma al seu diagnòstic i diferenciar els principals punts de confusió en el seu diagnòstic.

A la **sèrie blanca**, davant d'una alteració de les xifres totals de leucòcits sempre s'ha de valorar el tipus de cèl·lula predominant. S'ha de reconèixer quan el recompte leucocitari sanguini s'allunya de la normalitat i discernir el valor que té una breu dada numèrica sense conèixer els detalls clínics del pacient. Saber que la sospita d'una agranulocitosi o una fórmula leucocitària amb presència de cèl·lules blàstiques sempre és un criteri de derivació.

En la **sèrie plaquetar** s'ha de valorar la quantitat i també la morfologia.

La història clínica i també l'exploració física del pacient ens ajudaran en el correcte diagnòstic d'aquestes alteracions.

Aquest quadern no pretén ser una revisió exhaustiva de l'extens camp de l'hematologia, sinó un enfocament pràctic de les hemopaties més freqüents en Atenció Primària.

Aquest quadern intenta ser una guia útil per arribar a un correcte diagnòstic etiològic i prendre una decisió a l'hora de vigilar, tractar o derivar per al seu diagnòstic i tractament amb la celeritat que el cas concret necessiti.

Els autors





# Objectius

1. Adquirir habilitats per a la interpretació de l'hemograma.
2. Conèixer que les variacions lleus respecte als valors de referència no signifiquen necessàriament malaltia.
3. Adquirir habilitats per sistematitzar l'anamnesi i l'exploració física davant la sospita d'un procés hematològic.
4. Adquirir habilitats per sistematitzar el diagnòstic diferencial de les patologies més prevalents.
5. Descriure els símptomes d'alarma.
6. Conèixer els principals signes d'alarma.
7. Saber manejar la incertesa davant la sospita de patologia hematològica.
8. Saber identificar els factors de risc.
9. Conèixer els criteris de derivació a l'Atenció Especialitzada.



# Casos clínics

## Cas 1 Anèmia de processos crònics

La senyora Esther de 78 anys, ve a la consulta per a una visita de seguiment de la seva hipertensió arterial (HTA). Durant l'entrevista refereix xifres elevades de tensió arterial (TA) en les últimes setmanes, en els seus autocontrols, i lleu astènia d'un mes d'evolució que la pacient atribueix a un augment de pes.

Entre els seus antecedents patològics destaquen: HTA essencial diagnosticada fa quinze anys, hipotiroidisme diagnosticat fa cinc anys, i ben controlat amb tractament i obesitat.

A l'exploració física trobem: TA: 169/88 mmHg, FC: 89 pm, ACR: MVC, eupneica, cor rítmic sense bufs ni sorolls sobrefegits. Pes: 90,7 kg i IMC: 37,03%. Varius a les extremitats inferiors i lleus edemes mal·leolars sense fòvea.

Es sol·licita analítica i ECG (electrocardiograma) de protocol d'hipertensió.

Uns dies després torna a recollir els resultats:

▸ ECG: bloqueig de branca dreta del feix de His (ja present a ECG previs) i resta sense alteracions.

▸ Analítica:

Hemograma:

Paràmetre	Resultat	*IR
Hematies (Hties)	3,51 x 10 <sup>12</sup> /l	3,8-4,8 x 10 <sup>12</sup> /l
Hematòcrit (Htc)	34,2%	36-46%
Hemoglobina (Hb)	10,6 g/dl	12-15 g/dl
Volum corpuscular mitjà (VCM)	97,4 fL	80-100 fL
Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM)	30,2 pg	27-32 pg
Concentració corpuscular mitjana hemoglobina (CCMH)	31 g/dl	31,5-34,5 g/dl
Ample distribució hematies (ADE)	14,1%	11,6-14%
Plaquetes	151 x 10 <sup>9</sup> /l	150-450 x 10 <sup>9</sup> /l
Volum plaquetar mitjà	10,5 fL	9,4-12,6 fL
Leucòcits (amb fórmula leucocitària normal)	8,41 x 10 <sup>9</sup> /l	4-10 x 10 <sup>9</sup> /l

\*IR: interval de referència.

(Continua)

## Cas 1

### Anèmia de processos crònics (Cont.)

- Bioquímica:
  - Glucosa: 103 mg/dl (80-110)
  - Urat: 3,01 mg/dl (2,4-5,8)
  - Creatinina: 1,63 mg/dl (0,5-0,9)
  - Estimació del filtrat glomerular: 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 IDMS) (N > 60)
  - Ió sodi: 142 mmol/l (135-145)
  - Ió potassi: 5,38 mmol/l (3,5-5,2)
  - Colesterol total: 151,93 mg/dl (< 200), colesterol HDL 54,9 mg/dl, LDL 57,99 mg/dl
  - Triglicèrid: 189,88 mg/dl (< 200)
  - TSH: 3,9 µU/ml (0,27-4,2) i T4 11µg/100 ml
  - Quocient/creatinina (orina): 7,87 mg/g creat (0-30)

Resta de paràmetres normals.

### ■ Quines dades analítiques considera rellevants?

A l'analítica crida l'atenció una hemoglobina i un filtrat glomerular alterats.

### ■ Quan parlem d'anèmia?

Parlem d'anèmia quan existeix una disminució de la massa eritrocitària i de la concentració d'hemoglobina circulant per sota d'uns límits considerats normals per a una persona, tenint en compte diversos factors com edat, sexe, condicions mediambientals (alçada...) i estats fisiològics (embaràs...). A la taula 1 es descriuen els criteris de definició d'anèmia segons l'OMS.

#### Taula 1. Criteris de definició d'anèmia segons l'OMS

Hb < 13 g/dl en l'home adult.  
 Hb < 12 g/dl en la dona adulta no embarassada i nens de 6 a 14 anys d'edat.  
 Hb < 11 g/dl en la dona adulta embarassada i nens de 6 mesos a 6 anys d'edat.  
 Descens bruscat o gradual de 2 g/dl o més en la xifra d'hemoglobina habitual d'un pacient.

### ■ Quines són les manifestacions clíniques més freqüents?

Són manifestacions secundàries a la hipòxia cel·lular i als mecanismes de compensació d'aquesta hipòxia. Aquí, s'hi ha d'afegir la simptomatologia específica segons la causa i el tipus d'anèmia i segons la intensitat i rapidesa d'instauració.

- **Síntomes:** cansament, debilitat general, intolerància a l'esforç, dispnea, cefalea, mareig, síncope, vertigen, acúfens, palpitations, somnolència, falta de concentració i de memòria, irritabilitat, disminució de la libido, alteracions menstruals, dolor toràcic anginosos...
- **Signes:** pal·lidesa de pell i mucoses, fragilitat de cabell i ungles, hipotensió, taquipnea, taquicàrdia, buf sistòlic, signes d'insuficiència cardíaca, icterícia...

Als annexos 1 i 2 es resumeix l'anamnesi i exploració física fonamentals en l'estudi del pacient amb alteració de l'hemograma.

## ■ Quins paràmetres hem de tenir en compte per a l'estudi d'anèmia?

Davant d'una anèmia sempre s'ha de fer un estudi per trobar la causa. Per això, una vegada diagnosticada l'anèmia (Hb) haurem de determinar diferents paràmetres que ens ajudin a tipificar el tipus d'anèmia.

Els paràmetres bàsics que utilitzarem seran: VCM, HCM, ADE, reticulòcits i perfil fèrric (siderèmia, ferritina, transferrina i índex de saturació de la transferrina (IST)) (taula 2).

**Taula 2.** Paràmetres bàsics per a l'estudi de l'anèmia

- **Hemoglobina:** defineix la presència o no d'anèmia.
- **Htc:** és la relació entre el volum dels hematies respecte a la sang total. S'obté de multiplicar el VCM pel nombre d'hematies.
- **VCM:** és la mitjana del volum individual dels hematies. Defineix la micro-normo-macroцитosi.
- **HCM:** valor mitjà de la quantitat d'hemoglobina existent a cada hematia. És el resultat de dividir la concentració d'hemoglobina entre el nombre d'hematies.
- **CHCM:** mesura de la concentració d'hemoglobina en un volum determinat de glòbuls vermells. Es calcula dividint l'hemoglobina entre l'hematòcrit.
- **ADE:** és l'índex de dispersió dels hematies. Mesura el grau d'heterogeneïtat de la mida dels hematies. Indica la variació en el volum. Paràmetre important en el diagnòstic diferencial entre anèmia i talassèmia. Si està elevat significa anisocitosi.
- **Reticulòcits:** reflecteixen el grau d'eritropoesi medul·lar i la capacitat regenerativa d'una anèmia.
- **Ferro plasmàtic o siderèmia.**
- **Ferritina:** és la prova que representa més fidelment els dipòsits de ferro. És el primer paràmetre que s'altera en la ferropènia. Pot estar elevada en processos tissulars.
- **Transferrina:**  $\beta$ -globulina transportadora de ferro en el plasma. La seva síntesi està augmentada en l'anèmia ferropènica.
- **IST:** índex de saturació de la transferrina. Indica la capacitat de fixació del ferro a la transferrina. Està disminuït en la ferropènia, i normal o baix en l'anèmia de tipus crònic.
- **VPM:** descriu quina és la mida regular de les plaquetes.
- **Índex de dispersió de plaquetes:** s'expressa en percentatge i correspon a l'anisocitosi plaquetar. Els valors normals són:  $45 \pm 20\%$ . Augmenta en les trombopènies en recuperació, en les trombocitosis i en algunes hemopaties.
- **Plaquetòcrit:** s'expressa en L/L. Correspon al volum de les plaquetes en relació a la quantitat de plasma. Els valors normals oscil·len entre 0,001-0,004 L/L.

També hi ha altres paràmetres que ens poden ajudar: frotis de sang perifèrica, vitamina B<sub>12</sub>, àcid fòlic, bilirubina indirecta, LDH, haptoglobina, perfil tiroïdal, perfil hepàtic, funció renal, VSG, proteïnograma, Coombs, electroforesi de la Hb, estudi del moll de l'os.

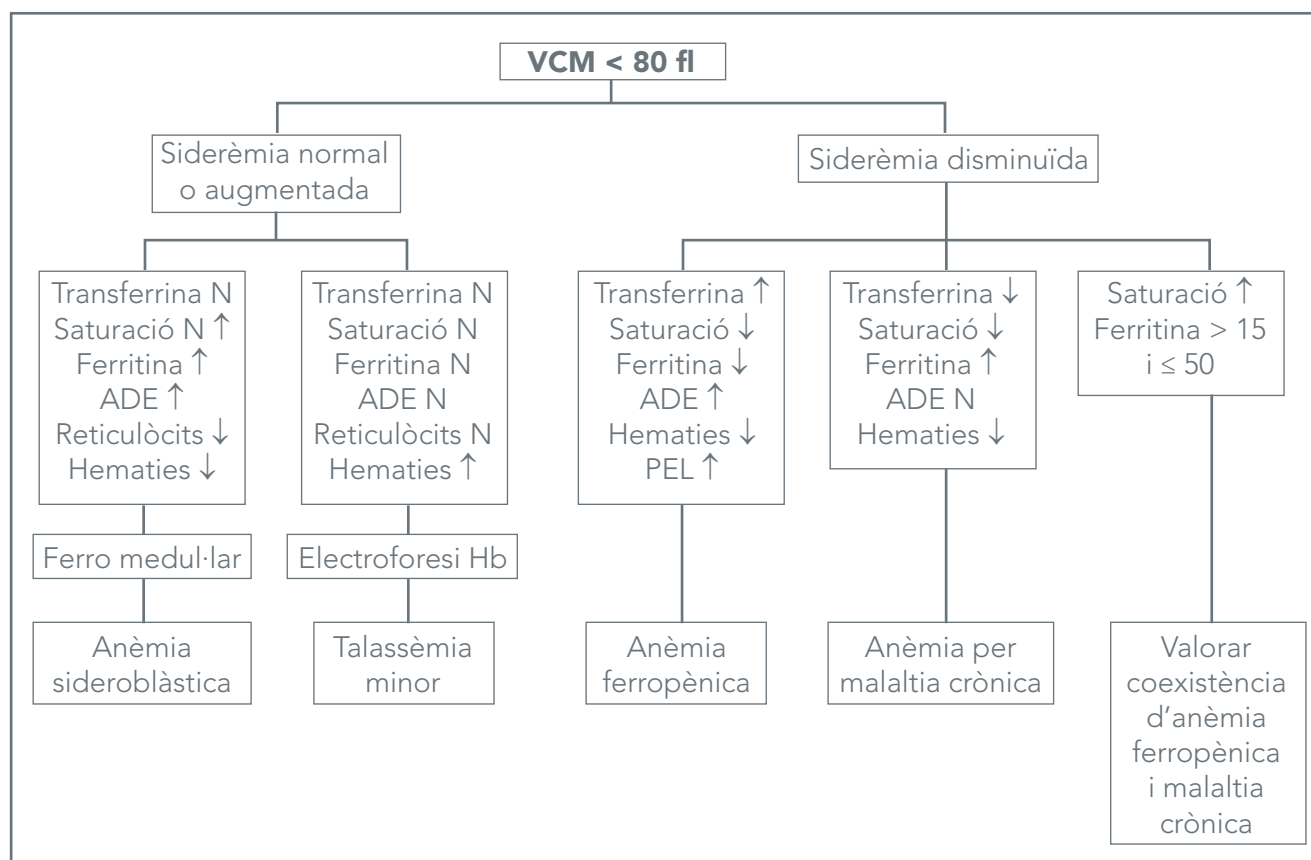
Això ens permet classificar les anèmies segons:

- **Classificació fisiopatològica:** anèmies centrals o perifèriques (segons l'índex de reticulòcits). Poc utilitzada actualment.
- **Classificació morfològica:** és la més utilitzada. Classifica les anèmies segons la mida dels hematies (VCM) (taula 3).

A les figures 1, 2 i 3 es descriuen els algorismes diagnòstics de les anèmies segons la classificació morfològica.

**Taula 3.** Classificació morfològica de les anèmies

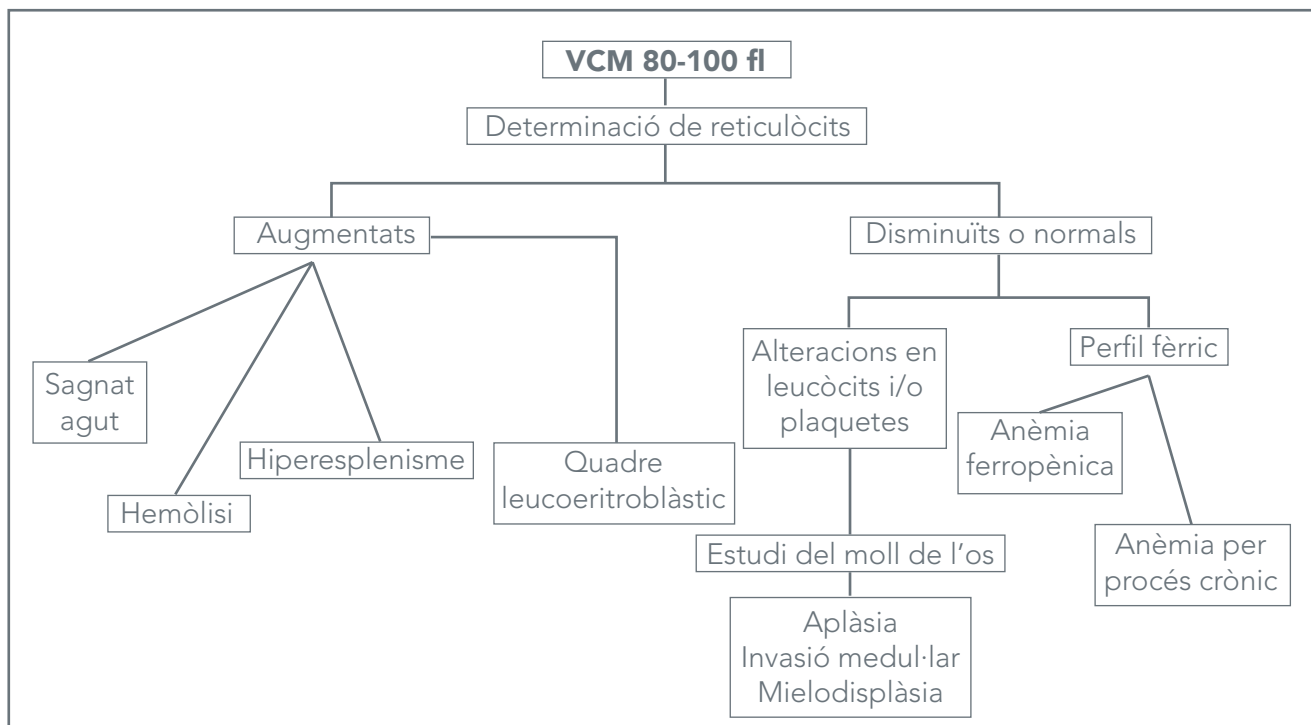
Classificació morfològica	Anèmia microcítica	Anèmia normocítica	Anèmia macrocítica
VCM	< 80 fL	80-100 fL	> 100 fL
<b>Causes més freqüents</b>	Ferropènica Talassèmia Associada a processos crònics	Associada a processos crònics Hemorràgia aguda Hemolítica Aplàsica Per invasió medul·lar	Dèficit de vitamina B <sub>12</sub> o d'àcid fòlic Hipotiroïdisme Hepatopatia Alcoholisme Aplàsica Síndrome mielodisplàsica



**Figura 1.** Algorisme diagnòstic d'anèmia microcítica.

VCM: volum corpuscular mitjà; ADE: ample de distribució eritrocitària; Hb: hemoglobina; PEL: protoporfirina eritrocitària lliure; N: normal.

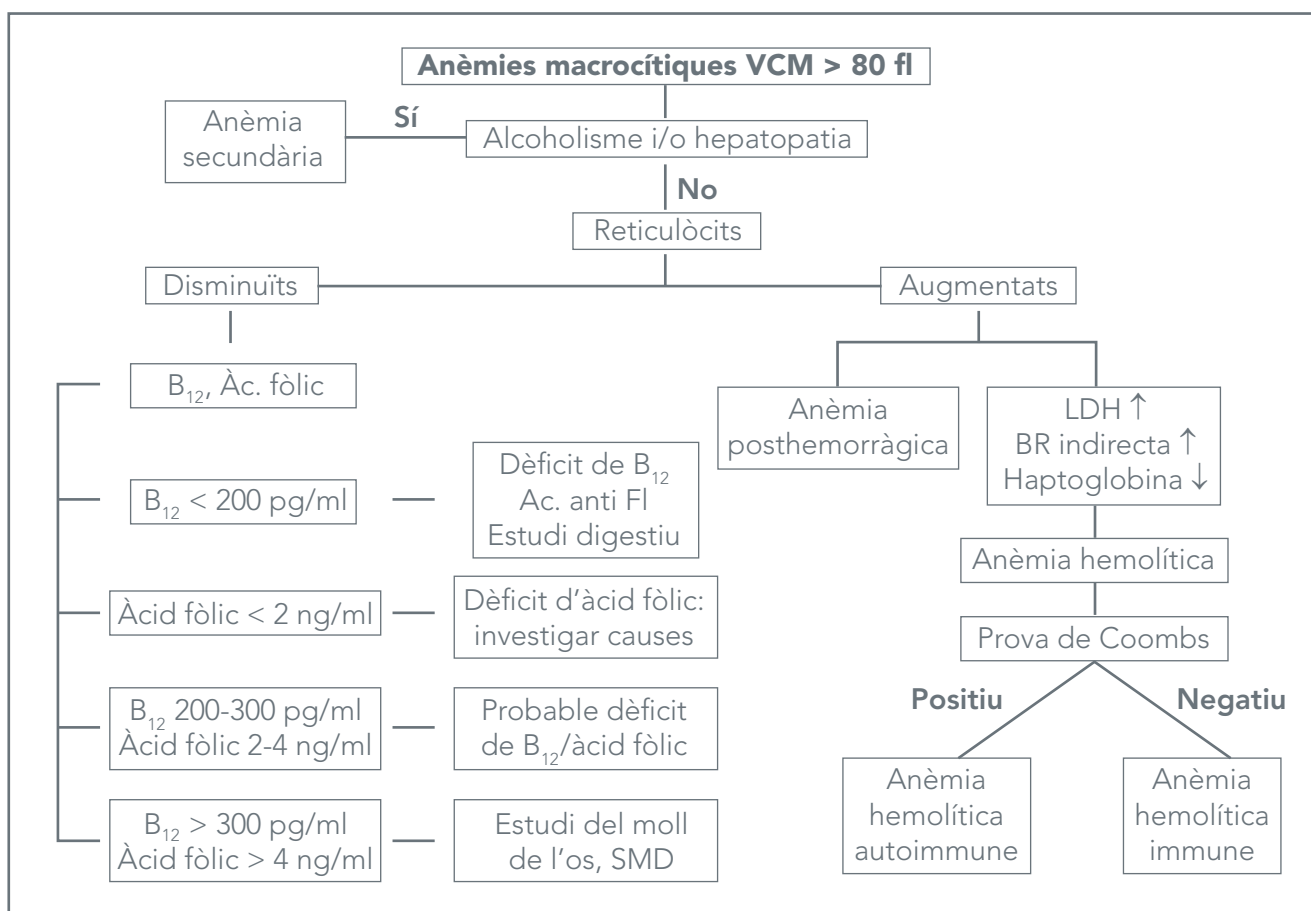
Font: Servei d'Hematologia. Hospital de Sabadell.



**Figura 2.** Algorisme diagnòstic d'anèmia normocítica.

VCM: volum corpuscular mitjà.

Font: Servei d'Hematologia. Hospital de Sabadell.



**Figura 3.** Algorisme diagnòstic d'anèmia macrocítica.

VCM: volum corpuscular mitjà; B<sub>12</sub>: vitamina B<sub>12</sub>; Ac. anti FI: anticossos anti factor intrínsec; BR: bilirubina; LDH: lactat deshidrogenasa; SMD: Síndrome mielodisplàtica.

Font: Servei d'Hematologia. Hospital de Sabadell.

*A l'analítica de la nostra pacient trobem una Hb de 10,6 g/l i un VCM de 97,4 fL, per la qual cosa ja podem dir que es tracta d'una anèmia normocítica.*

L'anèmia associada a processos crònics és la primera causa d'anèmia normocítica i és el tipus d'anèmia més freqüent després de la ferropènica. En un terç dels casos pot ser microcítica-hipocròmica. Habitualment és una anèmia moderada que no millora si no es tracta la malaltia de base. És un tipus d'anèmia central que es produeix bàsicament per bloqueig del metabolisme del ferro als macròfags.

#### **Causes d'anèmia per processos crònics:**

- Malalties infeccioses: VIH, TBC, osteomielitis, pneumònies, pielonefritis cròniques...
- Malalties inflamatòries: artritis reumatoide, LES, malaltia inflamatòria intestinal, sarcoïdosi, polimiàlgia reumàtica...
- Neoplàsies.
- Endocrinopaties: hipotiroïdisme, M. Addison...
- Insuficiència renal crònica (IRC).
- Hepatopatia crònica.
- Altres: lesions tissulars extenses (grans cremats...), neuropaties...

#### **Dades analítiques de l'anèmia per processos crònics:**

- Anèmia normocítica-normocròmica (tendència a la microcitosi).
- Disminució dels reticulòcits.
- Siderèmia i transferrina baixes.
- Capacitat de saturació de la transferrina normal o discretament baixa.
- Ferritina normal o alta.
- Ferro medul·lar augmentat als macròfags i molt baix als eritroblasts amb absència de sideroblasts.

#### **■ Quines altres exploracions faríem a la nostra pacient?**

Vàrem completar l'estudi de la nostra pacient, i a la història clínica i exploració física no es va detectar cap altra troballa.

- Estudi analític: Fe 30 µg/dl (32,6-192,7), transferrina 162 mg/dl (200-360), IST 20% (20-45), ferritina 250 ng/ml (30-400), reticulòcits  $46 \times 10^9/l$  (50-100). Vitamina B<sub>12</sub>, àcid fòlic, bilirubina indirecta, LDH, haptoglobina, perfil tiroïdal, perfil hepàtic, VSG i proteïnograma normals.
- Eco renal: ronyons de mida en el límit baix de la normalitat amb un discret aprimament de l'escorça renal.  
Davant les troballes clíniques i analítiques s'orienta el cas com a anèmia associada a insuficiència renal crònica.

Aquesta ja pot aparèixer en IRC moderades, però és més freqüent amb FG < 30 ml/min. En aquest cas, el tractament ha de ser el de la malaltia de base, control dels factors de risc cardiovascular, ajustar el tractament i valorar la retirada de fàrmacs que puguin estar contraindicats o empitjorar la insuficiència renal, i en els casos més severes pot estar indicat el tractament amb eritropoetina (annex 3).

Les anèmies normocítiques d'etiologia no filiada o que no puguin ser tractades a l'Atenció Primària hauran de ser derivades a l'Atenció Especialitzada per al seu estudi.

Finalment, als annexos 4, 5 i 6 es resumeix el tractament de l'anèmia ferropènica, el tractament de l'anèmia per dèficit de vitamina B<sub>12</sub> i els criteris de derivació i tractament urgent de l'anèmia.



## Cas 2

### Policitèmia

El senyor Joan de 58 anys, consulta perquè a la revisió mèdica que li han realitzat a l'empresa on treballa se li ha detectat un augment del nombre d'hematies.

No presenta antecedents familiars ni patològics d'interès, excepte apendicectomia als 15 anys i sobrepès. És fumador de trenta paquets/any. Ingesta d'alcohol ocasional i no de risc. No fa exercici físic de forma regular i treballa en una oficina. No refereix cap símptoma.

