



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD
“DR. LUIS FELIPE MONCADA”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO

TEMA: “MIELOMA MÚLTIPLE Y OTRAS DISCRASIAS PLASMÁTICAS”

Seminario de graduación para optar a la Licenciatura de Bioanálisis Clínico.

Autoras: Br. Irene de los Ángeles Carballo Pilarte.

Br. María Fernanda Reyes Marín.

Tutora: MSC. Ligia Lorena Ortega Valdés.

Marzo del 2021

Managua-Nicaragua.

DEDICATORIA

Es dedicado principalmente a Dios por acompañarme durante este camino, dándome sabiduría y fortaleza suficiente para llegar a la meta propuesta.

A mis abuelos, Santos Eugenio Pilarte Díaz y Teresa Agustina Ramírez Sequeira, quienes han sido una inspiración en mi vida dándome compañía y consejos que han marcado mi deseo de superarme.

Irene de los Ángeles Carballo Pilarte

DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis dos madres Lesbia Rodríguez y Mercedes Marín por ser el pilar más importante, por demostrarme siempre su cariño, amor y apoyo incondicional a lo largo de estos cinco años.

A mi tío Bayardo Marín a quién quiero como a un padre por haberme brindado su cariño y apoyo en todo momento.

A mi familia en general por acompañarme y compartir conmigo buenos y malos momentos.

Gracias.

María Fernanda Reyes Marín

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios por haberme permitido llegar a culminar esta etapa en mi vida.

A mi madre, Luisa Fca. Pilarte Ramírez, quien con su indispensable amor, apoyo, fortaleza y dedicación me ha ayudado a obtener las herramientas necesarias para desarrollarme en mis estudios y llegar a concluir con éxito mi licenciatura.

A mis hermanas Teresa y Rosa, que me han acompañado en todo mi transcurso y me han dado el suficiente ánimo para dedicarme a esta meta.

A nuestra tutora MSc. Ligia Lorena Ortega por su tiempo y apoyo durante la realización de este seminario. Igual forma a nuestros docentes por transmitir sus conocimientos y compartir sus experiencias.

Irene de los Ángeles Carballo Pilarte

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

A mis hermanos Oscar y Francela Marín por animarme siempre a salir adelante.

A mi amiga y compañera Irene Carballo que sin el equipo que formamos, no hubiéramos logrado esta meta.

A nuestra tutora MSc. Ligia Lorena Ortega Valdés por sus conocimientos, dedicación y paciencia brindada durante el tiempo en que realizamos el seminario.

A todos ellos muchas gracias.

María Fernanda Reyes Marín.

VALORACION DEL TUTOR

El Mieloma Múltiple es una patología de gran trascendencia en la vida de los pacientes que la padecen debido a que afecta muchos órganos y se comporta como una neoplasia grave. Sus complicaciones anemia, compresión grave, dolor, deposición de proteínas en el riñón y corazón, junto con las infecciones a repetición son las afecciones más importantes.

Se ha mencionado mucho el trasplante autólogo de células madre (ASCT) que produce tasas de respuesta superiores y supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia convencional en pacientes con mieloma múltiple (MM). De manera que los retos o desafíos que enfrenta esta enfermedad en materia de quimioterapia son grandes pero esperanzadores.

El presente trabajo reúne los requisitos para ser defendido ante un tribunal examinador, dado en la ciudad de Managua a los 17 días del mes de Febrero del 2021.

Msc. Lorena Ortega Valdés
Tutora. Docente de Hematología.
POLISAL UNAN Managua

INDICE

INTRODUCCIÓN	10
ANTECEDENTES	11
OBJETIVOS	12
DISEÑO METODOLÓGICO.....	13
DESARROLLO	14
1. Hematopoyesis.....	14
Ontogenia de linfocitos B.....	16
Células plasmáticas.....	20
Inmunoglobulinas (Ig).....	23
2. Gammapatías monoclonales	26
Etiología de gammapatía monoclonales.....	26
Clasificación y frecuencia de Gammapatías Monoclonales.....	27
3. Gammapatía monoclonal de significado incierto.	28
4. Mieloma múltiple (MM).....	33
Fisiopatología	33
Signos y síntomas	36
Diagnóstico.....	38
Tratamiento aplicado	42
5. Macroglobulinemia de Waldenström (MW).....	44
Fisiopatología	45
Signos y síntomas clínicos.....	48
Criterios diagnósticos	50
Tratamiento aplicado	54
CONCLUSIÓN.....	¡Error! Marcador no definido.
ABREVIATURAS.....	59
BIBLIOGRAFÍA	61
ANEXO.....	64