A l'exploració física trobem: TA: 138/86 mmHg, FC: 76 pm. Pes: 87,2 kg, talla: 177 cm i IMC: 27,8%. ACR: MVC, eupneic, cor rítmic sense bufs, ni sorolls sobreafegits. Palpació abdominal normal i no es palpen masses ni visceromegàlies.

► Analítica que ens aporta:

Hemograma:

Paràmetre	Resultat	*IR
Hematies (Hties)	6,32 x 10 <sup>12</sup> /l	4,5-5,5 x 10 <sup>12</sup> /l
Hematòcrit (Htc)	57,4%	40-50%
Hemoglobina (Hb)	18,4 g/dl	13-17 g/dl
Volum corpuscular mitjà (VCM)	90,8 fL	80-100 fL
Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM)	29,1 pg	27-32 pg
Concentració corpuscular mitjana hemoglobina (CCMH)	32,1 g/dl	31,5-34,5 g/dl
Ample distribució hematies (ADE)	16,8%	11,6-14%
Plaquetes	405 x 10 <sup>9</sup> /l	150-450 x 10 <sup>9</sup> /l
Leucòcits (amb fórmula leucocitària normal)	8,32 x 10 <sup>9</sup> /l	4-10 x 10 <sup>9</sup> /l

\*IR: interval de referència.

► Bioquímica:

- Glucosa: 98 mg/dl (80-110)
- Urat: 6,3 mg/dl (3,4-7,1)
- Creatinina: 0,9 mg/dl (0,7-1,2)
- Estimació del filtrat glomerular: > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 IDMS) (N > 60)
- Ió sodi: 142 mmol/l (135-145)
- Ió potassi: 4,38 mmol/l (3,5-5,2)

Resta d'analítica sense alteracions.

### ■ Quins paràmetres podem destacar d'aquesta analítica i quina seria la valoració inicial?

Troblem un augment del nombre d'hematies, d'hemoglobina i d'hematòcrit. Podem dir que ens trobem davant d'un cas de policitèmia/poliglobúlia.

## ■ Quan parlem de policitèmia?

Els termes policitèmia i poliglobúlia s'utilitzen per expressar que hi ha un augment del volum total dels hematies circulants (augment de la massa eritrocitària).

No sempre que les xifres d'hematies, hemoglobina i hematòcrit estan elevades existeix un augment absolut de la massa globular total. L'augment d'aquests paràmetres pot reflectir un increment real de la massa eritrocitària (policitèmia absoluta) o una disminució del volum plasmàtic amb normalitat de la massa globular (policitèmia relativa).

Ho sospitarem a partir de:

### Home adult:

- Hematòcrit > 54%.
- Hemoglobina > 18,5 g/dl.
- Hematies >  $6 \times 10^{12}/l$ .

### Dona adulta:

- Hematòcrit > 51%.
- Hemoglobina > 16,5 g/dl.
- Hematies >  $5,7 \times 10^{12}/l$ .

Per a la confirmació de policitèmia s'ha de tenir un augment de la massa eritrocitària > 125% del que correspon per superfície corporal, el que es correspon a nivells d'hemoglobina de > 185 g/l en homes i > 165 g/l en dones.

La massa eritrocitària és un terme que fa referència al volum total dels eritròcits circulants. Aquesta és una tècnica que no s'utilitza habitualment i que consisteix en la dilució d'un isòtop per marcar els eritròcits.

A la taula 4 es mostra la classificació de les policitèmies.

**Taula 4. Classificació de les policitèmies**

Policitèmia vera	Neoplàsia mieloproliferativa crònica (NMPC)	
Poliglobúlies secundàries	Augment fisiològic de l'eritropoetina (disminució de la saturació arterial d'oxigen-hipòxia tissular)	Altitud Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) Apnea obstructiva del son (SAOS) Shunt dreta - esquerra Anomalies de l'hemoglobina Síndrome de Pickwick (obesitat) Augment de la carboxihemoglobina (fumadors)...
	Augment no fisiològic de l'eritropoetina	Tumors (hipernefoma, hemangioblastoma cerebel·lós, hepatomes, adenoma suprarenal, leiomioma uterí, carcinoma d'ovari) De causa renal (poliquistosi, hidronefrosi, síndrome de Bartter, trasplantament) Hormonal (hiperplàsia suprarenal, administració d'andrògens o esteroïdes) Formes familiars (eritrocitosi familiar)

(Continua)

**Taula 4. Classificació de les policitèmies** (Cont.)

Policitèmia relativa (pseudopoli-globúlia)	Microcitosi ( $\beta$ -talassèmia minor: augment del nombre d'hematies, disminució del VCM i Fe normal) Deshidratació per hemoconcentració (tractament amb diürètics, grans cremats...) Síndrome de Gaisböck (per disminució del volum plasmàtic) i associat a síndrome metabòlica	
--	--	--

### ■ Quines són les manifestacions clíniques més freqüents?

Els pacients amb policitèmia poden estar asimptomàtics o presentar símptomes relacionats amb l'augment de la massa eritrocitària o amb la malaltia de base causant d'aquesta policitèmia.

En pacients amb policitèmia vera els símptomes més habituals són:

- **Generals:** pruija (++) dutxa, astènia, pèrdua de pes...
- **Trombòtics** arterials i venosos (1/3 abans del diagnòstic i 50% als 10 anys i representa la principal causa de mort).
- **Insuficiència vascular perifèrica** (cianosi distal, eritromelàlgia, dolor d'extremitats inferiors en repòs).
- **Hemorràgics** (20%): epistaxi, gingivorràgia, varius esofàgiques...
- **Neurològics** (fins el 60%): cefalea, parestèsies, vertigen... (causa: trombosi, hemorràgia o augment de la viscositat i reducció del flux sanguini).

*En aquest cas el nostre pacient referia estar asimptomàtic, però hauríem de realitzar una anamnesi, exploració física i exploracions complementàries dirigides a descartar les principals causes de poliglobúlia.*

### ■ Com podem orientar el diagnòstic?

- **Anamnesi.** Antecedents de tabaquisme, residència en altituds elevades, consum de fàrmacs (diürètics, andrògens, corticoides...), hipertensió arterial (HTA), cardiopatia congènita, pneumopatia crònica, nefropatia, úlcera pèptica i antecedents familiars de poliglobúlia o d'hemoglobinopatia. O símptomes com astènia, vertigen, cefalea, acúfens, alteracions visuals, pruija, roncs nocturns, somnolència diürna, epistaxi.
- **Exploració física.** Obesitat, HTA, hematomes, cianosi, bufes cardíacs, auscultació pulmonar alterada, presència o no d'esplenomegàlia, signes de trombosi.
- **Estudi de laboratori i exploracions complementàries:**
  - Hemograma (valorar l'afectació d'altres sèries), massa eritrocitària, saturació arterial d'O<sub>2</sub>, fosfatasa alcalina granulocitària (FAG), vitamina B<sub>12</sub>, eritropoetina, carboxihemoglobina, metahemoglobina.
  - Proves funcionals respiratòries, polisomnografia.
  - Estudis d'imatge (ecografia renal, pielografia intravenosa, TC cranial i abdomino-pèlvic, RM) per descartar causes de policitèmia secundària a malalties renals o tumorals.

En la taula 5 es mostra el diagnòstic diferencial de les policitèmies.

Taula 5. Diagnòstic diferencial de les policitèmies

	Policitèmia vera	Poliglobúlia secundària	Policitèmia relativa
Volèmia	↑	↑	↓/N
Massa eritrocitària	↑	↑	N
*Esplenomegàlia	SÍ	NO	NO
*Leucocitosi	SÍ	NO A vegades (paraneoplàsica)	NO
*Trombocitosi	SÍ	NO A vegades (paraneoplàsica)	NO
*Basofília	SÍ	NO	NO
FAG	↑	N N/↑ (paraneoplàsica)	N
*Vitamina B <sub>12</sub>	↑	N	N
Eritropoetina	↓/N	↑/N	N
Eritropoesi ferropènica	SÍ	NO A vegades (paraneoplàsica)	NO
*Saturació O <sub>2</sub>	N	↓/N	N
Moll de l'os	Hiperplàsia global	Hiperplàsia eritroide	N

\*Paràmetres que podem sol·licitar a l'Atenció Primària.

FAG: fosfatasa alcalina granulocitària.

### ■ Quina conducta hem de seguir amb aquest pacient?

D'entrada hauríem de tenir en compte l'antecedent de tabaquisme del nostre pacient, valorar si hi ha afectació respiratòria o cardíaca, les proves funcionals respiratòries, valorar les altres sèries hemàtiques i altres paràmetres analítics, la presència o absència d'esplenomegàlia i descartar la possibilitat d'un tumor maligne.

*Vàrem realitzar una història clínica i l'exploració física posterior que varen aportar noves dades: tenia realitzada una RX de tòrax del servei d'urgències, de feia aproximadament un mes, que era normal i explicava clínica compatible amb MPOC. No presència d'esplenomegàlia a la pal·pació abdominal.*

*Es va repetir l'analítica que va confirmar l'elevació del nombre d'hematies, d'hemoglobina i d'hematòcrit, sense alteració dels leucòcits i les plaquetes. La resta de paràmetres analítics (incloent la vitamina B<sub>12</sub>) eren normals. Només destacava un augment de l'eritropoetina 38 mU/ml (N: 2,6-34).*

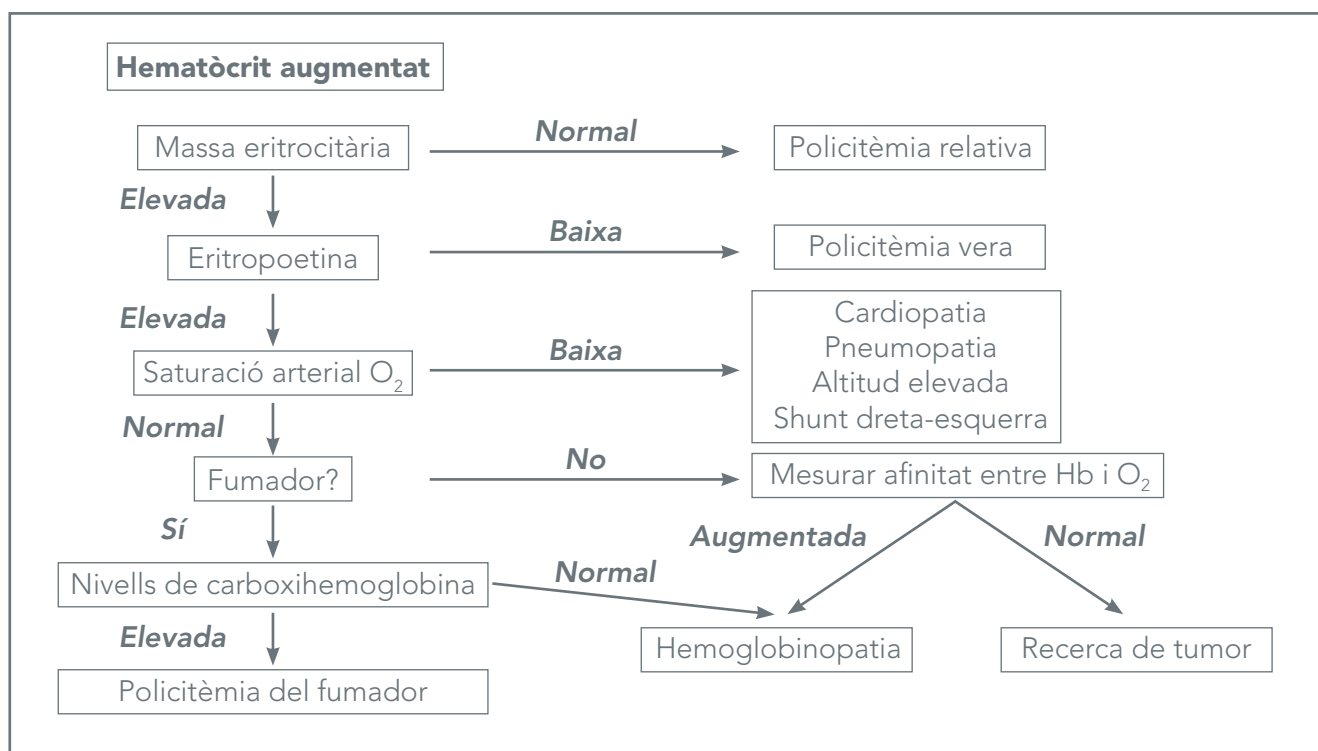
*Es va realitzar una espirometria on es varen observar els següents valors: FVC: 80%, FEV1: 71%, FEV: 25-75 42% i FEV1/FVC: 61,12 amb prova broncodilatadora no significativa, per la qual cosa fou diagnosticat d'una alteració ventilatòria de tipus obstructiu.*

Les **policitèmies** més freqüents són les secundàries i entre elles les d'origen pneumològic (fumadors). És important arribar a un diagnòstic etiològic, doncs d'això dependrà el tractament específic i el pronòstic de la malaltia. En alguns casos s'haurà de derivar a l'Atenció Especialitzada.

A la figura 4 es mostra l'esquema diagnòstic de la policitèmia.

L'abandó de l'hàbit tabàquic és fonamental en la policitèmia del fumador. Es poden normalitzar les alteracions analítiques al cap d'uns mesos de deixar de fumar.

*Així doncs, al nostre pacient li vàrem recomanar l'abandó de l'hàbit tabàquic i li vàrem oferir ajuda per deixar de fumar, i continuar controls analítics i espiromètrics periòdics.*



**Figura 4.** Esquema diagnòstic de la policitèmia.

Font: Servei d'Hematologia. Hospital de Sabadell.

## Cas 3

### Leucocitosi

En Manel, de 45 anys, ve a la consulta derivat per la Mútua Laboral perquè en l'anàlisi de la revisió periòdica de l'empresa, realitzada fa un mes, se li ha detectat una xifra de 18.230 leucòcits i en l'anterior, de fa 2 anys, havia tingut 14.300 i li han comentat que té una leucocitosi i que ha de ser valorada pel seu metge de família.

El pacient mostra l'anàlisi i observem les següents dades:

	Pacient	Pacient	Valors normals nostre medi segons Catlab	Valors normals nostre medi segons Catlab
Cèl·lules	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits
Leucòcits	18.230		4.100 - 10.000	
Neutròfils	14.140	77%	2.000 - 7.500	50 - 75
Limfòcits	3.500	19%	1.100 - 4.000	36 - 56
Monòcits	350	2%	200 - 800	3,1 - 8
Eosinòfils	150	1%	50 - 600	0,2 - 8,4
Basòfils	90	1%	10 - 150	0,2 - 1,8

Eritròcits:  $6,10 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina: 16,2 g/dl, hematòcrit: 50,1%, VCM: 91,8 fL, plaquetes:  $174 \times 10^9$ . Perfil renal i hepàtic dins de la normalitat, glucèmia: 105 mg/dl, CT: 171 mg/dl, TGC: 190 mg/dl, creatinina: 0,86 mg/dl, GPT: 23 U/l i GGT: 24 U/l.

L'informe ens detalla, a més, una TA de 140/82, 76 bpm, un IMC de 26, bevedor de risc baix (1 UBE els dies feiners i 2 UBE els festius) i fumador de dos paquets i mig de cigars diaris des de fa 20 anys. Realitza 30 minuts diaris d'activitat física moderada, i com a únic antecedent a destacar apendicectomia als 15 anys. Presenta a més un ECG i una audiometria dins de la normalitat, examen de l'AV amb resultat que necessita LC per presbícia i una espirometria amb resultat de patró obstructiu lleu.

#### ■ Els resultats aportats proporcionen elements suficients per pensar en el diagnòstic inicial de leucocitosi?

Si tenim en compte els valors que resulten de l'hemograma mostrat, és lògic pensar inicialment en una leucocitosi a expenses de la xifra de neutròfils (neutrofilia), però per confirmar-la s'hauria de repetir l'hemograma en un termini de 2-4 setmanes.

En aquell moment se li va realitzar una exploració física intentant descartar possibles causes de leucocitosi i els resultats van ser una temperatura de 37 °C (aparentment es descarta infecció), TA 138/80 mmHg, 70 bpm. Respon no haver patit recentment hemorràgia alguna ni tampoc cremades i no ha patit de dolor en els últims 4 mesos. Normalment no pren medicament algun, excepte un paracetamol molt ocasionalment si té mal de cap quan té molta feina. Mai ha tingut molèsties en orinar. L'exploració per aparells va ser anodina. Se li fa el test de Fagerström modificat amb una puntuació de 9 punts, indicativa d'altament dependent a la nicotina.

Se li demana un nou hemograma amb frotis de sang perifèrica i s'aprofita per demanar a la mateixa analítica un perfil tiroïdal, anticossos antinuclears (ANA), factor reumatoide (FR) i serologia VHB, VHC i VIH per intentar descartar altres possibles causes de leucocitosi.

Al cap d'unes dues setmanes ve per a veure els resultats. L'hemograma molt similar al de la revisió de l'empresa, gairebé sense canvis, i el frotis no ha sortit alterat, TSH: 3,8 uU/ml, FR i ANA dins de la normalitat i negativitat en les serologies sol·licitades.

### ■ Se li va demanar un frotis. Però, què és un frotis?

El frotis s'utilitza per a l'estudi de la morfologia de la sang perifèrica. Es tracta d'una investigació clínica senzilla i molt útil. Un frotis de sang perifèrica adequadament realitzat és una de les formes més simples, menys invasives i més accessibles de biòpsia tissular i pot ser una eina diagnòstica molt útil.

En una extensió de sang perifèrica observada al microscopi es poden detectar algunes alteracions morfològiques que solen orientar cap a un diagnòstic. Un ràpid estudi del frotis sanguini pot:

- Valorar si la morfologia dels hematies, leucòcits i plaquetes és normal (annex 7).
- Ajudar a caracteritzar el tipus d'anèmia.
- Detectar la presència de cèl·lules anormals i proporcionar pistes sobre els canvis quantitius de les proteïnes plasmàtiques.
- Ajudar a establir el diagnòstic d'una infecció subjacent, una infiltració maligna de la medulla òssia o una malaltia hematològica proliferativa primària.

A la taula 6 es mostren algunes alteracions importants que comporten un potencial significat clínic i a l'annex 8 les característiques de la desviació a l'esquerra.

**Taula 6.** Alteracions leucocitàries que comporten un potencial significat clínic

Desviació esquerra o mielèmia (elements joves) més granulació tòxica	La presència de formes immadures de granulòcits en sang perifèrica (mielòcits, metamielòcits, etc.) juntament amb una granulació més intensa ha de fer sospitar en primer lloc un procés infecciós
Limfòcits activats, cèl·lules limfoplasmàtiques i limfomonocitoids	Han de fer sospitar en primer lloc una infecció vírica. També poden aparèixer en reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs
Presència de blastes (cèl·lules molt immadures) en sang perifèrica	La seva aparició obliga a descartar malalties hemato-oncològiques (leucèmies)
Degranulació dels neutròfils	Obliga a descartar síndromes mielodisplàsiques (SMD)

(Continua)

**Taula 6. Alteracions leucocitàries que comporten un potencial significat clínic (Cont.)**

Anomalia de Pelger-Huet	Correspon al defecte congènit de la segmentació dels neutròfils
Anomalia de Pelger adquirida, de caràcter transitori en el curs d'algunes infeccions	A més a més d'aquesta anomalia, és freqüent en SMD, NMPC (neoplàsia mieloproliferativa crònica) i LAM (leucèmia aguda mielobàstica)

Pel que fa al nostre laboratori de referència (Catlab), els criteris per fer una revisió del frotis de manera automàtica són diversos, uns quantitativs i altres basats en alertes de morfologia que proporciona l'analitzador.

Entre els quantitativs consten:

- Leucòcits <  $3 \times 10^9/l$ .
- Leucòcits >  $17 \times 10^9/l$ .
- Limfòcits >  $5,5 \times 10^9/l$ .
- Monòcits >  $1,5 \times 10^9/l$ .
- Eosinòfils >  $2 \times 10^9/l$ .
- Basòfils >  $2 \times 10^9/l$ .
- Neutròfils <  $1 \times 10^9/l$ .

També es revisen els frotis quan:

- Hemoglobina < 8 g/dl.
- Hemoglobina > 18 g/dl (homes) i 16,5 g/dl (dones).
- CCMH > 37 g/dl.
- Plaquetes <  $100 \times 10^9/l$ .
- Plaquetes >  $800 \times 10^9/l$ .

Pel que fa a les **alertes de morfologia** avisen de la presència de granulòcits immadurs, limfòcits atípics, blastes...

Normalment es revisen un 5-6% del centenar que reben cada dia.

### ■ Com es valorarien les dades obtingudes fins ara?

En disposar de dues analítiques amb resultats similars, podem ja parlar d'una leucocitosi a expenses de la xifra de neutròfils.

### ■ Què és una leucocitosi?

Per acord, parlem de leucocitosi quan el valor absolut de leucòcits és major de 11.000 encara que en el nostre entorn seria més de 10.000. La xifra de leucòcits ve donada per la suma total dels elements nucleats circulants, excloent eritroblastes, si estiguessin presents.

Els leucòcits són cèl·lules sanguínies encarregades de la defensa contra la infecció:

- Productors d'anticossos actuant com a defensa específica amb funció immunitària (limfòcits).
- Participant en la fagocitosi de microorganismes intracel·lulars o encapsulats.
- A més a més, els eosinòfils també participen en reaccions d'hipersensibilitat.



## ■ Com valorar una leucocitosi?

Per avaluar la importància de la leucocitosi és imprescindible diferenciar la xifra total de cada un dels seus components, **valorar només el percentatge és un error molt freqüent**.

Davant d'una leucocitosi **sempre s'ha de valorar el tipus de cèl·lula predominant**. Poden augmentar tots els tipus o només un. Amb major freqüència augmenten els neutròfils (neutrofilia) i en segon lloc els limfòcits (limfocitosi).

## ■ Què pot produir una leucocitosi?

La leucocitosi pot ser:

### ▸ Fisiològica:

- Embaràs.
- Infància.
- Tabaquisme.
- Esforç físic.
- Calor.

### ▸ Patològica:

- Infeccions (bacterianes, víriques).
- Reactives (dolor intens, estrès agut, posthemorràgia, cremades).
- Neoplàsiques (leucèmies, malalties mieloproliferatives).
- Tòxiques (fàrmacs [liti, corticoides], vacunes, catecolamines).
- Reacció leucemoide. Es tracta d'una leucocitosi reactiva accentuada en resposta a una causa subjacent (infeccions bacterianes, virals, necrosis tissular, fàrmacs, toxines o neoplàsies). Acostuma a ser  $> 20 \times 10^9/l$ , però pot arribar a ser  $> 100 \times 10^9/l$ . Poden ser a expenses de neutròfils, eosinòfils o limfòcits.

## ■ Quina actitud s'ha de prendre davant d'una leucocitosi?

Davant d'un pacient amb una leucocitosi s'ha d'avaluar l'hemograma, per discernir quin tipus de glòbuls blancs estan augmentats.

És molt important ressenyar que sempre ens hem de fixar en el **valor absolut**, no en el percentatge. Amb aquesta primera anàlisi aclarirem si ens trobem davant d'una neutrofilia, una limfocitosi, una eosinofília o una monocitosi.

També s'han de descartar altres alteracions analítiques associades i, sobretot (el més important), realitzar una acurada història clínica que orientarà el diagnòstic en la majoria dels casos.

Sempre cal repetir els resultats de l'hemograma a les 2-4 setmanes.

Com hem vist, pot estar indicat sol·licitar un frotis o extensió de sang perifèrica que podria mostrar alteracions morfològiques que orientin en el diagnòstic.

## ■ Hem dit que el Manel presenta una leucocitosi per neutrofilia. Però, què és una neutrofilia?

És l'augment de la xifra absoluta de neutròfils  $> 7.500/mm^3$ .

En la infància s'observa una neutrofilia fisiològica, que desapareix progressivament fins arribar a xifres normals de neutròfils als 5 anys.

Les causes de neutrofilia poden ser:

▸ **Fisiològiques:**

- Exercici.
- Estrès.
- Embaràs, part.
- Calor/fred.
- Tabaquisme. En els fumadors de més de dos paquets/dia es poden presentar xifres de neutròfils dos vegades més grans que la població no fumadora.