RESUMEN

Mediante la realización de esta investigación documental se pretende abordar el tema “Mieloma múltiple y otras discrasias plasmáticas”. Los objetivos específicos son explicar la fisiopatología de las alteraciones inmunológicas en las GMSI y gammapatías malignas como Mieloma múltiple y Macroglobulinemia de Waldenström, describir signos y síntomas clínicos, exponer los criterios diagnósticos utilizados e identificar los tratamientos administrados a pacientes.

Las gammapatías monoclonales se genera cuando las células plasmáticas neoplásicas producen un único tipo de Ig. Estas involucran a diversas patologías hematológicas que son clasificadas en pre malignas o benignas llamadas gammapatías monoclonales de significado incierto y malignas como Mieloma múltiple y Macroglobulinemia de Waldenström.

Ambas enfermedades son progresivas e incurables, la supervivencia ha mejorado recientemente gracias a los avances terapéuticos.

En MM los signos y síntomas más frecuentes incluyen lesiones líticas en los huesos que causan dolor y/o fracturas, infecciones recurrentes y síntomas CRAB. En MW generalmente no presentan signos y síntomas característicos, pero al progresar la enfermedad genera el síndrome de hiperviscosidad, hemorragias en piel y membranas mucosas, vértigo, entre otros.

Estas son determinadas por un pico monoclonal, el criterio diagnóstico para estas patologías, se basa en la determinación de niveles elevados inmunoglobulina comprometida en un análisis de sangre (que a veces está presente en orina y no en suero, pero rara vez está ausente), seguido de tres pruebas complementales: electroforesis de proteínas en suero, medición de inmunoglobulinas e inmunoelectroforesis.

El tratamiento en MM y MW a menudo incluye una combinación de quimioterapia, corticosteroides, y recientemente inhibidores del proteasoma, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales. Por último se considera el trasplante autólogo de células madre de sangre periférica.

INTRODUCCIÓN

Las discrasias plasmáticas o también llamados gammapatías monoclonales (GM) son un conjunto de enfermedades causadas por la proliferación clonal de células plasmáticas o células B maduras que secretan un mismo tipo de inmunoglobulina monoclonal llamada proteína M (excluyendo el mieloma no secretor). Dentro las gammapatía monoclonal se pueden diferenciar dos grupos:

- GM premalignas, que incluyen la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) en la cual se diferencian dos tipos principales: secretores IgM, que es principalmente linfático / linfoplasmocítico, y no IgM, que es principalmente de células plasmáticas y el mieloma quiescente/indolente (SMM)
- GM malignas como la plasmocitoma solitario, mieloma múltiple (MM), amiloidosis de la cadena ligera o macroglobulinemia de Waldenström (WM). Estas secretan proteína M, cadenas ligeras libres o solo de cadenas pesadas libres, un pequeño porcentaje de estos trastornos se presentan sin la producción de proteína monoclonal.

De estos el mieloma representa alrededor del 1% de los tumores malignos, el 10-15% de las neoplasias hematológicas y el 20% de las muertes por neoplasias hematológicas malignas (Mesa, Jaramillo, Diaz, & Gálvez, 2019)

La incidencia de GM en la población principalmente adulta es de aproximadamente nueve casos por 100.000/año, siendo esta tasa siete veces más elevada en pacientes mayores de 60 años, en el 69% son de alteración analíticas benignas que no requieren tratamiento sino solo un seguimiento clínico periódicamente (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

En el Mieloma su mortalidad depende del diagnóstico temprano además juega un papel importante en las distintas etapas del manejo clínico del paciente con GM, algunas de estas pruebas son la electroforesis de proteínas en suero, la inmunofijación, y actualmente la determinación de cadenas ligeras libres en suero.