▸ **Patològiques:**

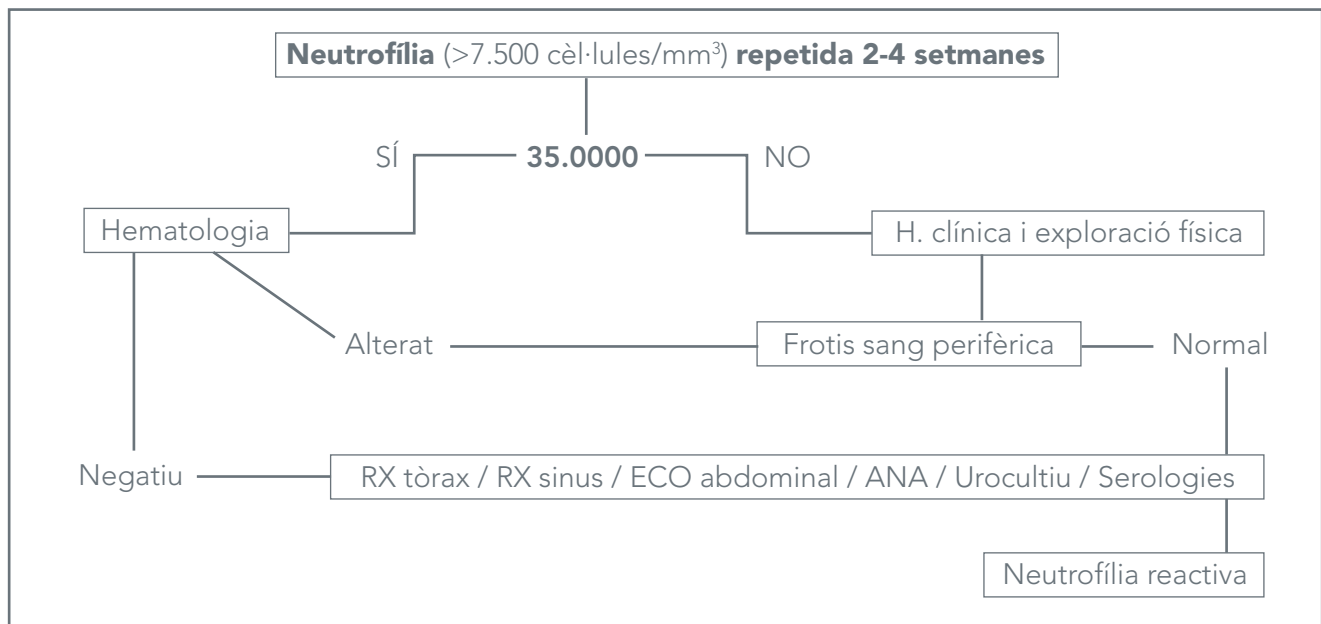
- Infeccions (són de les més freqüents) bacterianes, micobacteris, tifus, espiroquetes, virus.
- Inflamació/necrosi: infart agut de miocardi, cremades, connectivopaties, peritonitis, colitis, etc.
- Tumors: gàstrics, mama, broncògens, metàstasi, limfomes, mieloma múltiple, policitemia vera, leucèmia mieloide crònica.
- Fàrmacs: digital, corticoides, heparina, AINE, liti (augmenta als 7 dies d'inici i es manté fins a 10 dies després de suspendre).

Si després de tot l'estudi no s'arriba al diagnòstic s'ha de valorar la realització d'un estudi de la medulla òssia.

Quan hi ha leucocitosi amb desviació a l'esquerra, la determinació de fosfatasa alcalina granulocítica (FAG) ens pot orientar cap a:

- Una leucocitosi reactiva si està augmentada o
- Cap a una síndrome mieloproliferativa, principalment una leucèmia mieloide crònica, si està disminuïda.

Tot i que cada vegada s'utilitza menys a la pràctica clínica habitual.



**Figura 5.** Conducta a seguir davant una neutrofilia.

Font: Modificat de Fistera.

## ■ Podem atribuir la neutrofilia del pacient al seu hàbit tabàquic?

Una de les causes de neutrofilia més freqüents que es veuen en les nostres consultes i que hem de valorar sempre és el consum de tabac.

Augmenta en proporció a la quantitat de cigarretes fumades i es manté en exfumadors fins a 5 anys o més, després de l'abandonament de l'hàbit de fumar.

De moment tot apunta que la leucocitosi per neutrofilia del nostre pacient pot ser deguda al seu excessiu hàbit tabàquic.

## ■ Serien necessàries altres exploracions complementàries per al diagnòstic?

Seria aconsellable sol·licitar una RX de tòrax i una de sinus, i una ecografia abdominal per descartar focus infecciosos i algun possible tumor ocult.

De fet, se li van sol·licitar, a aquest pacient, i no es van trobar alteracions valorables, amb la qual cosa es va aproximar més al diagnòstic de leucocitosi del fumador.

*Es va informar al Manel que el seu alt nivell de leucòcits es devia, amb molta probabilitat, al consum excessiu de tabac que mantenia des de feia molts anys i que indicava que alguna cosa estava passant en el seu cos que tractava de combatre, que el fumar li provocava inflamació i que en certa manera li estava afeblint el seu sistema immunològic o, que el faria més propens a les malalties i a les infeccions, i que no disminuiria la xifra de leucòcits si no cessava aquest hàbit. A més, el fumar s'acompanyava d'una alteració respiratòria que estava reflectida en l'espirometria.*

## ■ Es podria fer alguna intervenció terapèutica?

Evidentment, tota intervenció encaminada a aconseguir la deshabituació tabàquica del Manel. Se li va oferir ajuda per deixar de fumar que va acceptar.

## ■ Quins són els criteris de derivació d'una leucocitosi a l'Atenció Especialitzada?

Els criteris de derivació seran aquells que ens facin pensar en processos mielo o limfoproliferatius:

- Leucocitosi persistent sense una causa aparent.
- Afectació d'altres sèries (eritròcits/plaquetes).
- Si apareixen en l'exploració dades com adenopaties o esplenomegàlia.

## Cas 4

### Neutropènia

El senyor Kofi, de 42 anys, ve a la consulta per dolor lumbar de tres dies de durada, suggestiu de ser de tipus mecànic. No ha pres cap fàrmac i només s'ha limitat a fer repòs. Es tracta d'un pacient nascut al Senegal i des de fa dos anys treballa en un magatzem de Sabadell. Bevedor de risc baix, fumador de dos cigars diaris i com a únic antecedent a destacar herniorràfia inguinal dreta des de fa sis anys. En l'exploració física no es detecta cap signe d'alarma de la seva lumbàlgia, l'exploració per aparells és normal i presenta unes xifres de TA de 140/90, un IMC de 27 i una temperatura de 36,9 °C. Des que està a Espanya no se li ha fet cap analítica i per l'edat se li'n sol·licita una, per a una valoració inicial general. El resultat és el següent:

Eritròcits:  $5,07 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina: 16,2 g/dl, hematòcrit: 46,9%, VCM: 92,5fL, plaquetes:  $150 \times 10^9$ . Perfil renal i hepàtic dins de la normalitat, glucosa: 91 mg/dl, colesterol total: 148 mg/dl, triglicèrids: 46 mg/dl, TSH: 0,941  $\mu$ U/ml.

	Pacient	Pacient	Valors normals nostre medi segons Catlab	Valors normals nostre medi segons Catlab
Cèl·lules	Cèl·lules/ mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits	Cèl·lules/ mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits
Leucòcits	3.500		4.100 - 10.000	
Neutròfils	1.200	34,2%	2.000 - 7.500	50 - 75
Limfòcits	1.910	54,6%	1.100 - 4.000	36 - 56
Monòcits	280	8%	200 - 800	3,1 - 8
Eosinòfils	90	2,6%	50 - 600	0,2 - 8,4
Basòfils	20	0,6%	10 - 150	0,2 - 1,8

#### ■ Es poden considerar els resultats de l'analítica dins de la normalitat?

Si tenim en compte els valors que el laboratori de referència dona com normals, es pot apreciar que el nombre absolut de neutròfils està per sota, la qual cosa es tradueix de moment en una neutropènia.

#### ■ Què és més important en la sèrie blanca, el nombre absolut o el percentatge?

Recordem que la sèrie blanca es refereix als glòbuls blancs o leucòcits, que són les cèl·lules de la sang produïdes en la medul·la òssia i que són les encarregades de reconèixer i eliminar qualsevol agent estrany en l'organisme, per la qual cosa són un component fonamental en la defensa contra les infeccions i els processos inflamatoris.

A partir d'un progenitor comú dels leucòcits, maduren fins a convertir-se segons la seva morfologia en un dels cinc tipus de glòbuls blancs:

- **Mononuclears:** limfòcits, monòcits.
- **Polimorfonuclears (granulòcits):** neutròfils, eosinòfils i basòfils.

A l'hemograma es reflecteix el recompte total de leucòcits. La **fórmula leucocitària** reflecteix el percentatge de cada un dels tipus de leucòcits. L'important és el nombre absolut de cada un d'ells.

### ■ Quina actitud es pot adoptar davant d'aquesta situació?

Per confirmar el diagnòstic d'una neutropènia, s'ha de repetir l'hemograma i si es realitza el frotis de sang perifèrica ens pot, fins i tot, permetre conèixer el seu entorn, ja que la morfologia del frotis sanguini perifèric permet valorar possibles causes de la neutropènia (taula 7).

**Taula 7.** Frotis de sang perifèrica

Troballes en el frotis	Suggereixen
Blastes i/o displàsia	Síndrome mielodisplàsica o leucèmies agudes
Quadre leucoeritroblàstic	Infiltració medul·lar neoplàsica
Agranulocitosi (< 100 PMN/ $\mu$ l)	Toxicitat per fàrmacs

La fórmula leucocitària es realitza normalment de forma automàtica mitjançant l'ús d'auto-analitzadors, que són uns aparells amb unes alarmes que es disparen quan una o més poblacions de leucòcits es troben fora del rang de la normalitat o quan hi ha cèl·lules en la sang perifèrica que no són habituals (blastes, mielòcits, limfòcits activats). Llavors és necessari l'examen de la sang perifèrica mitjançant la realització d'un frotis, i un examen manual al microscopi òptic per confirmar l'existència d'anomalies. En aquests casos la confirmació manual és imprescindible per al correcte maneig del pacient.

*En el cas del senyor Kofi es va sol·licitar un segon hemograma amb frotis i examen manual, i a més a més, per aprofitar, i pensant en un possible diagnòstic diferencial per a causa secundària (annex 9), es va incloure la velocitat de sedimentació globular (VSG), factor reumatoide (FR), anticossos antinuclears (ANA), hormones tiroïdals, folats, vitamina B<sub>12</sub> i també una serologia que incloïa VHB, VHC, VIH.*

*Els resultats van estar dins dels límits normals, el frotis sense alteracions i la serologia negativa. L'hemograma va ser similar al primer, amb la qual cosa es va confirmar la neutropènia. Cal ressenyar que la lumbàlgia va cedir al quart dia amb repòs i tractament simptomàtic.*

### ■ En què s'ha de pensar i què s'hauria de fer?

La història clínica i l'exploració física són fonamentals per filiar el tipus de la neutropènia que presenta aquest pacient. Recordem que fins ara la neutropènia del pacient és aïllada i va ser una troballa casual.

*Es va tornar a explorar el pacient per tal de trobar signes que se'ns van poder passar per alt a la primera visita, com organomegàlies, lesions a la mucosa oral, adenopaties, signes de connectivopatia (Síndrome seca, Raynaud, artràlgies...), però l'exploració va ser anodina.*

Amb la història clínica del pacient, l'exploració física i els posteriors resultats de l'anàlisi es podrien descartar:

- Un procés infecciós.
- Un procés associat als fàrmacs (annex 10).
- Patologia associada com hipotiroidisme o deficiència de folats o vitamina B<sub>12</sub>.
- Un procés autoimmune.

### ■ Com es valorarien les troballes obtingudes fins ara?

Com hem dit, estem davant d'un cas de neutropènia lleu aïllada. A la consulta diària és relativament freqüent trobar pacients asimptomàtics amb recomptes de leucòcits i de neutròfils baixos en l'anàlisi sol·licitada per qualsevol motiu. La neutropènia és una troballa relativament freqüent.

Es considera la neutropènia com la disminució en el nombre absolut de neutròfils circulants de la sang perifèrica, més de dues desviacions estàndard per sota de la mitjana esperable per a una persona en funció de la seva edat, estat fisiològic i origen ètnic, amb o sense manifestacions clíniques. Malgrat que la variabilitat entre laboratoris, en general, es considera com a neutropènia menys de  $< 1,5 \times 10^9 /l$  (1.500 neutròfils/mm<sup>3</sup>) fins als 10 anys i de  $1,8 \times 10^9 /l$  neutròfils (1.800 neutròfils/mm<sup>3</sup>) a partir d'aquesta edat.

El criteri de normalitat del recompte dels neutròfils ( $> 1.500/mm^3$ ) el va establir el *National Cancer Institute*, en comprovar que, en pacients amb leucèmies o sotmesos a quimioteràpia, hi havia una relació inversa entre el recompte de neutròfils i el risc d'infecció, especialment per sota de  $500/mm^3$ .

No obstant això, el significat clínic d'aquestes xifres en persones sanes no és clar. Encara que és probable que en una àmplia majoria dels casos el significat clínic sigui escàs, l'absència de més estudis no el permet afirmar de manera inequívoca.

Aproximadament un 1% de la població té neutropènia i és més freqüent en persones de raça negra.

El 85% de les persones amb neutropènia tenen recomptes entre 1.000 i 1.500 neutròfils/mm<sup>3</sup>.

A la raça negra, els límits inferiors poden ser 200-600 neutròfils/mm<sup>3</sup> menys que en la raça blanca. Al voltant de 1.200 neutròfils/mm<sup>3</sup>.

La neutropènia és inferior en els fumadors, especialment en les persones de raça negra. També és més freqüent en els homes i en els nens  $< 5$  anys.

La neutropènia és una causa important d'infeccions i el risc és inversament proporcional a la xifra de neutròfils. La freqüència de les infeccions varia segons la causa i la durada de la neutropènia.

La neutropènia es pot classificar en:

- Lleu: 1.000 – 1.800 neutròfils/mm<sup>3</sup>.
- Moderada: 500 – 1.000 neutròfils/mm<sup>3</sup>.
- Greu:  $< 500$  neutròfils/mm<sup>3</sup>.
- Molt greu:  $< 100-200$  neutròfils/mm<sup>3</sup>.

L'**agranulocitosi** significa, literalment, absència de granulòcits en sang i s'utilitza com a sinònim de la neutropènia greu o severa.

Les neutropènies lleus són les més freqüents en Atenció Primària. Cal estudiar la causa, però la xifra de neutròfils *per se* no és un factor d'elevat risc per infeccions. Els pacients no pateixen infeccions si no hi ha altres causes.

En les neutropènies moderades tampoc solen infectar-se sense un factor o factors afegits.

Una neutropènia greu, de la causa que sigui, comporta un risc elevat de desenvolupar greus infeccions, per la qual cosa obliga a una derivació immediata.

### ■ Serien necessàries altres proves o exploracions complementàries? Hauríem de fer un estudi més exhaustiu?

La realització d'altres proves estaria determinada per la durada i la gravetat de la neutropènia, i per les troballes de l'exploració física.

El diagnòstic de la neutropènia sol sospitar-se en un pacient amb infeccions freqüents o greus, i es confirma en comprovar recomptes sanguinis baixos. Posteriorment, s'ha de cercar l'etiologia i avaluar el risc d'infecció. La neutropènia absoluta aïllada presenta un nombre limitat de causes.

*Kofi és un pacient de raça negra, en estar el motiu de la seva consulta resolt i com la seva neutropènia lleu va ser una troballa casual, que és molt freqüent entre els de la seva raça, i ser un pacient sense història d'infeccions greus o de repetició i que no consumeix fàrmacs, es va decidir no prendre-la en consideració com per iniciar un estudi en una persona asimptomàtica.*

*Es va informar que els seus neutròfils actuarien normalment si té una infecció bacteriana i que no està més exposat a les infeccions que la població general, per la qual cosa no se li havia de practicar proves inútils o derivacions innecessàries.*

El fet que els recomptes leucocitaris siguin més baixos en pacients de raça negra ja s'havia detectat fa anys en diferents estudis. Encara que inicialment s'havien atribuït a problemes nutricionals, el fet que s'hagi detectat en nombrosos treballs duts a terme en diferents ambients, fa probable que es degui a factors genètics.

### ■ Quins són els criteris per a la derivació d'una neutropènia a l'Atenció Especialitzada o a l'hospital?

Bàsicament:

- Una xifra inferior a 500 cèl·lules/mm<sup>3</sup> obliga a la derivació immediata pel risc elevat d'infecció.
- Una neutropènia febril és sempre indicativa de derivació a Urgències Hospitalàries per valorar l'ingrés. Si la febre s'acompanya de xoc o deteriorament hemodinàmic seria tributària d'ingrés a la UCI.
- La coexistència amb l'anèmia o la trombopènia, o la presència de blasts en la sang perifèrica requereixen una derivació urgent a l'Atenció Especialitzada.

## Cas 5

### Síndrome limfoproliferativa

En Pau, de 66 anys, és procedent d'una altra zona de la ciutat. Ve per primera vegada al CAP per un motiu que li va preocupant cada cop més. Refereix que des de fa uns mesos presenta una mena de sacietat al poc temps de començar a menjar, que se sent ple amb massa rapidesa, que es refreda més que de costum fins ara, «si eren un parell d'episodis en cada hivern, ara és cada 2-3 setmanes» i li preocupen unes suors fredes que cada vegada són més freqüents. Cada setmana que passa es troba més fatigat i encara que no té termòmetre a casa té la sensació que bastants dies té febre. A més, ha perdut uns quilos en pocs mesos sense haver deixat de menjar, malgrat la inapetència.

A l'exploració trobem quatre petits hematomes aïllats en les extremitats que no pot explicar, tampoc li ha donat importància fins ara, creu que poden haver estat per petits cops.

Presenta una adenopatia a cada zona laterocervical, una mica dolorosa a la pressió. Comenta que fa uns mesos que les té i que, en una de les visites mèdiques que va fer, li van dir que eren degudes a un refredat, que ja li marxarien. També s'en detecten d'altres a la regió inguinal dreta i a la zona clavicular i a l'àrea de l'aixel·la esquerra. Es palpa una hepatomegàlia i també una esplenomegàlia. TA: 138/82, 72 bpm, IMC de 25, bevedor de risc baix i exfumador des de fa uns 20 anys. Sense antecedents mèdics o quirúrgics d'interès.

Davant aquest quadre, es demana en primer lloc una analítica. Al cap d'uns dies torna el pacient per a veure els resultats:

	Pacient	Pacient	Valors normals nostre medi segons Catlab	Valors normals nostre medi segons Catlab
Cèl·lules	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits
Leucòcits	56.350		4.100 - 10.000	
Neutròfils	6.600	11,7%	2.000 - 7.500	50 - 75
Limfòcits	48.250	85,6%	1.100 - 4.000	36 - 56
Monòcits	800	1,4%	200 - 800	3,1 - 8
Eosinòfils	550	1%	50 - 600	0,2 - 8,4
Basòfils	150	0,3%	10 - 150	0,2 - 1,8

Eritròcits:  $3,83 \times 10^{12}/l$ , Hb: 11 g/dl, plaquetes:  $92 \times 10^9/l$ , glucèmia: 100 mg/dl, CT: 176 mg/dl, TGC: 180 mg/dl, creatinina: 0,88 mg/dl, GPT: 25 U/l, GGT: 28 U/l, Na<sup>+</sup>: 139,2 mmol/l, K<sup>+</sup>: 5 mmol/l, TSH: 0,34  $\mu$ U/ml.

#### ■ Què suggereixen aquestes dades?

El resultat de l'hemograma manifesta una anèmia, una trombopènia i una leucocitosi a expenses dels limfòcits.

Si es té en compte les dades de l'analítica, l'anamnesi i l'exploració física podríem pensar, en principi, en una síndrome limfoproliferativa.



## ■ Què hem de fer per confirmar o descartar la hipòtesi diagnòstica?

Davant d'una limfocitosi el més important és diferenciar si es tracta de:

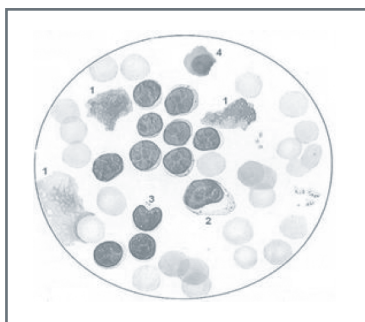
- Un trastorn benigne.
- Un procés reactiu a una infecció.
- Un procés maligne.

*Es demana un nou hemograma per confirmar la leucocitosi i, en cas de confirmar-se, es sol·licita alhora un frotis de sang perifèrica que ens donarà informació morfològica dels elements sanguinis i ens pot ajudar en l'orientació diagnòstica.*

També es demana perquè podrien ser útils:

- Unes serologies específiques per a la detecció d'infecció per virus de la hepatitis, VIH, VEB o CMV.
- Una radiografia de tòrax per descartar etiologia infecciosa o tumoral (adenopaties...).
- Una ecografia abdominal (hepatosplenomegalia, adenopaties).

*Ens confirmen la leucocitosi i en el frotis s'aprecien petits limfòcits madurs amb escàs citoplasma, cèl·lules amb aspecte prolimfocític (2), cèl·lules amb nucli fes (3), cèl·lules d'aspecte plasmocitoide (4) i grumolls de cromatina amb taques de Gumprecht (1) (figura 6).*



**Figura 6.** Frotis sanguini en un pacient amb leucèmia limfàtica crònica.

(1) Grumolls de cromatina amb taques de Gumprecht. (2) Cèl·lules amb aspecte prolimfocític. (3) Cèl·lules amb nucli fes. (4) Cèl·lules d'aspecte plasmocitoide.

*Imatge presa de <http://www.temasdeoncologia.com/serie3/cap20/Cap20.htm>*

**(Veure imatge a color a la pàgina 91).**

La presència d'ombres o taques de Gumprecht en l'extensió de sang tenyida és un tret característic de la leucèmia limfàtica crònica, encara que no patognomònic.

*Les serologies sol·licitades van ser negatives, a la RX de tòrax no es van apreciar alteracions valorables i en l'ecografia abdominal van confirmar la hepatosplenomegalia.*

## ■ Quina actitud hem de prendre com la més adequada davant aquest pacient?

Ja que hi ha elements suficients per pensar en una leucèmia limfàtica crònica, es procedeix a la seva derivació a l'Atenció Especialitzada.

Cal tenir en compte que una limfocitosi amb alteracions de les altres sèries (vermella, plaquetar), com és aquest cas, també és un criteri de derivació. Igual que si la morfologia suggereix alguna síndrome limfoproliferativa.

A l'annex 11 es resumeixen les característiques fonamentals dels ganglis limfàtics i a l'annex 12 les causes més freqüents de limfadenopaties.

Cal comentar que se suggereixen biopsiar:

- Les adenopaties persistents (> 2 mesos),
- Les adenopaties claviculars i,
- Les adenopaties de característiques tumorals (dura, adherida, no dolorosa).

### ■ Què és una leucèmia limfàtica crònica (LLC)?

És una malaltia emmarcada dins de les síndromes limfoproliferatives cròniques, caracteritzada per presentar una acumulació de limfòcits en la sang, medul·la òssia, ganglis limfàtics, fetge i melsa. Aquests limfòcits són morfològicament normals, però funcionalment anòmals, ja que no poden complir la seva missió de defensa de l'organisme.

En el 95% dels casos la malaltia compromet als limfòcits B i sembla ser que l'acumulació d'aquests limfòcits atípics (un subtipus especial, els CD5 +) és perquè tenen una vida mitjana més llarga.

És la leucèmia més freqüent en els països occidentals (a Espanya al voltant de 5.000 persones són diagnosticades cada any), suposant el 30% de totes les leucèmies. Afecta sobretot a persones del sexe masculí per sobre de 60 anys, i augmenta la incidència conforme avança l'edat.

### ■ Quines són les causes?

L'etiologia encara no està aclarida. Únicament sembla haver-se comprovat una clara incidència familiar, pel que fa pensar una base genètica.

### ■ Quins símptomes produeix?

Quan la malaltia produeix símptomes, sovint el pacient presenta febre, aparició d'adenopaties, astènia, pèrdua de pes, hematomes, sudoració excessiva, molèsties abdominals inespecífiques com a conseqüència de l'augment de la mida de la melsa o del fetge, especial tendència a presentar infeccions freqüents (pneumònies, herpes zòster). En el 70% dels casos la malaltia no produeix cap símptoma i és diagnosticada casualment en efectuar una analítica.

### ■ Com es diagnostica?

Davant la sospita, és imprescindible la realització d'un estudi immunofenotípic de sang perifèrica mitjançant citometria de flux.

L'estudi s'ha de completar amb un escàner de tòrax, abdomen i pelvis (per veure l'extensió de la malaltia en els ganglis limfàtics, el fetge i la melsa). També és imprescindible la realització d'un estudi citogenètic de sang perifèrica que té un valor pronòstic.

Al moment del diagnòstic no cal fer l'estudi medul·lar. Normalment es realitza una biòpsia del moll de l'os abans d'iniciar el tractament i posteriorment per valorar la resposta.

Amb totes aquestes dades es realitza l'estudi d'extensió (estadiatge de Rai i de Binet, taula 8) i es divideixen els pacients en tres grups: de baix, intermedi i d'alt risc. L'estadiatge Rai utilitza números de 0 a IV per agrupar la LLC en categories de risc, com més alt sigui el nombre de l'estadi, més avançada estarà la malaltia. L'estadiatge Binet utilitza lletres A B C per classificar la LLC d'acord amb la quantitat de grups de ganglis limfàtics afectats i si es presenta o no una disminució en els glòbuls vermells o les plaquetes.

**Taula 8. Sistema de classificació de Rai i de Binet de la LLC**

Sistema	Estadi	Criteris	Mitjana supervivència (anys)
<b>Classificació de Rai</b>			
<b>Risc baix</b>	0	Limfocitosi aïllada	14
<b>Risc intermedi</b>	I	Limfocitosi, adenopaties	7,5
	II	Limfocitosi, espleno o hepatomegalia	
<b>Risc alt</b>	III	Limfocitosi, anèmia (Hb < 11 g/dl)	2,5
	IV	Limfocitosi, plaquetopènia (100.000/mm <sup>3</sup> )	
<b>Classificació de BINET</b>			
<b>Risc baix</b>	A	Limfocitosi + Hb > 10 g/dl i plaquetes > 100 x 10 <sup>9</sup> /l < 3 àrees limfoides (*) afectes	14
<b>Risc intermedi</b>	B	Limfocitosi + Hb > 10 g/dl i plaquetes > 100 x 10 <sup>9</sup> /l > 3 àrees limfoides (*) afectes	5
<b>Risc alt</b>	C	Anèmia Hb < 10 g/dl o plaquetes < 100.000/mm <sup>3</sup>	2,5

(\*) Els estadis de Binet prenen en consideració les següents àrees limfoides com potencialment afectades per la malaltia: ganglis limfàtics latero i supraclaviculars, ganglis limfàtics axil·lars, ganglis limfàtics inguinals (amb independència que l'afectació sigui uni o bilateral), fetge i melsa.