ANTECEDENTES

Según un estudio del proyecto GLOBOCAN 2018 de la agencia internacional para la investigación en cáncer (IARC), detalla sobre todos los cánceres diagnosticados en Nicaragua en 2018, informo la incidencia de cánceres donde el MM es el 0.31%, y fallecidos por MM 0.48%, la prevalencia durante 5 años es de 49 (0.31%) / 15.766 pertenecientes a diversos cánceres. (The Global Cancer Observatory,OMS, 2018)

En Costa Rica la GM constituye una alteración inmunológica muy frecuente entre la población principalmente adulta, con una tasa de incidencia aproximada de nueve casos por 100.000/año, siendo esta tasa siete veces más elevada en pacientes en pacientes mayores de 60 años. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016)

En el caso de la WM que es poco común, en un estudio revela que la tasa de incidencia es de aproximadamente 6 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos. De 1,000 a 1,500 personas aproximadamente se diagnostican con WM cada año en los Estados Unidos. (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012)

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar sobre la patología de mieloma múltiple y otras discrasias plasmáticas.

Objetivos específicos:

- Explicar la fisiopatología de las alteraciones inmunológicas en las GMSI, Mieloma múltiple (MM) y Macrobulinemia de Waldenström (MW).
- Describir los signos y síntomas clínicos presentes en MM y MW.
- Exponer los criterios diagnósticos utilizados en diversas GMSI, MM y MW.
- Identificar los tratamientos administrados en pacientes con MM y MW.

DISEÑO METODOLÓGICO

- A. Tipo de estudio: Se realizó un estudio de tipo documental con el objetivo de obtener, seleccionar, comparar, organizar, interpretar y analizar información sobre el tema de estudio a partir de fuentes documentales como libros, documentos físicos y virtuales así como revistas y artículos científico.
- B. Área del estudio: El área de estudio es hematología, que se centra en las enfermedades de la sangre que afectan su producción y sus componentes. El tema abordado en el presente estudio es sobre mieloma múltiple y otras displasias plasmáticas que son inducidas por la proliferación de inmunoglobulinas clónales siendo estas un componente importante para el sistema inmunitario.
- C. Técnicas e instrumentos de recolección de información: La recolección de la información se realizó de una fuente secundaria, se obtuvieron de documentos investigativos sobre el tema de estudio, libros, revistas, artículos científicos, se elaboró un bosquejo para la estructura del desarrollo de la información y una entrevista a un especialista sobre el tema de interés.
- D. Procesamiento de la información: El procesamiento y el análisis de la información recolectada fueron procesados con el programa Microsoft Word 2010 para la redacción del texto y Microsoft Power Point 2010 para la presentación final del trabajo.
- E. Consideraciones éticas: En la elaboración de este estudio no se realizó ninguna técnica que implicara riesgos , intervención o modificación ya sea de carácter fisiológico o psicológicos que pudieran afectar directa o indirectamente a alguna persona, ni que pudiera violar los principios éticos en la investigación. En la realización de este estudio se utilizaron informaciones de documentos respetando la ética de la investigación en donde los datos obtenidos fueron procesados para un informe final.

DESARROLLO

1. Hematopoyesis

La hematopoyesis es el mecanismo responsable de la producción, crecimiento y diferenciación de las células hematológicas como eritrocitos, leucocitos y plaquetas en diferentes estadios de maduración; esto ocurre en la medula ósea (M.O). Este proceso nos permite la reposición constantes de las células y la respuesta acelerada a demandas fisiológicas ante situaciones de estrés entre ellas: infecciones, deficiencias nutricionales, neoplasias, entre otras.