Font: Modificat de [www.LLS.org](http://www.LLS.org)

### ■ Ha de ser tractat el pacient? Com?

El diagnòstic de LLC no implica necessàriament que s'hagi d'instaurar un tractament. Hi ha un grup de pacients amb poca massa tumoral (estadi A, estadi O; recomptes limfocitaris en sang baixos i estables) en els quals l'esperança de vida no es veu substancialment escurçada per la malaltia. Aquests pacients no han de ser tractats, llevat que presentin símptomes o que la seva malaltia progressi a un estadi més avançat. De manera similar, en pacients amb malaltia avançada, però asimptomàtics, el tractament es pot demorar fins que s'observin signes o símptomes de progressió, sobretot en pacients majors de 70 anys.

En el cas que la malaltia s'hagi de tractar, actualment s'estan utilitzant fàrmacs com la fludarabina i altres derivats dels anàlegs de les purines amb molt bons resultats, conjuntament amb el rituximab (anticòs monoclonal anti-CD20) i la ciclofosfamida amb taxes de resposta al voltant del 60%. Mentre que en pacients de > 70 anys s'utilitzen esquemes basats en rituximab i clorambucil.

Tot i això, cap d'aquests tractaments permet la curació de la malaltia, si bé les remissions aconseguïdes es poden mantenir durant anys.

## ■ Quin és el pronòstic?

El pronòstic depèn de l'estadi de la malaltia. La mitjana de supervivència se situa en 10 anys, però hi ha pacients que sobreviuen tan sols uns mesos després del diagnòstic, mentre que d'altres tenen la mateixa esperança de vida que els individus de la mateixa edat i sexe sense la malaltia.

La supervivència també dependrà de les complicacions que puguin sorgir en el curs d'aquesta leucèmia.

## ■ Quines complicacions pot produir?

Les complicacions més freqüents són:

- Infeccions. La pròpia malaltia produeix una disminució de la immunitat, però també poden ser secundàries a la reducció de les defenses de l'organisme pels tractaments aplicats.
- Processos autoimmunes (anèmia hemolítica).
- Aparició d'altres malalties tumorals (melanoma, càncer de pulmó).
- Transformació de la LLC a un altre tipus de síndrome limfoproliferativa més agressiva.

*Finalment, l'especialista de referència va confirmar la sospita diagnòstica inicial i és l'encarregat del seu seguiment.*

## Cas 6

### Neutrofília

Acudeix a la consulta en Joan, de 38 anys, per sol·licitar una analítica de control perquè fa dos anys que no se n'ha fet una. Abans se les feia amb les revisions anuals de l'empresa, però des de llavors ja no les fan i està preocupat pel seu colesterol i el seu sucre, ja que en l'última que es va fer li van dir que estaven «al límit».

No consten en la seva història antecedents patològics d'interès, si exceptuem que ha tingut alguns brots de dermatitis seborreica. Però comenta que recentment ha tingut un problema a la pell de la cara, que no era l'habitual en ell, i ha estat amb tractament un parell o tres de mesos, primer amb cremes i després amb pastilles que, tot i que ho havia passat malament, ja estava resolt i el tractament el va acabar ahir. El procés l'han seguit uns especialistes d'una mútua privada que té concertada. No recorda molt bé el nom del que li van dir que tenia, però es compromet a portar l'informe quan vingui a recollir els resultats.

Se li demana l'analítica i al cap d'uns dies ve a recollir els resultats. S'aprecia:

	Pacient	Pacient	Valors normals nostre medi segons Catlab	Valors normals nostre medi segons Catlab
Cèl·lules	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits
Leucòcits	14.499		4.100 - 10.000	
Neutròfils	12.325	85%	2.000 - 7.500	50 - 75
Limfòcits	870	6%	1.100 - 4.000	36 - 56
Monòcits	1.247	8,6%	200 - 800	3,1 - 8
Eosinòfils	14	0,1%	50 - 600	0,2 - 8,4
Basòfils	43	0,3%	10 - 150	0,2 - 1,8

Eritròcits:  $5,15 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina: 14,9 g/dl, hematòcrit: 45,2%, VCM: 92,4 fL, plaquetes:  $392 \times 10^9$ , glucèmia: 110 mg/dl, colesterol total: 240 mg/dl, triglicèrids: 198 mg/dl, creatinina: 0,98 mg/dl, GPT: 40 U/l i GGT: 60 U/l.

En els resultats observem un augment dels leucòcits a expenses principalment dels neutròfils i en menor mesura per monòcits, i apreciem també uns valors baixos de limfòcits i d'eosinòfils. La resta de l'hemograma dins dels valors normals. El colesterol total, relativament elevat per la seva edat i, com deia en Joan, la glucèmia i els triglicèrids al límit de la normalitat.

(Continua)

## Cas 6

### Neutrofilia

(Cont.)

Ens porta l'informe del que li havia passat a la cara. Li havien diagnosticat una rosàcia fulminant induïda per corticoides tòpics. En Joan s'havia aplicat un corticoide tòpic (mometasona furato al 0,1%) dues vegades al dia, durant dos mesos, per intentar controlar unes lesions eritematoses i edematoses, i unes lesions que li semblaven unes crostes a banda i banda de la cara.

També li havien aparegut unes molèsties en els ulls i, com la cosa empitjorava, va acudir a l'especialista de la seva mútua i després del diagnòstic li van prescriure el tractament per via oral: prednisona 40 mg/dia i metronidazol 500 mg/12 h durant un mes.

Se li realitza una exploració física topogràfica i general que no evidencia alteracions significatives. Sense lesions d'interès a la cara, el tractament va respondre adequadament.

### ■ Pot haver produït el tractament rebut per en Joan les alteracions descrites en l'hemograma?

Al principi és una de les clares possibilitats a tenir en compte.

La resposta habitual a un tractament amb corticoides és d'una leucocitosi a expenses de neutrofilia acompanyada de limfopènia, eosinopènia i monocitosi, just el que presentava en Joan.

De tota manera, per descartar-la, s'hauria de repetir l'hemograma en un termini de 2-4 setmanes.

### ■ Per què es produeix aquesta resposta als corticoides?

Els corticoides indueixen una leucocitosi per neutrofilia que aconsegueix el seu màxim entre les 4 i 6 h següents a la seva administració.

La leucocitosi pot ser tan intensa que pot simular una infecció bacteriana activa.

Entre els efectes dels corticoides sobre el sistema immune es troben:

- L'aparició de leucocitosi a expenses dels neutròfils en sang (compartiment circulant) a causa del augment del seu alliberament des de la medul·la òssia (compartiment de reserva o medul·lar) i la reducció de la migració dels neutròfils a l'endoteli vascular (compartiment vascular) amb el qual disminueix la sortida d'aquestes cèl·lules cap als teixits.
- La disminució de limfòcits, eosinòfils i basòfils circulants per augment de la seva redistribució des de la sang cap als òrgans limfoides (medul·la òssia, melsa, ganglis limfàtics).

Després d'una sola dosi de corticoides es registra una limfopènia màxima a les 4-6 h i desapareix a les 24-48 h.

La funció dels monòcits roman alterada durant un període de 24 h després de l'administració de corticoides.

En general:

- › S'afecta més l'arribada dels leucòcits al focus que la seva funció i,
- › S'afecta més la immunitat cel·lular que la humoral. (Els limfòcits T s'afecten més que els B.)

Tots aquests efectes sobre la immunitat cel·lular i humoral fan que els corticoides siguin una arma de doble tall, d'una banda en afavorir l'aparició d'infeccions bacterianes, víriques i fúngiques, i de l'altra l'efecte antiinflamatori que es persegueix.

No tenen un efecte significatiu sobre la producció d'anticossos, ni sobre els nivells del complement.

### ■ Quina actitud clínica hem de prendre davant un pacient amb leucocitosi?

- › En valorar una leucocitosi sempre hem de fixar-nos en el valor absolut de les cèl·lules i no només en el percentatge, així sabrem si estem davant d'una neutrofilia o un augment d'un altre tipus cel·lular.
- › Després cal mirar si hi ha qualsevol altra alteració de la resta de les sèries associades.
- › El més important és realitzar una acurada anamnesi.
- › La neutrofilia és una dada analítica que, com tota exploració complementària, ha de ser valorada en el context de l'exploració física i de la història clínica del pacient.
- › Davant tota alteració de la normalitat en la xifra o en la fórmula leucocitària, s'hauria de realitzar un frotis de sang perifèrica i observació al microscopi òptic.
- › Aquest examen manual és ineludible, si a més de les alteracions leucocitàries existeixen alteracions en les altres sèries hemàtiques.
- › També haurem de tenir en compte les situacions fisiològiques que poden produir neutrofilia.

*Tenint en compte l'última patologia patida per en Joan, el tractament pautat segons la seva història clínica i que en l'exploració física no es va evidenciar cap alteració significativa, es va sol·licitar un nou hemograma al cap d'un mes. Com que havia cessat el tractament amb corticoides va revertir la neutrofilia i les altres alteracions de l'hemograma.*

## Cas 7

### Hiperesplenisme

La Remedios és una pacient de 70 anys que freqüenta periòdicament el CAP des de fa uns anys per al seguiment i control de les seves patologies cròniques. En la seva història clínica consta que pateix de diabetis mellitus tipus 2 des de fa 10 anys, controlada amb antidiabètics orals, d'HTA des de fa 6 anys en tractament amb IECA, hepatitis vírica tipus C crònica des de fa 10 anys amb seguiment actual al nostre centre, incontinència urinària i intervinguda de discopatia lumbar severa des de fa 5 anys. Ve avui a consulta per manifestar que des de fa una setmana presenta fatiga, debilitat i malestar generalitzats, i des de fa uns dos mesos pèrdua de les ganes de menjar i també de pes.

S'explora la pacient i trobem un fetge palpable, amb una vora ferma, irregular, no dolorós. Possibles nòduls i no s'evidencia ascites ni circulació col·lateral venosa. Es palpa una melsa engrandida. S'aprecien tres aranyes vasculars en la pell de l'abdomen. Llengua i llavis d'un color vermell vinós brillant i la pell és aspra, seca i rugosa. La resta de l'exploració per aparells va ser anodina. TA: 122/76 mmHg. Temperatura 36,8 °C.

Es sol·licita una analítica general i, pensant en una possible complicació de l'hepatitis C, una ecografia abdominal.

Al cap d'uns dies ve per a veure els resultats.

L'hemograma mostra:

	Pacient	Pacient	Valors normals nostre medi segons Catlab	Valors normals nostre medi segons Catlab
Cèl·lules	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits
Leucòcits	3.460		4.100 - 10.000	
Neutròfils	1.315	38%	2.000 - 7.500	50 - 75
Limfòcits	1.250	36%	1.100 - 4.000	36 - 56
Monòcits	356	10,3%	200 - 800	3,1 - 8
Eosinòfils	369	10,7%	50 - 600	0,2 - 8,4
Basòfils	170	5%	10 - 150	0,2 - 1,8

Eritròcits:  $3,59 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina: 11,1 g/dl, hematòcrit: 36%, VCM: 79,8 fL, ferritina: 16,3 µg/l, plaquetes:  $92 \times 10^9/l$ , glucèmia: 113,89 mg/dl, Hb1Ac: 6,5%, colesterol total: 148,84 mg/dl, HDL: 40,59 mg/dl, LDL: 100,52 mg/dl, triglicèrids: 46,38 mg/dl, creatinina: 0,59 mg/dl, GOT: 75,4 U/l, GPT: 80,8 U/l, GGT: 105 U/l, FA: 125 U/l, bilirubina: 1,20 mg/dl i TSH: 0,921 µU/ml.

Recordem que en un hemograma es reflecteix el recompte total de leucòcits i la fórmula leucocitària, i que l'important és el nom absolut de cadascun d'ells. Si ens atensem al resultat de la

(Continua)



## Cas 7

### Hiperesplenisme

(Cont.)

sèrie blanca de l'hemograma i segons els valors donats al nostre entorn com a normals, observem una leucopènia per neutropènia i a la resta de l'hemograma una anèmia microcítica amb ferritina baixa i una trombopènia, el que es tradueix en una **pancitopènia**. A la resta de l'analítica observem una diabetis controlada i unes transaminases elevades en forma discreta, no més de tres vegades del normal. A més a més, destaca una discreta disminució de l'albumina i una discreta prolongació del temps de protrombina. Ceruplasmina, IgA, IgM, anticossos antinuclears, antimúscul llis i antimitocondrials dins de la normalitat. L'informe de l'ecografia va ser el següent: «superfície hepàtica nodular, vora hepàtica roma, ecoestructura hepàtica heterogènia, alteració de la morfologia hepàtica per augment de la mida del lòbul caudat, calibre dilatat de la vena porta i de l'eix esplenoportal, velocitat baixa del flux portal, esplenomegàlia, ascites absent, paret vesicular normal, circulació col·lateral absent».

#### ■ Com es valorarien les dades obtingudes fins ara?

L'antecedent de la pacient d'hepatitis crònica per VHC i les dades obtingudes de l'anamnesi, l'exploració física, l'analítica i l'ecografia ens fan sospitar una cirrosi hepàtica.

#### ■ Què és la cirrosi hepàtica?

És un procés d'alteració final del fetge, una entitat anatomo-clínica expressada per una desorganització difusa de l'estructura hepàtica per nòduls regeneratius que estan envoltats de teixit fibrós.

Bàsicament ocorren tres alteracions:

- Necrosi.
- Nòduls de regeneració com a intent de reparació i,
- Fibrosi, generalment irreversible.

Les alteracions histològiques en la cirrosi solen afectar tot el fetge.

#### ■ És molt freqüent la cirrosi hepàtica?

En el món occidental la cirrosi és la tercera causa de mort en pacients amb edats de 45 a 65 anys (per darrere de les malalties cardiovasculars i les neoplàsies), un gran nombre de casos és secundària a l'abús crònic de l'alcohol. Però encara en moltes regions d'Àsia i Àfrica un elevat nombre de morts és per causa de la cirrosi, resultant de l'hepatitis B crònica.

#### ■ Quines poden ser les causes per les quals es pot arribar a una cirrosi?

Entre les més freqüents trobem:

- Hepatitis crònica per VHC (primera causa en els països industrialitzats, > 50%).
- Alcohol (segona causa, 40%).

- Hepatitis crònica per VHB (10%).
- Infeccions (esquistosomiasi, brucel·losi, toxoplasmosi).
- Cirrosi biliar primària.
- Resposta immunitària alterada (hepatitis autoimmune).
- Fàrmacs (administració prolongada de metotrexat, vitamina A...).
- Esteatohepatitis no alcohòlica.
- Trastorns vasculars.
- Causes metabòliques com l'hemocromatosi, la malaltia de Wilson, la deficiència d'alfa1-antitripsina, la galactosèmia, i fins i tot la diabetis mellitus s'ha associat també amb el seu desenvolupament.

### ■ Quines són les manifestacions clíniques habituals de la cirrosi hepàtica?

Molts pacients amb cirrosi estan asimptomàtics durant anys i no és estrany que es faci el diagnòstic en un pacient totalment asimptomàtic per un control analític rutinari o una ecografia abdominal.

Quan la cirrosi es manifesta amb claredat, el símptoma principal és la fatiga i el decaïment, una debilitat generalitzada amb malestar, anorèxia, i pèrdua de pes. En cas d'obstrucció al flux biliar, destaquen la icterícia, la pruija i el xantelasma.

La malnutrició és comú en la cirrosi, secundària a l'anorèxia amb ingesta escassa, malabsorció de greixos i deficiència de vitamines liposolubles causada pels efectes de la menor excreció de sals biliars. A la hepatopatia relacionada amb l'alcohol, la insuficiència pancreàtica pot ser un factor més important.

### ■ Què ens podem trobar en l'exploració física del pacient cirròtic?

Encara que el fetge és de vegades petit i difícil de palpar, és típic un fetge amb una vora irregular palpable, ferma, no dolorós. Els nòduls regeneratius només són palpables algunes vegades. Hi pot haver ascites amb hipertensió portal, esplenomegàlia i circulació col·lateral venosa. Altres signes clínics poden suggerir hepatopatia crònica, particularment en alcohòlics, però cap és específic: atròfia muscular, eritema palmar, contractures de Dupuytren, aranyes vasculars (< 10 poden ser normals), ginecomàstia, augment de grandària de la glàndula paròtide, desaparició del borboll axil·lar, atròfia testicular i neuropatia perifèrica.

### ■ Són greus les complicacions d'una cirrosi hepàtica?

Moltes són greus i en gran part són secundàries a la hipertensió portal perquè porta al desenvolupament d'un flux col·lateral des del sistema venós portal cap a la circulació sistèmica. La hipertensió portal s'associa a esplenomegàlia, i per tant a hiperesplenisme (la conseqüència més important és que es destrueixen més glòbuls vermells, blancs i més plaquetes dels que cal, és per això que els pacients poden desenvolupar anèmia, leucopènia i trombopènia); el desenvolupament de vasos col·laterals que revesteixen l'esòfag i l'estómac produeix varius. Les varius esofàgiques, i amb menys freqüència les gàstriques, són particularment propenses a l'hemorràgia, que sovint és massiva.

Un carcinoma hepatocel·lular complica sovint la cirrosi associada a l'hepatitis crònica pels virus B i C, l'hemocromatosi i malalties per dipòsit de glucogen de llarga durada.

### ■ Quins paràmetres analítics, com troballes altament sospitoses definirien l'existència del diagnòstic?

Les proves rutinàries de laboratori de la funció hepàtica poden estar normals en la cirrosi. La disminució de l'albumina sèrica i un temps de protrombina prolongat reflecteixen directament el deteriorament de la funció hepàtica. Les globulines sèriques augmenten en moltes formes d'hepatopatia crò-

nica. Les transaminases solen estar moderadament elevades, mentre que la fosfatasa alcalina pot estar normal o elevada, particularment en l'obstrucció biliar. La bilirubina sol ser normal o discretament augmentada i està dins dels scores per al pronòstic de la cirrosi.

L'anèmia és bastant freqüent i sol ser normocítica, però pot ser:

- Microcítica i hipocròmica per l'hemorràgia gastrointestinal crònica.
- Macroscítica per la deficiència de folats o vitamina B<sub>12</sub> (en l'alcoholisme) o hemolítica per l'hiperesplenisme.

L'hiperesplenisme porta també a leucopènia i trombocitopènia. Sol ser secundari a la hipertensió portal i la trombocitopènia, que és una constant, es correlaciona amb el grau de cirrosi, de fet, en alguns scores de gravetat de cirrosi, la trombocitopènia es considera com un factor pronòstic.

També es poden observar alteracions de la coagulació per dèficit de producció de factors, especialment protrombina i factor V.

L'activitat citolítica s'avalua mitjançant les proves hepàtiques (GOT/GPT). El perfil característic de la cirrosi consisteix en transaminases elevades en forma discreta, no més de dues o tres vegades el normal, en un cirròtic compensat. Això no es correlaciona amb pronòstic ni amb activitat, llevat que les transaminases estiguin molt elevades, en aquest cas s'ha de pensar en la possibilitat d'activitat hepàtica secundària a un virus B o C, o bé que el pacient s'hagi descompensat per un altre motiu.

La colèstasi s'avalua mitjançant les fosfatases alcalines (FA) i la gamma glutamil transpeptidasa (GGT), que estan lleugerament alterades en la cirrosi i molt alterades en les malalties colestàsiques (cirrosi biliar primària, colangitis esclerosant).

En un pacient amb cirrosi, la disminució de l'albumina, la disminució del colesterol i una prolongació del temps de protrombina signifiquen disminució de la síntesi hepàtica.

Òbviament, dins de l'estudi etiològic previ a una cirrosi s'han de demanar marcadors virals per virus de la hepatitis C (anticossos IgG anti virus hepatitis C) i B (antigen de superfície de virus B amb anticore total de virus B). També estudi de ferro, del coure, un estudi genètic d'hemocromatosi per descartar-la i un estudi autoimmune. Cal tenir present que la IgA està augmentada en la cirrosi alcohòlica i la IgM i els anticossos antimitocondrials a la biliar.

### ■ Serien necessàries altres exploracions complementàries per al seu diagnòstic?

L'estudi d'imatge en la cirrosi és absolutament necessari. L'ecografia abdominal és un mètode d'exploració de gran ajuda per al diagnòstic. Una ecografia permet observar els nòduls de la cirrosi macronodular i la presència d'hepatocarcinoma, complicació temuda en la cirrosi, també permet avaluar la dilatació de la via biliar, la presència d'ascites o visceromegàlia i descartar la trombotosi de les venes porta i suprahepàtiques. Es pot obtenir més informació, sobretot de l'arbre vascular hepàtic, afegint a l'ecografia abdominal un doppler hepàtic i afegint a la TC o RM una angio TC o angio RM.

La biòpsia hepàtica té poca utilitat en presència de cirrosi avançada, quan estan presents les manifestacions florides de la malaltia, ja que en aquest cas no es necessita una biòpsia per saber que el pacient està cirròtic. Si hi ha molts dubtes sobre l'etiologia i el pacient està en etapa precoç, Child A, es podria utilitzar la biòpsia hepàtica com ajuda en el diagnòstic i pronòstic.

La puntuació de Child-Pugh s'utilitza com a pronòstic i té com a base dues variables clíniques, encefalopatia hepàtica i presència d'ascites, i tres variables de laboratori, bilirubina, albumina i protrombina.

La puntuació s'assigna d'acord amb la profunditat de cada alteració. Es pot obtenir per al càlcul en: ([http://www.hepatoinfo.com/indicespronosticos\\_Child\\_Pugh.php](http://www.hepatoinfo.com/indicespronosticos_Child_Pugh.php)).

Aquesta puntuació es va desenvolupar per avaluar el pronòstic a llarg termini pel que fa a supervivència, mortalitat i com a indicador de risc quirúrgic, de fet, es va utilitzar amb aquest últim objectiu en una època en què es realitzaven molts shunts espleno-renals, com a mesura de maneig de la hipertensió portal.

Actualment s'utilitza una nova puntuació, que s'anomena MELD (Model for End stage Liver Disease), com a criteri d'assignació per al trasplantament hepàtic. El model matemàtic logarítmic MELD es va dissenyar a partir dels valors de bilirubina, creatinina i protrombina, mesura per INR i assigna entre 6 i 40 punts, sent 40 el valor que prediu més risc de mortalitat. Avui aquest score està àmpliament validat a cirrosi i està reemplaçant progressivament al score de Child. Així,

- A. Un pacient > 15 punts de MELD es beneficiarà amb un trasplantament hepàtic,
- B. Un pacient entre 10 i 15 punts si es sotmet a trasplantament hepàtic és probable que la seva supervivència sigui semblant, i per tant no es realitzaria el trasplantament,
- C. Un pacient < 10 punts la supervivència és millor sense trasplantament.

Es pot obtenir per al càlcul en <http://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/MELD.htm>

Resumint, el diagnòstic de cirrosi es pot realitzar mitjançant tres elements:

1. Alteració de la funció de síntesi hepàtica (prolongació del temps de protrombina, disminució de colesterol, del factor V, de l'albumina),
2. Estigmes de dany hepàtic crònic (aranyes vasculars, eritema palmar, ginecomàstia, atròfia testicular, contractura de Dupuytren), i
3. Signes d'hipertensió portal, que és l'aspecte més important, ja que en un 95% dels casos la hipertensió portal té com a causa la cirrosi. El seu diagnòstic s'estableix mitjançant imatges (endoscòpia, ecografia abdominal, TC, RM) i per signes d'hipertensió portal (ascites, visceromegalia, circulació col·lateral, varius esofàgiques, encefalopatia o asterixis i una disminució del borriçol toràctic i axil·lar).

*Es va derivar la pacient a la Unitat d'Hepatologia de l'hospital de referència per a la confirmació de la sospita diagnòstica i si es pogués beneficiar d'algun tractament, si més no per estar compensada.*

En general, el pronòstic és dolent si hi ha complicacions importants (hematèmesi, ascites, encefalopatia hepàtica).

Les possibilitats d'efectuar una teràpia específica sobre l'etiologia de la cirrosi són limitades, perquè és habitual que en el moment del diagnòstic la malaltia estigui avançada, quan un alcohòlic que ha desenvolupat cirrosi deixa de beure, no deixa de ser cirròtic i els pacients que tenen cirrosi per virus C o B, com és el cas de la Remedios, no milloren, només en casos anecdòtics s'ha descrit regressió dels nòduls de regeneració i els antivirals per al virus de la hepatitis B i C, només en etapes precoces, poden ser efectius abans d'arribar a la cirrosi. En els altres tipus de cirrosi, encara que existeixen alguns tractaments, són molt limitats.

La teràpia definitiva de la cirrosi hepàtica és el trasplantament hepàtic. La supervivència aproximada als deu anys d'un pacient amb cirrosi compensada és del 50% i en el cas de cirrosi descompensada és del 15%, de manera que la decisió de tractament s'ha de basar en el que és millor per al pacient, considerant que actualment la supervivència a 5 anys d'un pacient amb trasplantament hepàtic està al voltant del 80-85%.

Si no és susceptible de trasplantament, el tractament és generalment conservador: eliminació de tòxics, atenció a la nutrició (inclòs el suplement vitamínic) i tractament de les complicacions a mesura que sorgeixen.

## Cas 8

### Eosinofília

Ve a la consulta la senyora M.<sup>a</sup> Angeles per sol·licitar una analítica de control per la seva dislipèmia, detectada per primera vegada fa 6 mesos en la revisió anual de l'empresa, i veure el resultat de les mesures higiènic-dietètiques que ha estat realitzant. És una pacient de 53 anys que havia presentat en aquesta analítica unes xifres de colesterol total de 250 mg/dl i de triglicèrids de 200 mg/dl (HDL i LDL dins de la normalitat). Com antecedents patològics d'interès té anotats en la seva història clínica «bronquitis asmàtica», com diu ella des de fa 18 anys, rinitis al·lèrgica perenne als àcars (*Dermatofagoides pteronissimus* i *D. farinae*) i estacional a la parietària judaica i gramínies des de fa 10 anys, migranya (unes 4-6 crisis per any) des que tenia 20 anys, incontinència urinària d'esforç, sobrepès (IMC de 26 kg/m<sup>2</sup>), HTA de bata blanca sense tractament farmacològic (va fer l'any passat una MAPA i les xifres tensionals van estar dins dels límits de la normalitat). Intervinguda de dos pòlips nasals fa 4 anys. El tractament farmacològic que segueix és el següent: formoterol fumarat una aplicació cada 12 h, salbutamol a demanda, que utilitza poc i budesonida inhalada molt ocasionalment. Mometasona furoato en nebulitzacions nasals, que només l'utilitza per l'obstrucció alguns dies en les crisis de rinitis i com a tractament de base la loratadina 10 mg/d. Va realitzar immunoteràpia durant 5 anys, però no va ser efectiva. En les crisis de migranya pren triptans.

Es sol·licita una nova analítica i se la cita al cap d'uns dies per a veure els resultats:

	Pacient	Pacient	Valors normals nostre medi segons Catlab	Valors normals nostre medi segons Catlab
Cèl·lules	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits	Cèl·lules/mm <sup>3</sup>	% del total leucòcits
Leucòcits	11.980		4.100 - 10.000	
Neutròfils	5.990	50%	2.000 - 7.500	50 - 75
Limfòcits	3.990	33,3%	1.100 - 4.000	36 - 56
Monòcits	369	3,1%	200 - 800	3,1 - 8
Eosinòfils	1.568	13,1%	50 - 600	0,2 - 8,4
Basòfils	63	0,5%	10 - 150	0,2 - 1,8

Eritròcits:  $4,8 \times 10^{12}/l$ , hemoglobina: 14,2 g/dl, hematòcrit: 41,2%, VCM: 88,8 fL, plaquetes:  $338 \times 10^9$ , glucèmia: 94,6 mg/dl, colesterol total: 182 mg/dl, HDL: 56,4 mg/dl, LDL: 96,7 mg/dl, triglicèrids: 142,6 mg/dl, creatinina: 1,0 mg/dl, GPT: 14,4 U/l, GGT: 24 U/l i TSH: 0,941 µU/ml.

## ■ Com es valoraran les dades obtingudes fins ara?

Si ens atenem al resultat de la sèrie blanca de l'hemograma i segons els valors donats en el nostre entorn com normals, observem una leucocitosi a expenses d'eosinofília. No s'aprecien alteracions en la resta de l'hemograma, ni tampoc en els valors dels diferents perfils sol·licitats. Les xifres de colesterol total i de triglicèrids es van normalitzar amb la realització de dieta i exercici per part de la pacient.

## ■ Els resultats aportats proporcionen elements suficients per pensar en el diagnòstic inicial?

Sempre s'hauria de disposar de dues analítiques realitzades amb uns mesos de diferència amb resultats similars per poder parlar d'eosinofília. En el cas de M.<sup>a</sup> Angeles teníem l'analítica que s'havia fet a la revisió de l'empresa i la xifra d'eosinòfils era similar, també major de 1.500 cèl·lules/mm<sup>3</sup>.

De tota manera sempre s'ha de valorar la història clínica de la pacient i realitzar una exploració física acurada per arribar a un diagnòstic definitiu o, si cal, realitzar proves complementàries que detallarem més endavant.

## ■ Quan parlem d'eosinofília?

Es defineix com el nombre absolut d'eosinòfils circulants per sobre de 500 cèl·lules/mm<sup>3</sup>.

Pot ser de diferent intensitat i es classifica en:

- Lleu: 500-1.500 eosinòfils/mm<sup>3</sup>.
- Moderada: 1.500-5.000 eosinòfils/mm<sup>3</sup>.
- Greu: > 5.000 eosinòfils/mm<sup>3</sup>.

En la majoria dels casos l'eosinofília lleu és una troballa benigna a l'hemograma, la causa sol ser evident i no necessita ser estudiada. En canvi, la moderada-greu o si s'associa a altres signes clínics sí que haurà de ser valorada.

- La causa mundial més comuna d'eosinofília són les infeccions per paràsits (helminths), que solen cursar amb xifres més elevades.
- Si es redueix als països industrialitzats, la causa més freqüent és la malaltia atòpica (rinitis, dermatitis i asma) que produeixen una eosinofília lleu o moderada.

Hem de tenir en compte que poden haver variacions fisiològiques com:

- Les xifres d'eosinòfils són més elevades en els nadons.
- Poden variar també segons l'edat, l'hora del dia o si s'ha realitzat exercici.
- Si ha estat exposat a estímuls ambientals, per exemple al·lèrgens.
- S'han apreciat nivells més alts a la nit que s'han relacionat amb la variació diürna dels nivells de cortisol (variació > 40%).
- En poblacions on l'eosinofília és comuna, com les zones endèmiques parasitades, la variació dels nivells d'eosinòfils és considerable, independentment del grau d'infecció i és comparable a la variació en els nivells de IgE.

## ■ Quins elements a la història ens poden fer pensar en possibles causes d'eosinofília?

Cal preguntar per:

- Síntomes al·lèrgics, dermatològics o respiratoris. La causa més freqüent d'eosinofília en el nostre medi és l'asma i altres processos al·lèrgics. En l'asma, el grau d'eosinofília es correlaciona amb el grau d'activitat de la malaltia.

- Antecedents personals o familiars d'atòpia.
- Convivència amb animals en el domicili.
- Antecedents de viatges a països amb alt grau d'infecció per paràsits. En la població immigrant o pacients que hagin viatjat a regions tropicals s'ha de descartar parasitosi.
- Consum de fàrmacs o d'altres substàncies. Alguns fàrmacs poden causar eosinofília. Entre els que més s'utilitzen es troben els IECA, els AINE, els IBP, ranitidina, alopurinol i antibiòtics com les quinolones (ciprofloxacina i norfloxacina), la penicil·lina i les cefalosporines. Cal interrompre l'administració de qualsevol fàrmac que pugui estar implicat.

A més a més, convé saber que:

- La infecció per VIH i els fàrmacs que s'utilitzen en el seu tractament poden cursar amb eosinofília.
- Entre els processos neoplàsics, el limfoma, el càncer metastàtic i la sarcoïdosi es troben entre els més freqüents.
- Algunes malalties reumatològiques inflamatòries cursen amb eosinofília, com l'artritis reumatoïde, el lupus eritematós sistèmic, la periarteritis...
- I també la insuficiència suprarenal.

### ■ Què ens pot proporcionar l'exploració física?

L'exploració física ha de ser acurada, buscar entre altres coses:

- Erupcions cutànies.
- Nòduls subcutanis.
- Limfadenopaties.
- Organomegàlies.
- Sibilàncies respiratòries.
- Recerca de paràsits en regió perianal.

### ■ En el cas de no arribar a un diagnòstic definitiu amb la història clínica i l'exploració, quines exploracions complementàries serien necessàries per aconseguir-ho?

Segons ens hagi orientat la història clínica i l'exploració física del pacient poden ser necessaris un examen de paràsits en femta, una determinació de IgE, un frotis de sang perifèrica, una determinació de TSH, una anàlisi de l'orina, una serologia d'hidatidosi, una RX de tòrax...

### ■ Quina actitud clínica s'ha d'adoptar davant d'un pacient amb eosinofília?

- Si l'etiologia de l'eosinofília s'estableix, caldrà tractar la causa subjacent, si és possible.
- Si per contra no s'arriba a un diagnòstic i les xifres persisteixen elevades, el pacient haurà de ser derivat per completar l'estudi.

*En el cas de la M.<sup>a</sup> Angeles les principals manifestacions clíniques orienten l'enfocament diagnòstic, els símptomes al·lèrgics i respiratoris ens orienten a la causa més freqüent d'eosinofília en el nostre medi. No conviu amb animals en el domicili, mai ha sortit d'Espanya i en el tractament que segueix no es troba cap dels fàrmacs que més freqüentment poden produir eosinofília. L'exploració física, excepte alguna sibilància dispersa, va ser anodina.*



## ■ Hi ha algun quadre clínic que cursi amb eosinofília que sempre haguem de tenir present?

Val la pena conèixer per la seva importància i gravetat la síndrome hipereosinofílica idiopàtica:

- › És un quadre que cursa amb una xifra d'eosinòfils en sang  $> 1.500$  cèl·lules/mm<sup>3</sup> durant un període  $> 6$  mesos sense causa evident.
- › Encara que no és freqüent, es presenta de forma esporàdica i no s'ha relacionat amb cap factor geogràfic ni ambiental. La seva incidència anual s'estima en menys de 1/100.000 habitants.
- › És més freqüent en homes  $> 50$  anys, però pot aparèixer a qualsevol edat.
- › Poden estar asimptomàtics o presentar un curs agressiu que podria conduir a la mort en pocs mesos si no es pauta tractament, ja que una xifra elevada d'eosinòfils pot danyar diferents òrgans.
- › La clínica vindrà determinada per l'òrgan afectat. Síntomes inespecífics com astènia, pèrdua de pes, febrícula, sudoració nocturna o artràlgia poden precedir a altres més específics com insuficiència cardíaca, malaltia pulmonar restrictiva o símptomes neurològics de naturalesa tromboembòlica.
- › El diagnòstic es basa en la clínica i en l'augment persistent d'eosinòfils descartant altres possibles causes d'eosinofília.

## ■ Quan s'hauria de derivar al pacient amb eosinofília?

Davant d'una:

- › Eosinofília moderada-elevada no filiada.
- › Síndrome d'hipereosinòfila idiopàtica.

## Cas 9

### Plaquetopènia

La senyora Carme de 28 anys ve derivada pel ginecòleg perquè a l'anàlisi realitzada a la revisió ginecològica presenta disminució de les plaquetes.

A la història clínica no refereix antecedents familiars ni patològics d'interès. No té hàbits tòxics i realitza exercici físic moderat de forma regular. Està totalment asimptomàtica. No recorda haver-se fet cap anàlisi en els últims anys.

A l'exploració física trobem: TA: 116/66 mmHg, FC: 68 bpm. Pes: 52,2 kg, talla: 160 cm i IMC: 20,39. Auscultació cardio-respiratòria: murmuri vesicular conservat, eupneica, cor rítmic sense bufs ni sorolls sobreafegits. Palpació abdominal normal. No lesions cutànies.

Paràmetre	Resultat	*IR
Hematies (Hties)	4,54 x 10 <sup>12</sup> /l	3,8-4,8 x 10 <sup>12</sup> /l
Hematòcrit (Htc)	41,1%	36-46%
Hemoglobina (Hb)	13,8 g/dl	12-15 g/dl
Volum corpuscular mitjà (VCM)	90,5 fL	80-100 fL
Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM)	30,4 pg	27-32 pg
Concentració corpuscular mitjana hemoglobina (CCMH)	33,6 g/dl	31,5-34,5 g/dl
Ample distribució hematies (ADE)	13,1%	11,6-14%
Plaquetes	96 x 10 <sup>9</sup> /l	150-450 x 10 <sup>9</sup> /l
Volum plaquetar mitjà	12,8 fL	9,4-12,6 fL
Leucòcits (amb fórmula leucocitària normal)	5,91 x 10 <sup>9</sup> /l	4-10 x 10 <sup>9</sup> /l

\*IR: interval de referència.

Glucosa: 79,47 mg/dl (80-100), creatinina: 0,75 mg/dl (0,5-0,9), estimació del filtrat glomerular: > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 IDMS) (N > 60), ió sodi: 142 mmol/l (135-145), ió potassi: 4 mmol/l (3,5-5,2). Resta d'anàlisi sense alteracions.

#### ■ Què podem destacar d'aquesta analítica?

Ens trobem davant d'una disminució del nombre de plaquetes 96 x 10<sup>9</sup>/l (N: 150-450) i un augment del volum plaquetar VPM 12,8 fL (N: 9,4-12,6).

#### ■ Quan parlem de trombocitopènia?

El recompte normal de plaquetes és de 150-450 x 10<sup>9</sup>/l. La trombocitopènia a la població general es defineix per una xifra de plaquetes < 150 x 10<sup>9</sup>/l i a les embarassades < 120 x 10<sup>9</sup>/l. A un 2,5% de la població general sana podem trobar xifres lleugerament inferiors.

A la pràctica, considerarem trombocitopènia a xifres de plaquetes < 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Les trombocitopènies es poden produir per tres mecanismes principals:

1. **Disminució de la producció al moll de l'os.** Poden afectar-se també altres línies hematopoiètiques i sol acompanyar-se d'anèmia i leucopènia. Es diagnostica per biòpsia o aspiració del moll de l'os.
2. **Augment del segrest esplènic.** Aproximadament 1/3 de les plaquetes està segrestada a la melsa i si aquesta augmenta de mida, disminueix el nombre de plaquetes perquè augmenta el segrest. L'esplenectomia pot millorar aquests casos.
3. **Destrucció accelerada de les plaquetes:**
  - a. Per causes no immunològiques. Existència de vasos anormals, trombes intravasculares de fibrina, pròtesis vasculares, etc.
  - b. Per causes immunològiques. Provocada perquè les plaquetes recobertes per anticossos, immunocomplexes o pel complement s'eliminen ràpidament pels fagòcits mononuclears de la melsa i altres òrgans.

També podem trobar una **falsa trombocitopènia** o **pseudotrombocitopènia**, un procés benigne en el qual les plaquetes formen agregats quan s'utilitza EDTA com a anticoagulant en el moment de l'extracció (en els tubs d'hemograma). Per això, sempre que ens trobem una trombocitopènia s'ha de comprovar recollint la mostra en un tub de citrat i realitzar un frotis de sang perifèrica.

Una manera pràctica d'enfocar les **trombocitopènies** és valorar si van acompanyades d'**altres citopènies** o no (taules 9 i 10).

**Taula 9. Causes de trombocitopènia**

Trombocitopènia aïllada	
<b>D'origen central (disminució de la producció al moll de l'os)</b>	Infiltració medul·lar per cèl·lules malignes en leucèmies, limfomes, metàstasis... Depressió medul·lar per fàrmacs, tòxics professionals, substàncies radioactives, infeccions...
<b>D'origen perifèric (destrucció accelerada de les plaquetes)</b>	Fàrmacs Púrpura trombocitopènica idiopàtica (té un origen mixt central i perifèric) Limfomes Lupus eritematós sistèmic Síndrome antifosfolípid Infeccions: VHC, VIH, malària... Coagulopaties de consum: síndrome hemolítica-urèmica, púrpura trombòtica trombocitopènica, coagulació intravascular disseminada, sèpsis...
Trombocitopènia associada a altres citopènies	
Hiperesplenisme (cal descartar hipertensió portal secundària a hepatopaties) Hemopaties primàries: mielodisplàsia, mielofibrosi idiopàtica, infiltració del moll de l'os per limfoma o metàstasi... Altres: colagenopaties, sepsis, hipertiroïdisme...	

Font: Pròpia.

**Taula 10. Fàrmacs causants de trombocitopènia**

Quimioteràpics	Carboplatí, agents alquilants, antraciclins, antimetabòlits
Antibiòtics	Sulfamides, penicil·lins, cefalosporines, rifampicina...
Heparines	–
Cardiovasculars	Diürètics tiazídics, inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina, alfametildopa, furosemida...
Interferó	–
Altres	Àcid acetilsalicílic (AAS), àcid valproic, cimetidina, cloroquina, difenilhidantoina, fenoprofèn, indometacina, metamizol, quinidina, ranitidina, sals d'or...

Font: Pròpia.

### ■ Quines són les manifestacions clíniques més freqüents?

La major part dels pacients amb trombocitopènia solen estar asimptomàtics i en la majoria dels casos és una troballa casual.

Poden presentar hemorràgies, que solen ser superficials, localitzades a pell i mucoses, i que poden ser espontànies o després d'un traumatisme. Podem trobar lesions purpúriques i equimosis, epistaxi, gingivorràgies, metrorràgies i menys freqüentment hematúria, hemorràgies digestiva o d'òrgans interns.

Només en casos en què existeixi una disfunció afegida es produirà clínica hemorràgica espontània amb plaquetes  $> 20-30 \times 10^9/l$ . Després d'exploracions cruentes o cirurgia poden aparèixer hemorràgies, si les plaquetes són  $< 50-60 \times 10^9/l$ .

També poden presentar esplenomegàlia, adenopaties i troballes relacionades amb la malaltia de base causant d'aquesta trombocitopènia.

### ■ Què farem davant d'una trombocitopènia?

- Comprovar-la amb una nova mostra, en un tub de citrat i fent un frotis de sang perifèrica.
- Descartar altres citopènies: si existeixen cal derivar al Servei d'Hematologia.
- Si és una **trombocitopènia aïllada, moderada i asimptomàtica**: investigar presa de fàrmacs i alcoholisme, determinar vitamina B<sub>12</sub>, àcid fòlic i funció hepàtica, sol·licitar serologies VHB i VHC si existeixen alteracions de la funció hepàtica, sol·licitar serologia VIH si hi ha factors de risc per a la seva infecció, interrogar sobre símptomes i signes que ens puguin orientar a colagenopaties (sol·licitar factor reumatoide, ANA i C3-C4 de complement si existeixen) i fer exploració física (buscar lesions cutànies, adenopaties, esplenomegàlia).
- Si és una **trombocitopènia severa sense símptomes ni signes hemorràgics**: derivar al Servei d'Hematologia de forma urgent o preferent.
- Si és una **trombocitopènia associada a manifestacions hemorràgiques**: derivar al servei d'urgències hospitalàries.

### ■ Quina conducta hem de seguir?

En general, els casos de trombocitopènia comprovada s'han de derivar a l'Atenció Especialitzada per al seu estudi i tractament, doncs requeriran exploracions complementàries complexes (analítiques,

estudis d'hemostàsia, estudis d'imatge, estudi del moll de l'os...) que no es poden realitzar a l'Atenció Primària.

En cas de trombocitopènies moderades i asimptomàtiques, el que si que podem fer a l'Atenció Primària és retirar els fàrmacs, retirar l'alcohol i tractar els dèficits de vitamina B<sub>12</sub> (annex 5) i àcid fòlic en cas de sospita que siguin la causa de la trombocitopènia, però mai hem d'iniciar tractament específic.

S'ha de prohibir l'ús d'AAS, cap altre antiagregant ni antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) en cas de xifres de plaquetes < 50 x 10<sup>9</sup>/l mentre s'estudia el cas. Si és necessari s'ha d'individualitzar i consensuar l'actitud a seguir entre l'hematòleg i altres especialistes (cardiòleg, neuròleg...).

També s'ha d'alertar al pacient que ha de consultar de forma urgent en cas d'aparèixer clínica hemorràgica.

*La història clínica i l'exploració física no varen mostrar cap dada rellevant. Vàrem repetir l'anàlisi amb una nova mostra recollida en un tub de citrat i vàrem sol·licitar un frotis de sang perifèrica. El resultat va ser el següent: plaquetes: 178 x 10<sup>9</sup>/l (150-450), VPM: 12,2 fL (9,4-12,6). En aquest cas, es va normalitzar l'anàlisi, pel que no es va continuar l'estudi.*

## Cas 10

### Trombocitosi

La senyora LSR de 39 anys consulta perquè des de fa aproximadament dos mesos presenta dolor articular a les mans i lleu astènia. No refereix antecedents familiars, ni patològics d'interès. Exfumadora des de fa 5 anys, no ingesta alcohol i realitza exercici físic moderat dues vegades a la setmana.

Interroguem a la pacient sobre el dolor: refereix dolor de característiques mecàniques a les articulacions metacarpo-falàngiques (MTCF) i interfalàngiques proximals (IFP), que empitjora a l'inici del moviment i millora posteriorment, és de predomini al matí, no explica rigidesa matutina clara i si existeix és de poca durada, ni explica simptomatologia inflamatòria articular. És un dolor recurrent i no refereix dolor a altres articulacions. Refereix lleu astènia no diària, sense anorèxia ni pèrdua de pes. Tampoc refereix altres símptomes acompanyants. Avui està asimptomàtica.

A l'exploració física trobem: TA: 132/76 mmHg, FC: 76 pm. Pes: 55 kg, talla: 163 cm i IMC: 20,7%. ACR: MVC, eupneica, cor rítmic sense bufs ni sorolls sobreafegits. Palpació abdominal normal. No lesions cutànies. Mobilitat articular correcta, sense dolor ni signes inflamatoris.

Aporta una analítica general de fa un mes, realitzada a l'empresa:

Paràmetre	Resultat	*IR
Hematies (Hties)	4,6 x 10 <sup>12</sup> /l	3,8-4,8 x 10 <sup>12</sup> /l
Hematòcrit (Htc)	40,2%	36-46%
Hemoglobina (Hb)	13,4 g/dl	12-15 g/dl
Volum corpuscular mitjà (VCM)	88,1 fL	80-100 fL
Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM)	30,4 pg	27-32 pg
Concentració corpuscular mitjana hemoglobina (CCMH)	29,3 g/dl	31,5-34,5 g/dl
Ample distribució hematies (ADE)	13,5%	11,6-14%
Plaquetes	477 x 10 <sup>9</sup> /l	150-450 x 10 <sup>9</sup> /l
Volum plaquetar mitjà	10,8 fL	9,4-12,6 fL
Leucòcits (amb fórmula leucocitària normal)	6,8 x 10 <sup>9</sup> /l	4-10 x 10 <sup>9</sup> /l

\*IR: interval de referència.

Bioquímica: glucosa: 74,26 mg/dl (80-110), creatinina: 0,88 mg/dl (0,5-0,9), estimació del filtrat glomerular: > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 IDMS) (N > 60), urats: 3,35 mg/dl (2,4-5,8), ió sodi: 141,8 mmol/l (135-145), ió potassi: 3,85 mmol/l (3,5-5,2). Funció hepàtica, colesterol i triglicèrids normals.

#### ■ Què podem destacar d'aquesta analítica?

Ens trobem davant d'un augment del nombre de plaquetes 477 x 10<sup>9</sup>/l (N 150-450).

## ■ Quan parlem de trombocitosi?

El recompte normal de plaquetes sol ser de  $150-450 \times 10^9/l$  (límits de referència de laboratori més habituals). La trombocitosi la podem definir per un augment de la xifra de plaquetes per sobre d'aquests límits (habitualment plaquetes  $> 450 \times 10^9/l$ ).

Sol ser una troballa casual de laboratori, però quan es detecta s'ha d'estudiar.

### Classificació de les trombocitosis

- **Trombocitosi secundària o reactiva.** És la causa més freqüent de trombocitosi a la població general, per la qual cosa és molt important detectar-la abans de continuar l'estudi (taula 11).
- **Trombocitosi primària o clonal.** Trastorn clonal de la cèl·lula mare hematopoietica pluripotencial del moll de l'os. Constitueixen el grup de les **neoplàsies mieloproliferatives cròniques** (NMPC), que inclouen: la policitèmia vera, la metaplàsia mieloide o mielofibrosi idiopàtica, la leucèmia mieloide crònica (NMPC més freqüent) i la trombocitosi essencial (segona NMPC més freqüent). Totes elles poden cursar amb trombocitosi. A la taula 12 es mostren els criteris diagnòstics de la trombocitosi essencial.

**Taula 11. Causes de trombocitosi secundària o reactiva**

Processos transitoris	Pèrdua aguda de sang Postoperatori o postpart Infeccions bacterianes o víriques Processos inflamatoris Trombocitosi d'estrès o postexercici Recuperació medul·lar postquimioteràpia Recuperació medul·lar postractament amb vitamina B <sub>12</sub> o àcid fòlic, abandó del consum d'alcohol...
Processos mantinguts	Ferropènia (és la causa més freqüent) Anèmia hemolítica Asplènia o esplenectomia Neoplàsies...
Malalties inflamatòries cròniques	Connectivopaties (artritis reumatoide...) Arteritis de la temporal Malaltia inflamatòria intestinal Tuberculosi Pneumonitis crònica...
Fàrmacs	–

**Taula 12. Criteris diagnòstics de la trombocitosi essencial (OMS, 2007)**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trombocitosi persistent <math>\geq 450 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Biòpsia medul·lar amb predomini de megacariòcits madurs i de mida gran, sense augment significatiu o desviació a l'esquerra de la granulopoiesi o de l'eritropoesi.</li> <li>3. No evidència (segons criteris de la OMS) de policitèmia vera, mielofibrosi primària, leucèmia mieloide crònica, síndrome mielodisplàsica o altres neoplàsies mieloides.</li> <li>4. Demostració de la mutació V617F del gen JAK2 o altre marcador clonal o, en absència de marcador clonal, no evidència de trombocitosi reactiva.</li> </ol>
<i>Per al diagnòstic cal que es compleixin els 4 supòsits.</i>

## ■ Quines són les manifestacions clíniques més freqüents?

La major part dels pacients amb trombocitosi solen estar asimptomàtics i en la majoria dels casos és una troballa casual (taula 13).