En la etapa embrionaria la hematopoyesis se desarrolla en el saco vitelino, en etapa fetal es en hígado y bazo esta ira declinando a la producción central de la M.O y huesos planos (pelvis, esternón, costillas y vertebras) antes del nacimiento. El hígado y bazo mantendrán su capacidad para reactivarse ante una incapacidad productiva en M.O en hematopoyesis extramedular (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

El proceso para el desarrollo celular es estimulado por una microambiente específico que implica tres componentes aparte del hemopoyetico, está el estructural (microvasculatura), el humoral y el no estructural o celular, su acción se da por la relación anatómicas de estructuras celulares o no, secreción o inhibidores de células y por comunicación directa del estroma y células germinales. El microambiente es importante ya que se han descrito diversas patologías hematopoyéticas por defectos en este.

Existen factores inhibidores de células progenitoras que disminuyen los receptores de moléculas estimuladoras o al suprimir la proliferación de colonias, entre estos están Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento transformante- (TGF - β), proteína inflamatorias de macrófagos-1 (MIP-1 α) y los interferones (IFN), entre otros. Al igual que estos también participan los factores de crecimiento para mantenerse viables el retiro de estos induce a apoptosis que está regulado por factores tróficos tanto en neuronas como células hematopoyéticas (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

Precursores de células sanguíneas

Las células madres llamadas células pluripotentes, por sus características de replicación, proliferación y autorrenovación ya que al dividirse una célula hija mantiene la propiedad de célula madre y otras se diferencian en una línea celular. Las células madres también se pueden diferenciar en progenitor de las líneas celulares con capacidad de autorreplicación en este caso son las células germinativas mieloides y linfoides, llamadas células progenitor común mieloides y linfoides. De estas se derivan células que por estímulos locales se diferencian hacia células comprometidas, orientadas o monolíneas durante un segundo microambiente con factores o citoquinas que promuevan la línea celular determinada.

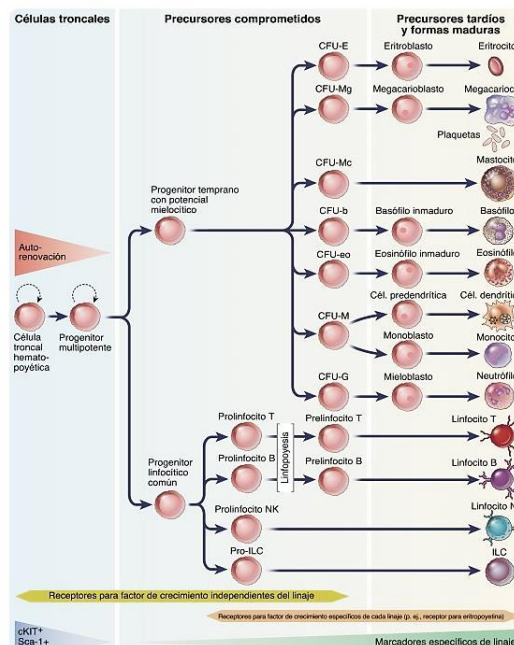


Figura 1. Hematopoyesis. Fuente: Elsevier Connect (2019). <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/hematopoyesis-claves-de-la-generacion-de-todas-las-celulas-sanguineas>

Del progenitor común mieloides están células comprometidas en líneas eritrocítica, megacariocítica, granulocítica y monocítica diferenciándose en eritrocitos, plaquetas, células granulocíticas (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) y monocitos maduros. El progenitor común linfocítico tendrá células comprometidas en linfocitos T, B y ILC.

Proliferación y maduración

Para la diferenciación celular implica varios cambios en fenotipo, celular y funcional, sujetas a un complejo de señales intra o intercelular, también relacionado al relación estructural entre el medio ambiente (estroma) y tejido hematopoyético.

Estos estímulos para el crecimiento y desarrollo de varias colonias leucocíticas o eritroides de células medulares son llamados factores estimulantes de colonia, compuestos por citocinas producidas por células estromales y macrófagos en M.O, también la producen Linfocitos T

estimulados por antígeno y macrófagos activados por citocinas o microbios (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2018)

La diferenciación-maduración de células sanguíneas que surgen de la M.O no es completa: los monocitos la terminan en bazo, ganglios o en el tejido conectivo para convertirse en macrófagos, células gigantes, circulantes y epitelioides. Las plaquetas en el bazo. Los eritrocitos emergen como reticulocitos para madurar en el bazo. Los linfocitos T se diferencian en el timo, los linfocitos B al igual que los T requieren una fase antígeno-dependiente antes de su maduración final (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

En la M.O además de las células madres y progenitoras contiene numerosas células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga, estas se generan en los órganos linfáticos periféricos como consecuencia del estímulo de los linfocitos B por antígenos y linfocitos T cooperadores y después migran a la M.O, al igual que linfocitos T de memoria que reside en la M.O.