Entre els pacients amb **trombocitèmia essencial** els símptomes més habituals són: **asimptomàtics** (50%); **trombosi** arterial i venosa (9:1) (15% a l'inici del quadre i 15% durant el seguiment), sense relació amb la xifra de plaquetes i sol ser la causa més freqüent de mortalitat (3%); **oclusió microvascular/trastorns de microcirculació** (30%), cianosi distal, eritromelàlgia, AIT, cefalea, alteracions visuals...; **hemorràgia** (5%): hemorràgia digestiva alta (HDA), epistaxi, de teixits tous... està associada a plaquetes  $> 1.500 \times 10^9/l$  + àcid acetilsalicílic (AAS) o antiinflamatoris no esteroïdals (AINE); **avortaments** (en un 35% de les gestacions), les complicacions maternes són infreqüents.

**Taula 13.** Troballes clíniques i de laboratori per diferenciar trombocitosi clonal i reactiva

Troballa	Trombocitosi clonal	Trombocitosi reactiva
<b>Malaltia sistèmica de base</b>	No	A vegades
<b>Isquèmia digital o cerebrovascular</b>	Característic	No
<b>Trombosis arterials o venoses</b>	Risc augmentat	No
<b>Sagnat</b>	Risc augmentat	No
<b>Esplenomegàlia</b>	Present (40% pacients aproximadament)	No
<b>Frotis de sang perifèrica</b>	Plaquetes gegants	Normal

Font: Pròpia.

## ■ Què farem davant d'una trombocitosi?

El primer que farem serà comprovar-la repetint l'anàlisi dues o tres vegades, separades en intervals de 4-8 setmanes, per confirmar que és una trombocitosi persistent.

Una vegada confirmada, cal realitzar una bona anamnesi i exploració física, a la recerca de símptomes i signes generals que ens puguin orientar cap a una trombocitosi reactiva.

Realitzarem una anàlisi general que inclogui paràmetres inespecífics indicatius d'inflamació, ferropènia o trastorn crònic (velocitat de sedimentació globular [VSG], proteïna C reactiva [PCR], ferro, ferritina, nivells de vitamina B<sub>12</sub> i d'àcid fòlic), o altres més específics segons la simptomatologia clínica i l'exploració física.

Tenint en compte que la causa més freqüent de trombocitosi és la ferropènia, davant d'una trombocitosi aïllada (sobretot en dones joves en edat fèrtil i davant altres situacions que ens puguin suggerir ferropènia), s'hauria de fer tractament amb ferro oral durant 3 mesos i comprovar si es corregeix la trombocitosi.

En cas que es corregeixi o existeixi clínica compatible amb una malaltia sistèmica (inflamàtoria, infecció activa, neoplàsia, esplenectomia...) que pugui ser causa de trombocitosi reactiva, s'ha de realitzar el diagnòstic etiològic i tractament de la patologia de base.



Els pacients sense ferropènia i sense símptomes generals o que presentin esplenomegàlia o història personal de trombosi arterial o venosa, hauran de ser derivats al Servei d'Hematologia per continuar l'estudi (mutació V617F del gen JAK2, biòpsia del moll de l'os...).

Mai hem de realitzar tractament antiagregant o citoreductor a l'Atenció Primària sense haver fet el diagnòstic d'una neoplàsia mieloproliferativa crònica.

*Vàrem repetir l'analítica i sol·licitar altres paràmetres per estudi de l'astènia i del dolor articular. Quan la pacient va venir a la consulta explicava persistència del dolor a mans i augment de la rigidesa matutina, i durant uns dies va presentar discrets signes inflamatoris articulars a les articulacions MTCF i IFP que es van autolimitar.*

*A l'exploració física es palpava lleu tumefacció de parts toves periarticulars de predomini a MTCF i referia dolor discret a la palpació. No altres troballes.*

*El resultat de l'analítica va ser el següent: plaquetes:  $495 \times 10^9/l$  (N 150-450), VSG: 28 mm (N 0-20), TSH  $1,34 \mu U/ml$  (N 0,27-4,2), Fe:  $17,93 \mu mol/l$  (N 5,83-34,5), ferritina: 60,7 ng/ml (N 30-400), vitamina B<sub>12</sub>  $252,5 pmol/l$  (N 141-489), àcid fòlic:  $26,18 nmol/l$  (N 10,4-42,4), PCR: 6,2 mg/dl (N 0-5), factor reumatoide: 8,1 UI/ml (N 0-14), autoanticossos antinuclears (ANA-IFI) negatiu amb títol 1/80 (positiu títol  $\geq 1/160$ ).*

*Amb aquestes troballes i tenint en compte la simptomatologia clínica de la pacient, va ser derivada al Servei de Reumatologia per a completar l'estudi.*

## Cas 11

### Gammapatia monoclonal

La senyora Dolors de 67 anys, ve a la consulta perquè a la farmàcia li han detectat xifres elevades de tensió arterial (TA).

Refereix antecedents familiars d'hipertensió arterial essencial (HTA) a la seva mare.

Entre els seus antecedents patològics destaquen: còlic renal dret fa 20 anys (des d'aleshores asimptomàtica), cataractes (pendent d'intervenció quirúrgica) i obesitat.

A l'exploració física trobem: TA: 159/86 mmHg, FC: 78 pm, ACR: MVC, eupneica, cor rítmic sense bufs ni sorolls sobreafegits. No bufs carotidis, palpació abdominal normal, sense masses ni visceromegàlies, no bufs abdominals. Palpació de polsos perifèrics presents i simètrics. Pes: 78,3 kg, talla: 158 cm i IMC: 31,36%. Es cita a consulta d'infermeria per a realitzar el protocol de diagnòstic d'HTA i obtenim una TA mitjana 156/88 mmHg (HTA sistòlica lleu). Es sol·licita analítica i ECG de protocol. ECG: sense alteracions.

Hemograma:

Paràmetre	Resultat	*IR
Hematies (Hties)	4,04 x 10 <sup>12</sup> /l	3,8-4,8 x 10 <sup>12</sup> /l
Hematòcrit (Htc)	38,1%	36-46%
Hemoglobina (Hb)	11,4 g/dl	12-15 g/dl
Volum corpuscular mitjà (VCM)	94,3 fL	80-100 fL
Hemoglobina corpuscular mitjana (HCM)	28,2 pg	27-32 pg
Concentració corpuscular mitjana hemoglobina (CCMH)	29,9 g/dl	31,5-34,5 g/dl
Ample distribució hematies (ADE)	15,5%	11,6-14%
Plaquetes	320 x 10 <sup>9</sup> /l	150-450 x 10 <sup>9</sup> /l
Volum plaquetar mitjà	11,2 fL	9,4-12,6 fL
Leucòcits (amb fórmula leucocitària normal)	8,99 x 10 <sup>9</sup> /l	4-10 x 10 <sup>9</sup> /l

\*IR: interval de referència.

Bioquímica: glucosa: 83,8 mg/dl (80-100), creatinina: 1,1 mg/dl (80,5-0,9), estimació del filtrat glomerular: 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD-4 IDMS), N > 60, 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> estadi 3 MRC (malaltia renal crònica), urats: 5,1 mg/dl (2,4-5,8), ió sodi: 142 mmol/l (135-145), ió potassi: 3,9 mmol/l (3,5-5,2), quocient albúmina/creatinina: 7,53 mg/g (0-30). Funció hepàtica, colesterol i triglicèrids dins els límits de la normalitat.

A l'anamnesi la pacient no explicava cap símptoma que ens pogués orientar envers cap procés. A l'exploració física, tampoc es va detectar cap troballa, excepte l'elevació de les xifres de TA

(Continua)

## Cas 11

### Gammapatia monoclonal

(Cont.)

i l'obesitat. Vàrem repetir l'anàlisi i sol·licitar altres paràmetres per a completar l'estudi.

El resultat de l'anàlisi va ser el següent: hematies:  $4,01 \times 10^{12}/l$  (N 3,8-4,8), Hb: 11,2 g/dl (12-15) i resta d'hemograma normal. VSG: 30 mm (N 0-20), TSH: 3,8  $\mu U/ml$  (N 0,27-4,2),  $Fe^{+}$ : 5  $\mu mol/l$  (N 5,83-34,5), ferritina: 392 ng/ml (N 30-400), transferrina: 189 mg/dl (200-360), IST: 21% (N 20-45), reticulòcits:  $48 \times 10^9/l$  (50-100), vitamina  $B_{12}$ : 326,5 pmol/l (N 141-489), àcid fòlic: 32 nmol/l (N 10,4-42,4), PCR: 5,5 mg/l (N 0-5), fosfatasa alcalina: 100,2 U/l (N 34,8-104,4), funció hepàtica normal,  $Ca^{+}$ : 10,2 mg/dl (N 8,8-10,2), proteïnes totals: 81 g/l (N 64-83).

Immunoglobulines: IgA: 2,1 g/l (N 0,7-4,53), IgG: 16 g/l (N 7-16), IgM: 0,5 g/l (N 0,4-2,3).

Proteïnograma:

- Valors relatius:
  - Albúmina: 56% (N 55,8-66,1)
  - Alfa-1-globulina: 3,6% (N 2,9-4,9)
  - Alfa-2-globulina: 8,3% (N 7,1-11,8)
  - Beta-globulina: 10% (N 8,4-13,1)
  - Gamma-globulina: 22,1% (N 11,1-18,8)
- Valors absoluts:
  - Albúmina: 45,36 g/l (N 36-56)
  - Alfa-1-globulina: 2,91 g/l (N 1,9-4,2)
  - Alfa-2-globulina: 6,7 g/l (N 4,6-10)
  - Beta-globulina: 8,1 g/l (N 7,2-16)
  - Gamma-globulina: 17,9 g/l (N 7,2-16)

Component monoclonal: 15,3 g/l. Immunofixació: s'observa una banda monoclonal corresponent a IgG i cadenes lleugeres lambda.

### ■ Què podem destacar d'aquesta analítica?

Bàsicament ens trobem davant d'una anèmia normocítica-normocròmica i alteració de la funció renal.

### ■ Quan parlem de gammapatia monoclonal?

Les gammapaties monoclonals constitueixen un grup de trastorns caracteritzats per la producció clonal de cèl·lules limfoides B en els darrers estadis madurats (cèl·lules plasmàtiques i/o limfoplasmocits), que tenen la capacitat de produir una immunoglobulina [Ig] homogènia de caràcter monoclonal [component M].

El caràcter monoclonal el defineix l'expressió d'un sol tipus de cadena lleugera (kappa o lambda) i quan la paraproteïna és completa, un sol tipus de cadena pesada. Aquesta immunoglobulina o fragment de la mateixa, es pot detectar en sang i/o orina, en forma de banda o component monoclonal.

A les gammapaties monoclonals el component M és una immunoglobulina estructuralment normal, però que es produeix en excés. Es manifesta en forma de banda densa, estreta i homogènia al proteïnograma electroforètic. En canvi, a les gammapaties policlonals es detecta una banda difusa, ampla i heterogènia a la zona de les gammaglobulines.

## ■ Classificació de les gammopaties monoclonals

Les gammopaties monoclonals poden aparèixer a les hepatopaties, infeccions, malalties de base immunològica, neoplàsies o com a conseqüència d'un procés hematològic primari. Les més freqüents són les gammopaties monoclonals de significat incert, seguides del mieloma múltiple i de l'amiloïdosi (taula 14).

**Taula 14. Causes de gammapatia monoclonal**

Gammopaties monoclonals malignes
Mieloma múltiple (MM): IgG, IgA, IgD, IgE, cadenes lleugeres i formes especials
Plasmocitomes localitzats (solitari, extramedul·lar)
Macroglobulinèmia de Waldenström (MW)
Malalties limfoproliferatives amb component monoclonal: limfoma no Hodking (LNH), leucèmia limfàtica crònica (LLC)
Malalties de cadenes pesades ( $\mu, \alpha, \gamma, \delta$ )
Amiloïdosi primària (AL) o associada a mieloma
Gammopaties monoclonals de significat incert (GMSI)
Gammapatia monoclonal idiopàtica (IgG, IgA, IgM i de cadenes lleugeres)
Gammopaties monoclonals transitòries (infeccions, trasplantament del moll de l'os, trasplantament renal...)

Font: Pròpia.

## ■ Quan parlem de gammapatia monoclonal de significat incert?

Es tracta d'una troballa casual d'un component monoclonal (CM) en individus sense criteris de mieloma múltiple, macroglobulinèmia de Waldenström, amiloïdosi primària o altres síndromes limfoproliferatives.

Són la causa més freqüent d'aparició d'una banda monoclonal en un estudi realitzat a un pacient asimptomàtic. La seva incidència és de 15-25 casos/100.000 habitants/any i la seva prevalença és considerable i té una clara relació amb l'edat (> 1% persones de més de 60 anys i aproximadament 5% de persones de més de 80 anys).

La majoria de vegades són d'etiologia desconeguda tot i que, com ja hem dit, poden ser secundàries a hepatopaties, infeccions, malalties autoimmunes, polineuropaties, neoplàsies, etc.

És important tenir-les en compte, doncs el seu pronòstic i la seva evolució són incerts. Es considera que una quarta part dels pacients poden evolucionar cap a una malaltia hematològica maligna, el que ens obliga a fer controls periòdics.

Característiques de les gammopaties monoclonals de significat incert (GMSI):

- Component monoclonal en sèrum < 30 g/l.
- Cèl·lules plasmàtiques al moll de l'os < 10%.
- Absència de lesions osteolítiques.
- No evidència d'anèmia, insuficiència renal ni hipercalcèmia.
- Absència de símptomes atribuïbles a la gammapatia monoclonal.

## ■ Quines són les manifestacions clíniques més freqüents de les GMSI i què farem davant l'aparició d'una banda monoclonal a sèrum i/o orina?

Com ja hem dit, els pacients amb GMSI estan asimptomàtics i es tracta d'una troballa analítica.

S'ha de realitzar una bona **anamnesi, exploració física i proves de laboratori** a la recerca de símptomes i signes que ens orientin cap a altres patologies o a altres tipus de gammopaties:

- Dolors ossis, anèmia, insuficiència renal o hipercalcèmia que ens facin pensar en un mieloma.
- Adenopaties, esplenomegàlia i símptomes B (pèrdua de pes, febre, sudoració nocturna) que ens facin pensar en una síndrome limfoproliferativa, sobretot en pacients amb bandes monoclonals de tipus IgM.
- D'altres que ens puguin orientar cap a etiologies infeccioses, hepatopaties, neoplàsies, malalties autoimmunes, etc.
- Proves de laboratori:
  - Hemograma complet.
  - Velocitat de sedimentació globular (VSG).
  - Creatinina.
  - Calcèmia.
  - Proteïnes totals i proteïnograma.
  - Immunofixació i quantificació de immunoglobulines.
  - Proteïnúria de Bence Jones (orina de 24 h) i uroproteïnograma.

Si l'anamnesi, l'exploració física i les proves de laboratori són normals i la quantificació de la banda monoclonal en sèrum és  $< 30$  g/l, es pot realitzar el diagnòstic de GMSI sense fer l'estudi del moll de l'os. En aquests casos no caldrà fer cap tractament, només un seguiment clínic i analític anual (banda monoclonal  $< 15$  g/l), o cada 3-6 mesos (banda monoclonal 15-25 g/l) per controlar la possible progressió cap a una malaltia hematològica maligna. Aquest control es pot realitzar a l'Atenció Primària.

Si el pacient presenta símptomes i/o la banda monoclonal en sèrum és  $> 25$  g/l, s'ha de derivar al Servei d'Hematologia per a realitzar una avaluació i seguiment especialitzats.

La probabilitat de transformació maligna als 10, 20 i 25 anys de seguiment de les GMSI és de 12, 25 i 30%, respectivament, amb un risc de progressió anual de l'1%.

A més a més, si el CM és  $> 25$  g/l la probabilitat de progressió als 20 anys és del 49%, mentre que si el CM és  $< 5$  g/l la probabilitat és del 14%.

*La pacient estava asimptomàtica. En l'exploració física no destacava cap alteració específica. En l'analítica, es va detectar una banda monoclonal de 15,3 g/l acompanyada de discreta anèmia normocítica-normocròmica i insuficiència renal, per la qual cosa ja no complia criteris de GMSI. A causa d'aquestes troballes va ser derivada al Servei d'Hematologia per completar l'estudi.*

# Annexos

## ■ Annex 1

### Història clínica en hematologia

Ens poden aportar dades d'interès una sèrie de símptomes, així els pacients es poden presentar referint debilitat, cansament, dispnea, fatiga o mareig postural i pensar en una anèmia. O bé, un debut en forma de problemes hemorràgics o referint una fàcil aparició d'hematomes i fer-nos pensar en alteracions en la funció plaquetària o en la coagulació sanguínia. Una infecció recurrent podria ser el principal símptoma d'una alteració del sistema immune. També el pacient pot haver notat l'aparició d'adenomegàlies que podrien ser conseqüència de limfomes o leucèmies.

També els antecedents ens poden proporcionar dades valuoses, una història de cirurgia gàstrica, una síndrome de mala absorció o una artritis reumatoide ens poden fer sospitar causes subjacents d'una anèmia.

Els tractaments realitzats pel pacient també poden ser-nos d'interès. Saber si hi va haver suplementes de ferro o vitamina B<sub>12</sub> o transfusions prèvies, o bé si ha realitzat tractaments amb antiinflamatoris o anticoagulants, ens poden fer sospitar d'una anèmia; si va realitzar flebotomies, d'una policitèmia, o si ha realitzat quimioteràpia i/o radioteràpia de leucèmia o limfomes.

Socialment és important saber l'ètnia i alguns costums del pacient. La talassèmia és freqüent a la Mediterrània i el sud d'Àsia; una dieta vegetariana estricta rarament pot produir un dèficit de vitamina B<sub>12</sub>.

Entre els antecedents familiars ens podem trobar amb una història de talassèmia o d'anèmia de cèl·lules falciformes o d'hemofília o, fins i tot, d'una malaltia de Von Willebran.

## ■ Annex 2

### Exploració en un pacient amb alteracions de l'hemograma

( ) = («sospita de...»)

L'exploració hematològica del pacient s'ha de valorar d'una forma global i similar a la que realitzaríem en fer una exploració general, però amb unes particularitats per regions anatòmiques que intentarem descriure com fer, tenint en compte el breu període de temps que tenim a la consulta.

Es col·locarà el pacient nu i estirat en **decúbit supí**. S'observarà l'origen racial del pacient i es buscarà l'existència de:

- Hematomes.
- Pigmentacions anòmales (vitiligen en anèmia perniciosa, grisenc metàl·lic en hemosiderosi).
- Cianosi.
- Icterícia (anèmia hemolítica).
- Lesions per gratat (patologia mieloproliferativa, limfoma).
- Úlceres en les extremitats inferiors.

Es prendran les **mans** del pacient per observar:

- Ungles:
  - Coiloníquia (dèficit de ferro).
  - Alteracions d'origen vasculític.
- Palmells:
  - Pal·lidesa plecs (anèmia).
  - Evidències d'artropatia (AR, Felty, hemartrosi, gota secundària).

S'explorarà la resta de les **extremitats superiors**:

- Existència d'hematomes:
  - Petèquies (hemorràgies «en cap d'agulla» < 0,5 cm de diàmetre, no desapareixen a la vitropressió).
  - Equimosi (dipòsit de sang extravasada sota la pell sense ser palpable, a diferència dels hematomes).
- Ganglis epitroclears
- Ganglis axil·lars:
  - S'han de palpar les cinc zones principals: central (C), lateral (L), pectoral (P), infraclavicular (I) i subescapular (S).



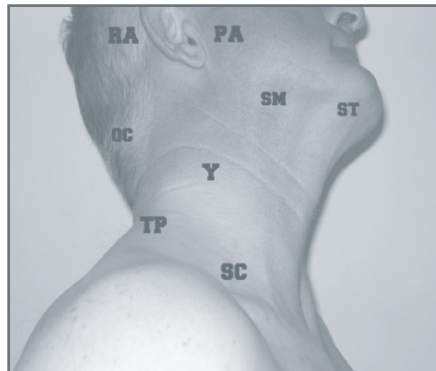
(Veure imatge a color a la pàgina 91).

A la **cara**, a més dels diferents trets i la seva coloració, s'ha d'inspeccionar:

- Ulls, a la recerca de:
  - Icterícia.
  - Pal·lidesa (anèmia).
  - Hemorràgies en l'escleròtica.
  - Quemosi conjuntival (policitèmia).
  - Pestanyes (caiguda i depilació del terç extern de les celles suggereix una anèmia per hipotiroïdisme).
- Boca, pot revelar:
  - Hipertròfia gingival (leucèmia monocítica aguda, escorbut).
  - Úlceres.
  - Infecció (neutropènia).
  - Hemorràgies (leucèmia aguda).
  - Glositi atròfica (dèficit de ferro, vitamina B<sub>12</sub>, folats).
  - Estomatitis angular (anèmia ferropènica).
  - Hipertròfia d'amígdales o adenoides (anell de Waldeyer).

Amb el pacient **assegut** s'exploraran:

- Des de darrere:
  - Ganglis cervicals.
    - S'han de diferenciar 8 grups: submentonià (ST), submandibular (SM), cadena jugular (Y), supraclavicular (SC), triangle posterior (TP), retroauricular (RA), preauricular (PA) i occipital (OC).



(Veure imatge a color a la pàgina 91).

- Columna vertebral:
  - La palpació de les espinoses pot posar de manifest dolor ossi en cas de fractures vertebrals al mieloma múltiple.
- Des de davant:
  - Fossa supraclavicular.
  - Cercar dolor ossi pressionant suaument estèrnum, clavícules i espatlles.



De nou amb el pacient en **decúbit** s'exploraran:

- Abdomen.
- Pelvis.
- Testes (masses).
- Recte (melenes).
- Ganglis inguinals:
  - S'han de diferenciar dos grups: un situat al llarg del lligament inguinal (LI)
  - i un altre al llarg dels vasos femorals (VF).



(Veure imatge a color a la pàgina 91).

S'exploraran les **extremitats inferiors**:

- Úlceres.
- Una exploració neurològica de les cames pot evidenciar alteracions per dèficit de vitamina B<sub>12</sub> o una neuropatia perifèrica.

Recomanable una exploració:

- **Fons d'ull** (a la recerca d'hemorràgies retinianes en cas de trombopènia o d'ingurgitació dels vasos retinians a la policitèmia vera).
- Temperatura corporal.

I finalment, valorar una anàlisi d'orina amb el sistemàtic de sang, on seria convenient sol·licitar un perfil tiroïdal, si es sospita un hipotiroïdisme, ja que pot produir una anèmia unida a una afectació neurològica.

## ■ Annex 3

### Maneig de l'anèmia en la malaltia renal crònica (MRC)

L'anèmia és una complicació freqüent en la MRC que s'associa a una disminució de la qualitat de vida dels pacients i a un major risc de patir altres complicacions, entre elles un important increment del risc cardiovascular (RCV).

L'anèmia associada a la MRC habitualment és normocítica i normocròmica, i es relaciona amb una disminució de la producció d'eritropoetina, baixa resposta del moll de l'os i una disminució de la disponibilitat de ferro per a la eritropoesi.

L'estudi de l'anèmia en la MRC s'ha d'iniciar quan la xifra de Hb sigui  $< 11$  g/dl en dones premenopàusiques i pacients prepúbères, i  $< 12$  g/dl en homes adults i dones postmenopàusiques.

Per al seu estudi sol·licitarem els següents paràmetres de laboratori: hemograma, reticulòcits, paràmetres del metabolisme del ferro (ferro, ferritina, transferrina i índex de saturació de la transferrina [IST]). S'han de descartar pèrdues sanguínies intestinals si l'anèmia és microcítica hipocroma o si sospitem sagnat digestiu.

Els objectius de control de la Hb en el pacient amb MRC seran entre 10 i 12 g/dl en adults, valorant símptomes i comorbiditats. Si el pacient amb MRC estadi 3B-5 (filtrat glomerular estimat  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presenta una Hb  $< 10,5$ -11 g/dl s'ha de derivar al Servei de Nefrologia.

Indicacions del tractament amb ferro (un cop descartades altres causes de ferropènia):

- Ferro via oral (v.o): si ferritina  $< 100$  ng/ml. Pauta d'administració: 200 mg/dia en adults i 2-3 mg/kg/dia en nens.
- Ferro via intravenosa (i.v): si ferritina  $< 100$  ng/ml i intolerància a ferro v.o. quan la Hb  $< 11$  g/dl. L'administració s'ha de realitzar en un centre hospitalari.

La indicació de tractament amb agents estimulants de la eritropoesi (AEE) es realitzarà si una vegada normalitzada la ferritina ( $\geq 100$  ng/ml), la Hb és  $< 11$  g/dl, en el pacient no diabètic, o  $< 10$  g/dl en el pacient diabètic. En el pacient diabètic i amb antecedent d'accident vascular cerebral (AVC) s'ha de valorar amb cura el risc-benefici d'iniciar el tractament amb AEE (individualitzar). Per iniciar el tractament amb AEE han d'existir unes reserves de ferro suficients per arribar i mantenir la Hb objectiu: IST  $\geq 20\%$  i  $< 50\%$ , ferritina  $\geq 100$  ng/ml i  $< 500$  ng/ml.

Els pacients amb MRC amb síndrome funcional anèmic i pacients resistents a la eritropoetina amb pèrdues cròniques de sang, poden requerir transfusió.

## ■ Annex 4

### Tractament de l'anèmia ferropènica

L'anèmia ferropènica és el tipus d'anèmia més freqüent en el nostre medi, principalment en dones en edat fèrtil. Es produeix per una disminució de la concentració de ferro a l'organisme per un *aport insuficient, augment en el seu consum o pèrdues excessives*.

En el nostre medi la causa principal són les petites pèrdues cròniques de sang, en dones en edat fèrtil per pèrdues menstruals i en dones sense menstruació, i en homes per pèrdues digestives.

Per al diagnòstic d'anèmia ferropènica és important confirmar-la i investigar-ne la causa:

- Dones en edat fèrtil. Sol·licitar sang oculta en femta, si és negativa i té menstruacions abundants valorar estudi ginecològic. Si existeix clínica digestiva i/o sang oculta a femta positiva i/o edat > 50 anys, cal fer estudi endoscòpic.
- Homes < 50 anys. Sol·licitar sang oculta en femta i interrogar sobre clínica digestiva. Si sang oculta en femta positiva o clínica de pèrdues digestives, cal fer estudi endoscòpic.
- Homes i dones > 50 anys. Cal fer sempre estudi endoscòpic (fibrogastroscòpia i colonoscòpia).

El tractament s'ha de realitzar per via oral amb preparats de ferro en forma de sal ferrosa i durant un temps perllongat. El preparat de millor absorció és el *sulfat ferrós* i la seva absorció màxima és en dejú i augmenta amb dosis altes d'àcid ascòrbic. Els preparats de ferro amb extractes proteics s'absorbeixen pitjor i són més cars (tot i que produeixen menys efectes a nivell gastrointestinal), per la qual cosa els utilitzarem com a primera elecció, i en cas d'utilitzar-los haurien de contenir de 40-60 mg de ferro. La dieta no proporciona suficient absorció de ferro per corregir un estat carencial. Es recomana informar al pacient dels possibles efectes secundaris i de l'enfosquiment de la femta. S'ha d'evitar el tractament amb ferro oral en l'ulcus pèptic actiu i la malaltia inflamatòria intestinal activa.

Es recomana iniciar el tractament amb dosi de 150-200 mg de ferro elemental una vegada al dia en dejú per millorar l'absorció (3-5 mg/kg/dia en nens) i realitzar un hemograma als 30 dies per valorar la resposta (s'ha d'observar un augment de la xifra de reticulòcits en sang o «crisi reticulocitària»). La durada del tractament ha de ser de 6 setmanes per a normalitzar les xifres d'hemoglobina i de 4 a 6 mesos per omplir els dipòsits.

Si no hi ha una bona resposta s'ha de reconsiderar la situació (persistència de pèrdues, tractament incorrecte, malabsorció, diagnòstic erroni...). En casos d'intolerància greu al ferro, contraindicació del tractament amb ferro oral o malabsorció, es poden administrar preparats de ferro parenteral (tractament hospitalari).

## ■ Annex 5

### Tractament de l'anèmia per dèficit de vitamina B<sub>12</sub>

El tractament pot ser diferent segons la causa del dèficit de vitamina B<sub>12</sub> (malnutrició, malabsorció, anèmia perniciosa, etc.).

Ens centrarem en el tractament de l'**anèmia perniciosa**. L'anèmia perniciosa és la causa més freqüent d'anèmia megaloblàstica en el nostre medi i es deu a un dèficit d'absorció de la vitamina B<sub>12</sub> per una disminució del factor intrínsec, secundari a una atròfia de la mucosa gàstrica o per destrucció autoimmune de les cèl·lules parietals.

La via d'elecció d'administració de la vitamina B<sub>12</sub> (hidroxicobalamina) és la via intramuscular. Es pot utilitzar la via oral en pacients amb malnutrició (per exemple, gent gran).

Existeixen diferents pautes de tractament: una d'elles consisteix en administrar com a dosi inicial (fase de xoc) 1.000 µg/setmana durant 4 setmanes i continuar amb una dosi de manteniment de 1.000 µg/1 a 2 mesos durant tota la vida.

Per controlar l'eficàcia del tractament ho farem determinant la xifra de reticulòcits al mes (arriba al valor màxim al desè dia de l'administració de la primera dosi) i després als 3 mesos, 6 mesos i posteriorment anual, tenint en compte que s'han de determinar els nivells de vitamina B<sub>12</sub> en sang al punt mig entre les dues administracions (no molt proper a l'última dosi administrada, ni quan falti poc per a la dosi següent). Quan els nivells ja són correctes i el pacient està estable, els controls es poden realitzar anualment.

L'objectiu d'aquest tractament és corregir l'anèmia, normalitzar els dipòsits de vitamina B<sub>12</sub> i prevenir i reduir les possibles alteracions epitelials i neurològiques. Si és possible, també s'ha de tractar la causa que produeix el dèficit. En l'anèmia perniciosa podem corregir completament les alteracions hematològiques, però no l'atròfia gàstrica ni les alteracions neurològiques (que poden millorar o no).

En cas de **dèficit de vitamina B<sub>12</sub> per dèficit d'ingesta** (gent gran...), el tractament es pot realitzar per via oral.

## ■ Annex 6

### Criteria de derivació i tractament urgent de l'anèmia

Cal valorar una derivació urgent davant de la sospita d'una *anèmia hemolítica aguda* i d'un *sagnat agut*, doncs requereixen un diagnòstic i tractament urgents.

En un **sagnat agut** la indicació de transfusió d'hematies ha de ser sempre individualitzada, tenint en compte l'etiologia de l'anèmia i els signes i símptomes clínics que presenti el pacient, no existint un límit rígid ni recomanacions concretes per a realitzar-la. Si la causa del sagnat és fàcilment reversible, només caldrà transfondre si el pacient està simptomàtic en repòs i si no es preveu poder solucionar la causa. Sempre que es pugui, sobretot en pacients joves i asimptomàtics, s'intentarà evitar la transfusió i s'optimitzarà el tractament amb ferro endovenós.

En absència de malaltia cardíaca prèvia, es toleren xifres de Hb de 7-8 g/dl. Pèrdues de fins 1 litre de sang, habitualment es poden reposar amb cristal·loides. Pèrdues de 1-2 litres (hematòcrit < 30%) poden requerir o no transfusió d'hematies. Pèrdues de més de 2-3 litres, habitualment requereixen transfusió.

En cas de requerir transfusió, només s'administrarà la quantitat mínima necessària per arribar a l'objectiu que ens proposem (la transfusió d'un concentrat d'hematies augmenta la Hb en 0,7-1,3 g/dl en condicions normals). L'objectiu de la transfusió és tractar la hipòxia tissular i caldrà la dosi mínima necessària per corregir els símptomes, no es tracten resultats de laboratori sinó pacients.

### Indicació de transfusió de concentrats d'hematies en sagnat agut

Hb (g/dl)	Situació clínica	Indicació
Qualsevol	Símptomes o signes d'hipòxia	Transfondre
< 6-7	Qualsevol	Transfondre (individualitzar)
7-8	Hemodinàmicament estable, sense factors de risc associats, ni previsió de nova hemorràgia	No transfondre
8-10	Factors de risc associats (insuficiència cardíaca, malaltia arterial coronària, insuficiència vascular cerebral, etc.)	Transfondre
> 10	Infart agut de miocardi o angor inestable	Transfondre
> 10	Hemorràgia massiva de difícil control Resta de situacions	Es pot transfondre No transfondre

Font: Guia SETS 2010.

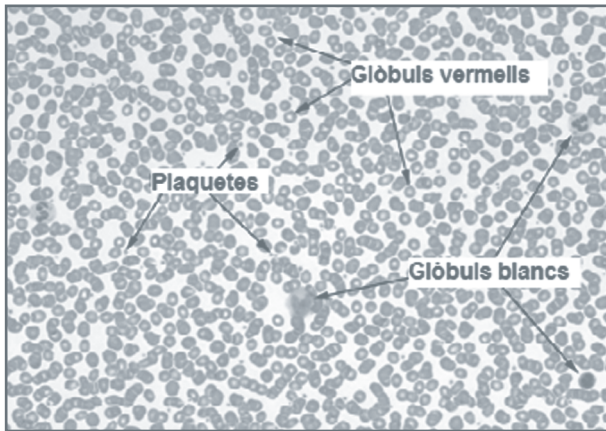
En un **sagnat subagut-crònic** s'haurà de transfondre si el pacient presenta símptomes en repòs i només el mínim necessari per corregir aquests símptomes (1-2 concentrats d'hematies). En persones d'edat avançada s'hauran d'administrar prèviament diürètics per prevenir una sobrecàrrega circulatòria. Si la causa és tractable i només hi ha simptomatologia d'esforç, es recomanarà repòs i s'iniciarà el tractament adequat.

Així doncs, Hb de 8-12 g/dl habitualment no precisen transfusió. Amb Hb de 4,5-8 g/dl s'haurà de valorar la situació clínica del pacient (si presenta dispnea, angor o malaltia cardiopulmonar de base, s'ha de valorar la necessitat de transfusió). Hb < 4,5 g/dl gairebé sempre requereixen transfusió.

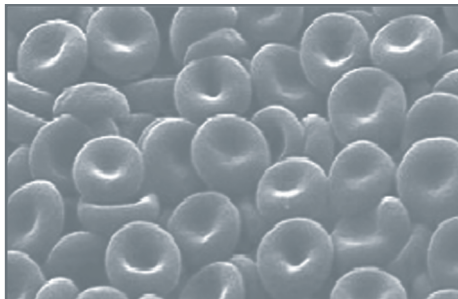
■ **Annex 7** (Veure les imatges a color a la pàgina 92).

Imatges dels elements de la sang

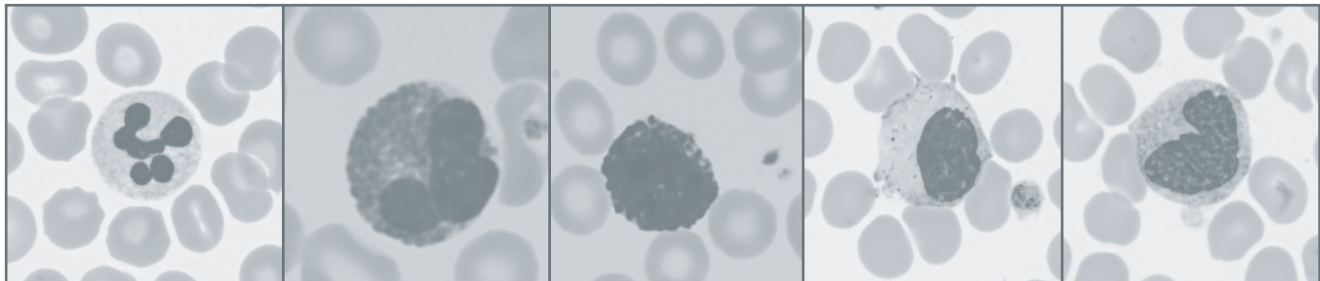
Elements sòlids de la sang



Glòbuls vermells



Glòbuls blancs (\*)



Neutròfil segmentat

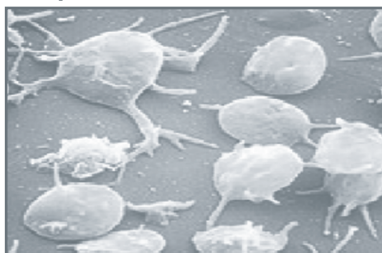
Eosinòfil

Basòfil

Limfòcit

Monòcit

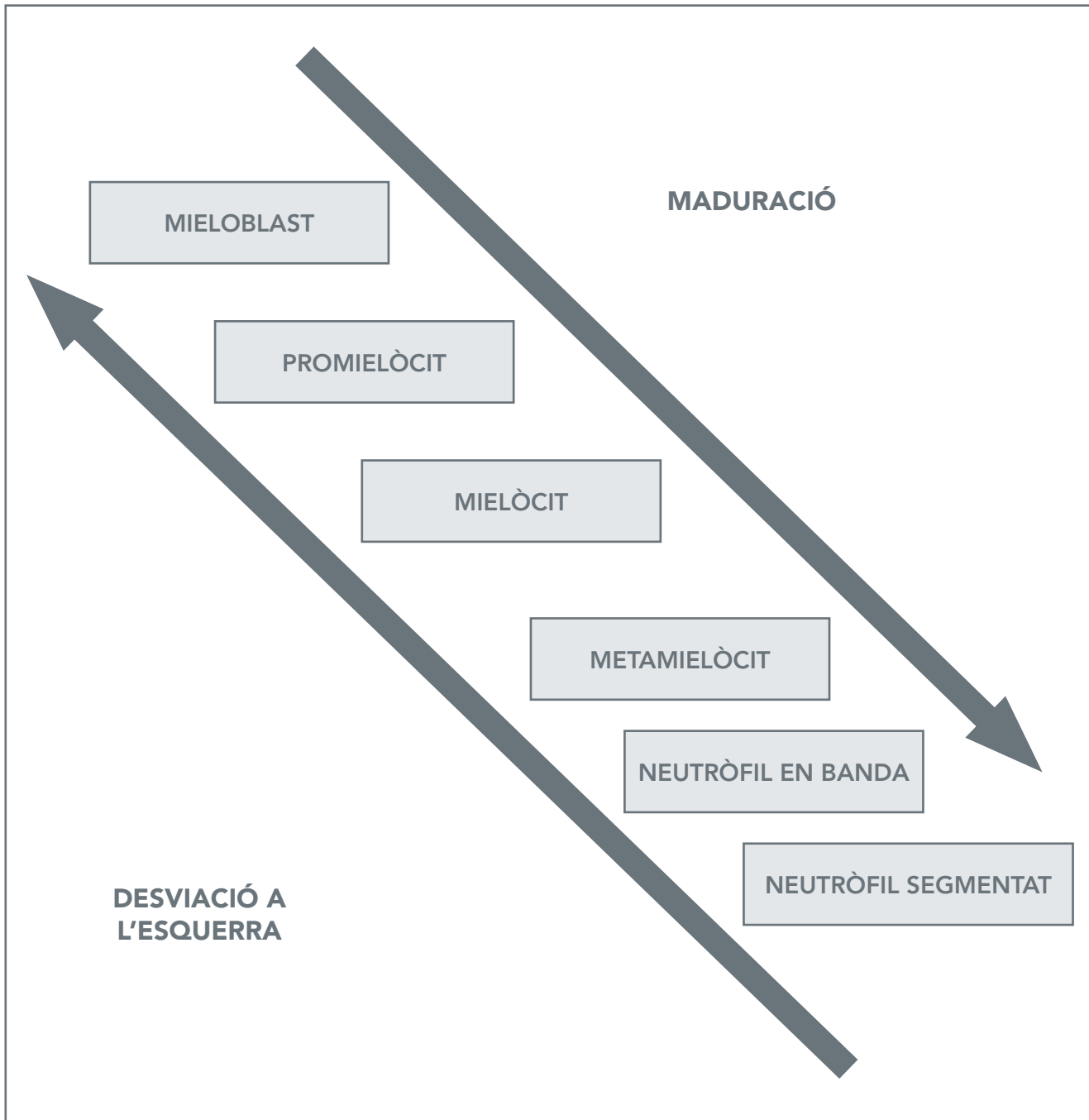
Plaquetes



(\*) Agraïment a Teresa Villalba (responsable d'Hematologia Catlab) per la cessió d'aquestes imatges.

■ Annex 8

Esquema de desviació a l'esquerra



*Modificat de la sessió presentada per Catlab.*

## ■ Annex 9

### Classificació de les neutropènies

En negreta les més freqüents.

Classificació	Etiologia
Neutropènies secundàries	Substitució de la medul·la òssia per neoplàsies, mielofibrosi, granulomes o cèl·lules de Gaucher
	<b>Després radiació, quimioteràpia citotòxica o immunodepressió</b>
	<b>Associada a deficiència de folats o vitamina B<sub>12</sub>, coare</b>
	<b>Alcoholisme crònic</b>
	<b>Infecció</b> (bactèries, virus, protozous)
	<b>Autoimmunitària, associada a malalties reumàtiques</b> (LES, AR, Felty)
	<b>Endocrinopaties</b> (hipo/hipertiroïdisme, Addison)
	<b>Induïda per fàrmacs</b>
	<b>Hiperesplenisme</b>
Neutropènies degudes a defectes intrínsecs a les cèl·lules mieloides o els seus precursors	Associada a síndromes (Schwamann-Diamond, hipoplàsia cartílag-cabell, disqueratosis congènita, glucogenosis tipus IB)
	Associada a disgammaglobulinèmia
	Cíclica
	Idiopàtica (inclosa la benigna)
	Congènita greu (Síndrome de Kostmann)
	Mielodisplàsia

Font: Modificada de Merck.



## ■ Annex 10

### Alguns fàrmacs habituals que poden produir neutropènia

<b>Anticonvulsionants</b>	Fenitoïna, carbamazepina
<b>Antibiòtics</b>	Cloramfenicol, penicil·lines, sulfamides, cefalosporines, tetraciclins, nitrofurantoïna, norfloxacina, isoniazida, rifampicina, trimetoprim
<b>AINE, analgèsics</b>	Ibuprofèn, indometacina, diclofenac, AAS, colquicina, alopurinol
<b>Antitiroïdals</b>	Propiltiouracil, carbimazol
<b>Cardiovasculars</b>	Quinidina, captopril, diltiazem, propranolol, furosemida, hidroclorotiazida, nifedipina, ticlopidina, lovastatina, clortalidona, hidralazina, procaïnamida
<b>Sedants</b>	Fenotiazina, haloperidol, clordiazepòxid
<b>Antidepressius</b>	Amitriptilina, imipramina, fluoxetina
<b>Aparell digestiu</b>	Ranitidina, famotidina, metoclopramida
<b>Antidiabètics</b>	Glipizida
<b>Quimioteràpics</b>	–

L'antecedent de la presa d'un fàrmac ens ha de fer sospitar la possible etiologia i el pacient ha de ser derivat a l'hospital immediatament. Després de la suspensió del fàrmac, els neutròfils reapareixen en sang en el termini de 4-7 dies, precedits per una monocitosis, índex de bon pronòstic. Si per alguna raó s'administra novament el fàrmac, reapareixeria el quadre clínic, de manera que el pacient ha de ser advertit de la prohibició.

## ■ Annex 11

### Característiques dels ganglis limfàtics

La palpació dels ganglis es fa amb la part ventral dels dits segon, tercer i quart per palpar-los amb suavitat i efectuant lleugers moviments de flexió dels dits. Cal explorar banda i banda, i la palpació ha de seguir una sistemàtica per regions ganglionars per saber si el pacient presenta un quadre localitzat o generalitzat:

Aspectes a estudiar durant la palpació:

#### Localització (on són palpables)

- EpitrocLEAR.
- Axil·lar.
- Cervical i occipital.
- Preauricular.
- Submaxil·lar.
- Supraclavicular.
- Inguinal.
- Poplítia.

Les adenopaties localitzades en un únic territori indiquen amb freqüència una infecció pròxima a l'adenopatia palpada, o bé una neoplàsia en el territori de drenatge limfàtic corresponent.

Les adenopaties generalitzades són produïdes principalment per malalties infeccioses i solen ser doloroses (rubèola [retroauriculars], mononucleosis infecciosa [laterocervical posterior i occipital], citomegalovirus). També solen cursar amb adenopaties generalitzades les hemopaties malignes, leucèmia aguda limfoblàstica, malaltia de Hodgkin, limfomes no hodgkinians i la leucèmia limfàtica crònica.

#### Mida:

- 1 cm solen ser patològics.

#### Consistència:

- **Dures:** suggereixen invasió carcinomatososa.
- **Toves:** poden ser normals.
- **Gomoses:** es poden deure a un limfoma, LLC.

#### Dolor:

- Suggestiu d'infecció o inflamació aguda.

#### Adherència:

- **Mòbils.**
- **Adherits** a estructures subjacents, (> probabilitat d'infiltració carcinomatososa).

#### Pell sobre gangli:

- **Inflamació** de la pell: suggereix infecció.
- **Tensió** de la pell: suggereix carcinoma.

## ■ Annex 12

### Causes de limfadenopaties

#### Limfadenopaties generalitzades:

- **Limfoma:** palpació d'adenopaties gomoses i fermes: limfoma de Hodgkin i no Hodgkin.
- **Leucèmia:** aguda limfoblàstica, limfàtica crònica.
- **Infeccions:** víriques (mononucleosis infecciosa, CMV, VIH), bacterianes (TBC, brucel·losi, sífilis), protozous (toxoplasmosi).
- **Malalties teixit connectiu:** AR, LES.
- **Infiltració:** sarcoïdosi.
- **Fàrmacs:** fenitoïna (pseudolinfoma).

#### Limfadenopaties localitzades:

- **Infecció local:** aguda, crònica.
- **Metàstasi.**
- **Limfoma:** malaltia de Hodgkin i limfoma no Hodgkin.

---

CMV: citomegalovirus; VIH: virus immunodeficiència humana; TBC: tuberculosi; AR: artritis reumatoïde; LES: lupus eritematós sistèmic.

# Bibliografia

## BIBLIOGRAFIA BÀSICA

- › **Alonso Calo, L. Alteraciones del hemograma: serie blanca. Guía de actuación en Atención Primaria. 2ª edición. Barcelona: semFYC; 2002, 1441-1445.**  
Una guia molt útil en Atenció Primària.
- › **Bagby GC. Leukopenia and leukocytosis. In: Goldman L, Ausiello D, Eds. Cecil Medicine. 23rd Ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2007; 173.**  
Per saber catalogar el perquè d'una variació en el recompte de glòbuls blancs.
- › **Bain BJ. Blood Cells: A Practical Guide. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.**  
Una guia per al diagnòstic hematològic a través del laboratori que abasta els mètodes de recollida de les mostres de sang, frotis sanguini, preparació i tinció, recomptes sanguinis manuals i automatitzats i l'avaluació de les característiques morfològiques de les cèl·lules sanguínies. Un llibre que pot ser una font de referència en hematologia, sobretot en microscòpia.
- › **Beutler EW. Hematology 6th Ed. McGraw Hill, 2001; 375-1123.**  
Un autèntic llibre de text d'hematologia.
- › **Cerny J, et al. Why does my patient have leukocytosis? Hematology Oncology Clinics of North America, 2012; 26:303.**  
Estudia les causes que poden donar lloc a un augment de leucòcits, bé per qualsevol dels llinatges individuals de granulòcits (neutròfils, eosinòfils o basòfils) o la combinacions d'ells.
- › **Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica 2012. Disponible on-line a: [http://www.semfy.com/es/biblioteca/virtual/detalle/Consenso\\_Enf\\_Renal\\_Cronica/](http://www.semfy.com/es/biblioteca/virtual/detalle/Consenso_Enf_Renal_Cronica/) [accés 15-11-2013].**  
Document de consens sobre la malaltia renal crònica realitzat al novembre del 2012 per la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la semFYC, SEMG, SEMERGEN AP i altres societats mèdiques, que fa referència al maneig de la malaltia renal crònica i dels factors de risc i complicacions associades, entre elles l'anèmia (punts 19-20).
- › **Freedman DS, Gates L, Flanders WD, Van Assendelft OW, Barboriak JJ, Joesoef MR, Byers T. Black/white differences in leukocyte subpopulations in men. Int J Epidemiol 1997; 26:757-764.**  
Valoració sobre el recompte dels diferents tipus de cèl·lules trobades en les races blanca/negra i que podrien influir en el desenvolupament de malaltia clínica.
- › **Giralt M. Neutropenias y agranulocitosis. J. Hematología Clínica. 3ª edición. Barcelona: Elsevier España, S.A.; 1994; 262-72.**  
Un coneixement de la incidència de la neutropènia per fàrmacs, encara que és baixa, té una mortalitat important.

- › **Gómez-Almaguer D. Manual de hematología clínica. 1.ª edición. México: Editorial Cuéllar, 1996; 45-109.**  
Un manual bastant complet d'hematologia clínica.
- › **Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th Ed. Saunders, 2001; 479-517.**  
Per entendre millor la interpretació clínica de la biometria hemàtica.
- › **Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of Neutropenia in the U.S. Population: Age, Sex, Smoking Status and Ethnic Differences. Ann Intern Med 2007; 146: 486-492.**  
Un excel·lent estudi de la neutropènia en totes les seves vessants.
- › **Kantarjian H, O'Brien S. The chronic leukemias. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 190.**  
Una completa visió de la LLC que inclou la seva detecció mitjançant exàmens de sang en les persones que vénen a la consulta per altres raons, o que no tenen cap símptoma suggestiu.
- › **Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V. Terapéutica. Glucocorticoides. Font J, Khamashta MA, Vilardell M, editores. Lupus eritematoso sistémico. 2.ª edición. Barcelona: MRA Ediciones; 2002; 643-52.**  
Tracta sobre l'ús dels corticoides com terapèutica en medicina i l'evolució que s'ha produït en el coneixement d'aquestes substàncies respecte a la seva aplicació en diverses malalties.
- › **Matamoros Iraola J, Casals Fransí J, Sáenz Mampel N Hematología. Martín Zurro A, Cano Pérez, JF. Editores. Atención Primaria. Concepto, organización y práctica clínica. 5.ª Edición. Madrid: Elsevier; 2003; 1392-1421.**  
Útil secció d'hematologia d'aplicació en Atenció Primària.
- › **McPherson RA, et al. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd Ed. New York, N.Y.: Elsevier Saunders; 2011.**  
Una autèntica referència de patologia integral i multidisciplinària a l'orientació de la tècnica de selecció de proves de laboratori i interpretació dels resultats.
- › **Ramos Gutiérrez I, Sola Vendrell E. Alteraciones de la serie blanca: leucocitos. Recomendaciones prácticas para el médico de familia. Madrid: SemFYC; 2005; 13-16.**  
Avaluació de l'hemograma davant d'un pacient amb leucocitosi per discernir quin tipus de glòbuls blancs estan augmentats.
- › **Ruiz-Argüelles GJ. Fundamentos de hematología. 2.ª edición. México: Editorial Panamericana; 1998; 31-44.**  
Per analitzar els valors de referència dels indicadors hematològics.
- › **Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives Corrons JL. Hematología clínica. 5.ª Ed. España. Elsevier Science Health Science Division; 2066; 26-39, 105-115.**  
Un bon llibre de text d'hematologia clínica.
- › **Sanz Miguel A, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 4º edición. Madrid. Editorial Antares, 2012.**  
Un manual d'hematologia que no pot faltar a la butxaca de la bata a la consulta diària.

## BIBLIOGRAFIA DE SUPORT

- **Ballarín M, Sala J. Los glucocorticoides (I): fisiología, farmacocinética, efectos farmacológicos e interacciones. Med Integr 1995; 25:256-66.**
- **Ballarín M, Sala J. Los glucocorticoides (II): uso clínico y métodos para reducir sus efectos secundarios. Med Integr 1995; 25:309-23.**  
Tot el que cal saber sobre els glucocorticoides com fàrmacs antiinflamatoris, el seu metabolisme, iatrogènia, efectes terapèutics, interaccions...
- **Batlle M, Lloveras N. Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23 Suppl 5:30-4.**  
Estratègies per considerar un tractament en els pacients amb neutropènia, no tan sols per a una optimització dels recursos i costos sanitaris, sinó també per aconseguir una major qualitat de vida per al pacient.
- **Carreras E, Mensa J. Neutropenia febril: pasado, presente y futuro. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23 Suppl. 5:2-6.**  
Una visió de conjunt dels canvis que s'han anat produint durant els últims 40 anys en els agents etiològics aïllats en els pacients neutropènics amb febre, així com en els seus patrons de sensibilitat als antibacterians i la seva implicació en les pautes de tractament empíric.
- **Castillo MJ, Sanz M. Alteraciones analíticas frecuentes: Alteración del hemograma: serie blanca (I). El médico interactivo 2006. Supl Form Acreditada.**
- **Castillo MJ, Sanz M. Alteraciones analíticas frecuentes: Alteración del hemograma: serie blanca (II). El médico interactivo 2006. Supl Form Acreditada.**  
Una aproximació inicial per al correcte diagnòstic de les alteracions de la sèrie blanca i conèixer les principals causes que les motiven.
- **England JM, Bain BJ. Total and differential leucocyte count. Br J Haematol 1976; 33:1-7.**  
Per conèixer els errors que es poden produir en el recompte de leucòcits.
- **Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. Clin Exp Allergy 2000; 30:663-669.**  
Per entendre la relació entre l'asma i la rinitis al·lèrgica.
- **Greiff L, Andersson M, Svensson C. Effects of oral inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. Eur Resp J 1998; 11:1268-1273.**  
Interessant estudi que examina els efectes de la budesonida inhalada, evitant així la deposició nasal del fàrmac, en pacients amb rinitis al·lèrgica estacional.
- **Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 4.ª Edición Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Disponible on line a: [http://www.sets.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=446:guia-cc&catid=43:guias&Itemid=41](http://www.sets.es/index.php?option=com_content&view=article&id=446:guia-cc&catid=43:guias&Itemid=41) [accés 15-11-2013].**  
Guia útil per actualitzar-se sobre les indicacions i problemes de les transfusions de sang i dels diferents hemoderivats.
- **Guías Españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. Hematológica (Edición en Español) 2012; 97, supl 5. Disponible on-line en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/2413-guias-espanolas-para-el-diag>**

nostico-y-tratamiento-de-los-smd-y-la-lmmc-1-edicion.html // <http://www.gesmd.es/documentos-2/guias-smd-y-lmmc/> // [http://www.sehh.es/documentos/varios/Haemato\\_GuiaSMD\\_Alta\\_SIN-1.pdf](http://www.sehh.es/documentos/varios/Haemato_GuiaSMD_Alta_SIN-1.pdf) [accés 15-11-2013].

Guiés útils sobre les síndromes mielodisplàsiques.

- **Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:876-82.**

Un model per a la xarxa de citoquines i quimioquines de la rosàcia que pot ser postulada per extrapolació, a partir de factors clínics coneguts d'activació i conceptes fisiopatològics actuals.

- **Lisman T, Porte RJ. Platelet function in patients with cirrhosis. Journal of Hepatology 2012; 56:993-4.**

Un informe de les transfusions que es donen de forma profilàctica per prevenir el sagnat espontani en pacients amb anèmies hematològiques i trombocitopènia hipoproliferativa.

- **Ljubojeviae S, Basta-Juzbasiae A, Lipozeneiae J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16:121-6.**

Fa referència a episodis de rosàcia fulminants, en els quals l'ús de corticoteràpia tòpica va poder ser el desencadenant dels quadres.

- **Merino A. Manual de citología de sangre periférica. Madrid: Ed. Acción Médica; 2005.**

Un manual essencialment pràctic amb un enfocament per als que estiguin interessats en la identificació morfològica de les cèl·lules sanguínies i en les alteracions més rellevants de les mateixes.

- **Moraleda JM. Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosis. Madrid. 2.ª Ed. Editorial Luzán 5; 1996; 153-168.**

Interpretació d'alguns resultats de leucogrames.

- **Morales R, Treviño B, Cabezos J. Eosinofilia en inmigrantes. FMC 2004; 11:198-202.**

Interessant article des de la Unitat de Medicina Tropical i Atenció al Viatger de Barcelona.

- **Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. Journal of Hepatology 2012; 56 Suppl 1:S46-55.**

Tracta sobre la gestió de la malaltia hepàtica crònica i com la severitat dels símptomes sistèmics no necessàriament es relacionen amb la severitat de la malaltia hepàtica, pel que tot i el tractament òptim d'aquesta, els pacients sovint poden continuar tenint símptomes debilitants.

- **Parry H, Cohen S, Schlarb JE, Tyrrell DA, Fisher A, Russell MA, et al. Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. Am J Clin Pathol 1997; 107:64-7.**

Interessant estudi on participen alcohol, tabac i leucòcits.

- **Prieto L. Alergenos y asma: algunos conceptos han cambiado. Med Clin Barcelona 1994; 102: 376-379.**

Un repte per millorar la vida als pacients amb asma.

- **Robledo Martín E, Barajas Gutierrez MA, Montejo Martínez C. Alteraciones de la serie blanca. FMC 1999; 10:669-678.**

Similar a l'anterior.

- **Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 338:1592-600.**

Estudi sobre l'utilitat del recompte d'eosinòfils com un indicador de bacterièmia.

- **Sánchez-Valle ME, Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de la linfocitosis. Medicine 2004; 9:1365-1367.**  
Protocol d'utilitat en les limfocitosis.
- **Schultz W. Neutropenia. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Lukens JN, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 9.ª Ed. Filadelfia: Lea Febiger; 1993; 1589-612.**  
Notable aportació sobre la neutropènia.
- **Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. Hepatology 2012; 55:1146-53.**  
Per a desentranyar l'art de reconeixement de patrons hepàtics.
- **Spivak JL. Policitemia vera y otros procesos mieloproliferativos. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002, págs. 93-113.**  
Útil pel coneixement i diagnòstic diferencial de la policitèmia vera i altres processos mieloproliferatius.
- **Takishita S. Ticlopidine and thrombocytopenia. N Engl J Med 1990; 323:1487.**  
Estudi sobre la relació de la ticlopidina amb la trombocitopènia.
- **Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006; 133:468-92.**  
Un resum clínic exhaustiu d'eosinofília primària i secundària amb èmfasi en els recents esdeveniments en la patogènesi i el tractament molecular.
- **Vives Corrons JL, Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en hematología. Barcelona: Masson; 2002.**  
Per saber dels diferents mètodes i tècniques de laboratori en hematologia, tant manuals com automàtiques i estudiar els diferents valors de referència. També per aprendre a preparar una extensió de frotis i la realització de les diferents tincions.

## WEBTECA

- [www.aehh.org](http://www.aehh.org) (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)
- [www.hematology.org](http://www.hematology.org) (Sociedad Americana de Hematología)
- [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com) (Guías clínicas del grupo Fisterra)
- [www.cancer.org/espanol/cancer/leucemialinfociticacronica/guiadetallada/](http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemialinfociticacronica/guiadetallada/)
- [www.bloodline.net](http://www.bloodline.net)



# Idees clau

## ANÈMIA

- L'anèmia associada a processos crònics és la primera causa d'anèmia normocítica i és el tipus d'anèmia més freqüent després de l'anèmia ferropènica.
- En l'anèmia associada a processos crònics el nombre de reticulòcits estarà disminuït i serà un dels paràmetres principals que determinarem per al seu estudi.
- L'elevació de l'hemoglobina, hematòcrit i nombre d'hematies no és suficient per al diagnòstic de poliglobúlia, si no que es necessita l'existència d'una massa eritrocitària elevada > 125% del que correspon per superfície corporal, el que es correspon a nivells d'hemoglobina > 165 g/l en dones i > 185 g/l en homes.

## POLICITÈMIA

- La causa més freqüent de policitèmia és la secundària a processos pneumològics, sobretot en fumadors.

## LEUCOCITOSI

- Per avaluar la importància d'una leucocitosi és imprescindible diferenciar la xifra total de cada un dels seus components, valorar només el percentatge és un error molt freqüent.
- Davant d'una leucocitosi sempre s'ha de valorar el tipus de cèl·lula predominant.
- La majoria de les leucocitosis solen ser a expenses dels neutròfils.
- Després cal mirar si hi ha qualsevol altra alteració de la resta de les sèries associades.
- La leucocitosi fisiològica pot donar-se en l'embaràs, la infància, el tabaquisme, amb l'esforç i amb la calor.
- S'ha de considerar que en el pacient sota tractament amb corticoides es produeix leucocitosi, que pot confondre la seva interpretació.

## NEUTROFÍLIA

- La neutrofilia és una dada analítica que, com tota exploració complementària, ha de ser valorada en el context de l'exploració física i de la història clínica del pacient.

- El més important és realitzar una acurada anamnesi.
- Davant tota alteració de la normalitat en la xifra o en la fórmula leucocitària, s'hauria de realitzar un frotis de sang perifèrica i observació al microscopi òptic. La seva realització és ineludible si a més existeixen alteracions en les altres sèries hemàtiques.
- La causa més freqüent de neutrofilia són les infeccions bacterianes.
- En Atenció Primària hem de tenir en compte el tabaquisme com a causa de neutrofilia lleu moderada.
- Si en l'exploració del pacient trobem organomegàlies i/o adenopaties derivarem per al seu estudi a l'Atenció Especialitzada.
- Si la neutrofilia s'acompanya de blastes en sang perifèrica, està indicada la derivació urgent del pacient per sospita de leucèmia. I si la leucocitosi s'acompanya d'anomalies a les altres sèries, estaria indicada la derivació de forma preferent.

## NEUTROPÈNIA

- Les causes més freqüents de la neutropènia són les associades a infeccions i l'ús de determinats fàrmacs que suposen un 90% del total.
- El risc d'infecció és inversament proporcional a la xifra de neutròfils.
- Un factor que agreuja una neutropènia i augmenta el risc d'infecció és la durada > 1 setmana.
- S'ha de realitzar un interrogatori sobre el consum de fàrmacs en ser una de les causes més freqüents de la neutropènia.
- Un factor que agreuja una neutropènia és el tractament concomitant amb esteroides o immunosuppressors.
- La coexistència amb anèmia o trombopènia, o la presència de blasts en sang perifèrica requereixen una derivació urgent a l'Atenció Especialitzada.

## LEUCOPÈNIA, TROMBOPÈNIA

- L'hiperesplenisme, una de les complicacions de la cirrosi hepàtica, pot donar lloc a anèmia, leucopènia i trombopènia.
- Qualsevol tipus d'anèmia pot produir-se en l'evolució d'una cirrosi hepàtica. Acostuma a ser normocítica, però pot ser microcítica i hipocròmica (per hemorràgia GI), macrocítica (per deficiència de folats o vitamina B<sub>12</sub>) o hemolítica (per hiperesplenisme).

## EOSINOFÍLIA

- Mai ignorar una eosinofília > 1.000/mm<sup>3</sup>, encara que sigui asimptomàtica.
- Cal interrompre l'administració de qualsevol fàrmac que pugui estar implicat en una eosinofília.
- La causa més comuna d'eosinofília en el món són les infeccions per paràsits (helminths).
- Als països industrialitzats és la malaltia atòpica que produeix una eosinofília lleu o moderada.

## LEUCÈMIA LIMFÀTICA CRÒNICA

- És la leucèmia més freqüent en els països occidentals.
- L'edat de màxima incidència està per sobre dels 65 anys, home > dona.
- El 70% dels pacients són diagnosticats arran d'una anàlisi de rutina, de manera que el MF és en molts casos el primer que fa el diagnòstic de sospita.
- Actualment, més del 80% dels pacients es diagnostiquen només amb limfocitosi en valors absoluts en l'hemograma.
- També s'ha de sospitar si es detecten adenopaties superficials en l'exploració clínica.
- El tret característic de la LLC és la lenta acumulació de limfòcits B «madurs» en sang, medul·la òssia i ganglis limfàtics, no envaeixen altres teixits fins a fases molt avançades de la malaltia.
- La morfologia d'aquests limfòcits és similar a la dels normals, però amb una important manca funcional: són incapaços de completar el cicle maduratiu i segregar anticossos.
- El curs clínic es mou entre dos extrems: formes agressives amb supervivència de pocs anys i formes indolents que, encara incurables, tenen una expectativa de vida semblant a la de la població general.
- Generalment són suficients per al seu diagnòstic les dades clíniques, la morfologia de sang perifèrica i el fenotip limfocitari.
- L'afectació ganglionar sol localitzar-se en el coll, l'aixella i amb menys freqüència en engonals.
- La hepatoesplenomegàlia, l'afectació de l'estat general i la infiltració de la medul·la òssia (anèmia i trombopènia) es produeixen en una fase més avançada.
- El seguiment de la LLC es realitza en l'Atenció Especialitzada.

## TROMBOPÈNIA

- Davant d'una troballa analítica de trombopènia, s'ha de descartar falsa trombopènia o pseudotrombopènia recollint una nova mostra en un tub de citrat i fent un frotis de sang perifèrica.
- Davant d'una trombopènia s'ha d'investigar si hi ha clínica hemorràgica i derivar el pacient al Servei d'Hematologia o d'urgències, segons la gravetat de la clínica.

## TROMBOCITOSI

- Una trombocitosi detectada a l'analítica sempre s'ha de comprovar repetint l'analítica dues o tres vegades separades en intervals de 4-8 setmanes, per a confirmar que és una trombocitosi persistent.
- La causa més freqüent de trombocitosi aïllada en una dona jove en edat fèrtil i asimptomàtica és la reactiva secundària a ferropènia.
- La major part de pacients amb trombocitosi solen estar asimptomàtics, però poden presentar clínica hemorràgica o trombòtica que sol ser la causa de mort.

## GAMMAPATIA MONOCLONAL

- La gammapatia monoclonal de significat incert (GMSI) és la causa més freqüent de gammapatia monoclonal.
- Davant la presència d'una banda monoclonal en una analítica d'un pacient, sempre s'ha de fer una història clínica i una exploració física acurades per a detectar malalties, com el mieloma múltiple, l'amiloïdosi o síndromes limfoproliferatives.
- Els pacients amb GMSI han de ser sotmesos a seguiment clínic i analític periòdic, doncs poden progressar cap a una malaltia hematològica maligna.

# Qüestionari d'autoavaluació

## PREGUNTES

- I Quin és el tipus d'anèmia normocítica-normocròmica més freqüent?
- II Com esperem trobar els reticulòcits a l'anèmia associada a processos crònics?
- III Quin paràmetre és el més útil per a la confirmació d'una policitèmia?
- IV Quina és la causa més freqüent de policitèmia?
- V Quins són els criteris de derivació d'una leucocitosi a l'Atenció Especialitzada?
- VI A què es denomina una desviació a l'esquerra en el resultat d'un frotis?
- VII Per ordre de freqüència, davant d'una leucocitosi, quin tipus de cèl·lules acostumen a estar més augmentades?
- VIII Quines són les causes més freqüents que poden donar lloc a una leucocitosi fisiològica?
- IX Citeu alguns fàrmacs molt habituals en les consultes d'Atenció Primària que poden produir leucocitosi.
- X Quina és la diferència entre hemograma i fórmula leucocitària?
- XI Què és l'agranulocitosi?
- XII Quins són els criteris per a la derivació d'una neutropènia a l'Atenció Especialitzada o a l'hospital?
- XIII Citeu algunes alteracions en l'hemograma que pot produir un tractament amb corticoides.
- XIV Quan és ineludible sol·licitar un frotis de sang perifèrica?
- XV Citeu algunes complicacions hematològiques que poden donar lloc a una cirrosi hepàtica.
- XVI A què pot donar lloc amb freqüència el hiperesplenisme?
- XVII Citeu els tipus d'eosinofília, segons la seva intensitat.
- XVIII Possibles causes d'eosinofília fisiològica poden ser:

- XIX** Citeu alguns fàrmacs habituals en les nostres consultes, que poden produir eosinofília.
- XX** Què és la síndrome hipereosinofílica idiopàtica?
- XXI** Quan s'hauria de derivar al pacient amb eosinofília?
- XXII** Què es pot apreciar en un frotis suggestiu de LLC?
- XXIII** Què són les ombres o taques de Gumprecht?
- XXIV** Quines complicacions pot produir una LLC?
- XXV** Com podem descartar una falsa trombopènia o pseudotrombopènia?
- XXVI** Si ens trobem davant d'una trombopènia associada a altres citopènies (disminució dels leucòcits i hematies), quina serà la conducta més adequada?
- XXVII** Quina conducta inicial hem de seguir davant d'una trombocitosi?
- XXVIII** Quina és la causa més freqüent de trombocitosi aïllada i asimptomàtica en una dona jove en edat fèrtil?
- XXIX** Quina és la causa més freqüent d'aparició d'una banda monoclonal en un estudi electroforètic realitzat a un pacient asimptomàtic?
- XXX** Quines són les característiques que definirien una gammapatia monoclonal de significat incert?

## RESPOSTES AL QÜESTIONARI D'AUTOAVALUACIÓ

- I** L'anèmia associada a processos crònics. L'anèmia associada a processos crònics és el tipus d'anèmia normocítica-normocròmica més freqüent, i és el tipus d'anèmia més freqüent després de l'anèmia ferropènica.
- II** Disminuïts (en alguns casos normals). En el diagnòstic diferencial de les anèmies normocítiques normocròmiques també trobarem els reticulòcits disminuïts o normals en les anèmies ferropèniques i aplàsies, anèmia per invasió medul·lar i mielodisplàsies, i els trobarem augmentats en casos de sagnat agut, hemòlisi i hiperesplenisme.
- III** La massa eritrocitària. Per a la confirmació de policitemia s'ha de tenir un augment de la massa eritrocitària > 125% del que correspon per superfície corporal, el que es correspon a nivells d'hemoglobina de > 185 g/l en homes i > 165 g/l en dones. La massa eritrocitària és un paràmetre, no es determina habitualment pel que ens basarem en els nivells d'hemoglobina per orientar el diagnòstic.
- IV** La policitemia secundària a processos pneumològics. Les policitemies més freqüents són les secundàries i entre elles les d'origen pneumològic, sobretot en fumadors. És molt important interrogar sobre el tabaquisme davant d'una policitemia.
- V** Aquells que ens facin pensar en processos mielo o limfoproliferatius. Una leucocitosi persistent sense una causa aparent. Quan hi ha afectació d'altres sèries (eritròcits/plaquetes); si apareixen adenopaties o esplenomegàlia en l'exploració.
- VI** A la presència de formes immadures de granulòcits en sang perifèrica (mielòcits, metamielòcits, etc.), que juntament amb una granulació més intensa dels mateixos fan sospitar, en primer lloc, un procés infecciós.
- VII** Primer: neutròfils (neutrofilia); Segon: limfòcits (limfocitosi).
- VIII** Embaràs, infància, tabaquisme, esforç, calor.
- IX** Digital; corticoides; heparina; AINE; liti.
- X** L'hemograma reflecteix el recompte total de leucòcits. La fórmula leucocitària reflecteix el tant per cent de cada un dels tipus de leucòcits.
- XI** Significa literalment absència de granulòcits en sang, i s'usa com a sinònim de la neutropènia greu o severa amb xifra de neutròfils <  $0,5 \times 10^9/l$ .
- XII** Una xifra inferior a  $500 \text{ cèl·lules/mm}^3$ . Una neutropènia febril i més si s'acompanya de xoc o deteriorament hemodinàmic. Coexistència amb anèmia o trombopènia, o presència de blasts en sang perifèrica.
- XIII** Leucocitosi a expenses de neutrofilia. Limfopènia. Eosinopènia. Monocitosi.
- XIV** Davant tota alteració de la normalitat en la xifra o en la fórmula leucocitària, s'hauria de realitzar un frotis de sang perifèrica i observació al microscopi òptic, però de manera ineludible si a més de les alteracions en la sèrie blanca existeixen alteracions en les altres sèries (vermella i plaquetar).

- XV** Les secundàries a la hipertensió portal quan s'associa a esplenomegàlia que pot donar lloc a un hiperesplenisme i els pacients poden desenvolupar anèmia, leucopènia i trombopènia. Les varius esofàgiques, que són particularment propenses a hemorràgia i que sovint és massiva. L'hemocromatosi. Alteracions de la coagulació per dèficit de producció de factors, especialment els factors vitamina K dependents (X, IX, II, VII).
- XVI** Anèmia; leucopènia; trombocitopènia.
- XVII** Lleu: 500-1.500 eosinòfils/mm<sup>3</sup>; moderada: 1.500-5.000 eosinòfils/mm<sup>3</sup>; greu: > 5.000 eosinòfils/mm<sup>3</sup>.
- XVIII** Nadons. Segons l'edat. Segons l'hora del dia. Si s'ha realitzat exercici. Si s'ha estat exposat a estímuls ambientals (al·lèrgens). Si és de nit. En zones endèmiques parasitades.
- XIX** IECA; AINE; IBP; ranitidina; al·lopurinol; quinolones (ciprofloxacina i norfloxacina); penicil·lina; cefalosporines.
- XX** Un quadre que cursa amb una xifra d'eosinòfils en sang > 1.500 cèl·lules/mm<sup>3</sup> durant un període > 6 mesos sense causa evident.
- XXI** Eosinofília moderada-elevada no filiada. Síndrome hipereosinofílica idiopàtica.
- XXII** Petits limfòcits madurs amb escàs citoplasma; cèl·lules amb aspecte prolimfocític; cèl·lules amb nucli fes; cèl·lules d'aspecte plasmocitoide; limfòcits petits amb nucli de cromatina madura i amb grumolls (cromatina grumelé); ombres de Gumprecht.
- XXIII** Un tret característic de la LLC, encara que no patognomònic. Els limfòcits de la LLC tenen tendència a trencar-se al realitzar l'extensió de sang perifèrica per la seva fragilitat, donant lloc a les ombres de Gumprecht.
- XXIV** Infeccions; processos autoimmunes (anèmia hemolítica); altres malalties tumorals (melanoma, càncer de pulmó); transformació de la LLC a un altre tipus de síndrome limfoproliferativa més agressiu.
- XXV** Recollint una nova mostra en un tub de citrat i fent un frotis de sang perifèrica. Una falsa trombocitopènia o pseudotrombocitopènia és un procés benigne en el que les plaquetes formen agregats quan s'utilitza EDTA com a anticoagulant en els tubs d'hemograma en el moment de l'extracció.
- XXVI** Derivar al Servei d'Hematologia per estudi. En aquests casos, s'ha de descartar afectació del moll de l'os o l'existència d'altres patologies que requereixen estudi.
- XXVII** Comprovar-la repetint l'anàlisi dues o tres vegades separades en intervals de 4-8 setmanes, per a confirmar que és una trombocitosi persistent.
- XXVIII** La trombocitosi reactiva secundària a ferropènia. Per això davant d'una trombocitosi aïllada i asimptomàtica en dones en edat fèrtil i un cop feta una anàlisi general que inclogui paràmetres inespecífics indicatius de inflamació, ferropènia o trastorn crònic i una exploració física adequada i que no es detecti cap altra alteració, s'hauria de fer tractament amb ferro oral durant 3 mesos i comprovar si es corregeix la trombocitosi.
- XXIX** La gammapatia monoclonal de significat incert. La gammapatia monoclonal de significat incert és la causa més freqüent d'aparició d'una banda monoclonal en un estudi realitzat a un pacient



asimptomàtic, seguida del mieloma múltiple i de l'amiloïdosi (tot i que aquestes dues solen presentar altres símptomes). La seva incidència és de 15-25 casos/100.000 habitants/any i la seva prevalença té una clara relació amb l'edat (> 1% persones de més de 60 anys i aproximadament 5% de persones de més de 80 anys).

**XXX** Banda monoclonal < 30 g/l en sèrum, cèl·lules plasmàtiques al moll de l'os < 10%, no evidència d'anèmia, hipercalcèmia, insuficiència renal o lesions òssies i absència de símptomes atribuïbles a la gammapatia monoclonal.