Ontogenia de linfocitos B

Las células B maduran en la médula ósea, participan en la respuesta inmune humoral, son un componente esencial del sistema inmune adaptativo, está compuesto en un 20% de los linfocitos, el resto lo constituye el linfocito T. Se convierten en células plasmáticas, las células plasmáticas producen y segregan anticuerpos tras la exposición a los antígenos, presentan antígenos a los linfocitos T.

Las células B durante su desarrollo tienen diversos estadios cada uno por diferentes marcadores de superficie celular y un patrón específico de expresión del gen de la Ig. A continuación se describen los principales estadios (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2018) :

Estadio pre-B (prolinfocito B) : la mitad de estas células comienzan a producir reordenamiento de locus de Ig H al menos en un cromosoma, ocurre la recombinación V-DJ, que dará lugar a una cadena pesada funcional, la enzima TdT que cataliza la adición sin plantilla de los nucleótidos N

de la unión es más expresado en este estadio. Se pueden distinguir con expresión de moléculas de superficie como CD19 y CD10.

Solamente las células que realizan reordenamientos productivos sobreviven y se diferencian más.

Pre estadio, pre-B (prelinfocito): logra expresar la IgH en la superficie celular que se asociada con la cadena ligera subrogada (proteínas llamadas sustituto de cadenas ligeras, con similar estructura a ellas pero sin variantes definidas) y las proteínas traductora de señal Ig α/β , formando un pre-BCR (receptor del pre linfocito B) responsable de la mayor expansión proliferativa de los Linfocitos B en M.O.

En pre-BCR activa numerosas moléculas de señales para continuar con éxito el punto de control en la maduración de linfocito B entre ellos tirosina cinasa de Bruton (Btk) que media la supervivencia, proliferación y maduración de la célula. Produce la proteína μ citoplasmático que envía señales para inhibir el reordenamiento del locus IgH que limita su accesibilidad a la V(D)J-recombinasa, para que el clon de Linf.B sea productiva. A parte, se comienza a estimular el reordenamiento del gen Ig L (cadenas ligeras).

Estadio B temprana (linfocitos B inmaduros): se lleva a cabo el reordenamiento V-J de la cadena ligera, lo que promueve la producción de un BCR funcional completo con una especificidad única y expresada en forma de IgM en la superficie de las células B inmaduras.

La producción de la proteína κ impide el reordenamiento de cadena λ , por lo tanto cadena λ ocurre solo si el reordenamiento de κ no fue productivo o si se elimina la cadena κ reordenada autorreactiva. Como resultado un clon de linfocito B puede expresar solo uno de los dos tipos de Ig L. Si el linfocito B no posee ninguna de las Ig L esta no recibe señales de supervivencia que genera normalmente BCR y muere.

Los linfocitos inmaduros no proliferan ni se diferencian en respuesta a los antígenos. Si reconocen antígeno en la M.O con avidez elevada y los linfocitos tienen receptores para antígenos propios multivalentes, estas células podrán editar el receptor o morir. Será una

selección negativa de linfocitos autoreactivos. Los que no son fuertemente autoreactivos abandonan la M.O y completan su maduración en el bazo antes de migrar a otros órganos periféricos. (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2018).

Después de producirse en la médula ósea, las células B inmaduras migran al bazo, donde seguirán con el proceso de diferenciación hacia los estados de célula B de transición, conocidos como T1 y T2, antes de diferenciarse en células B maduras foliculares de larga vida (FO) o células B de la zona marginal (MZ) (Roghianian.A & Newman, s.f).

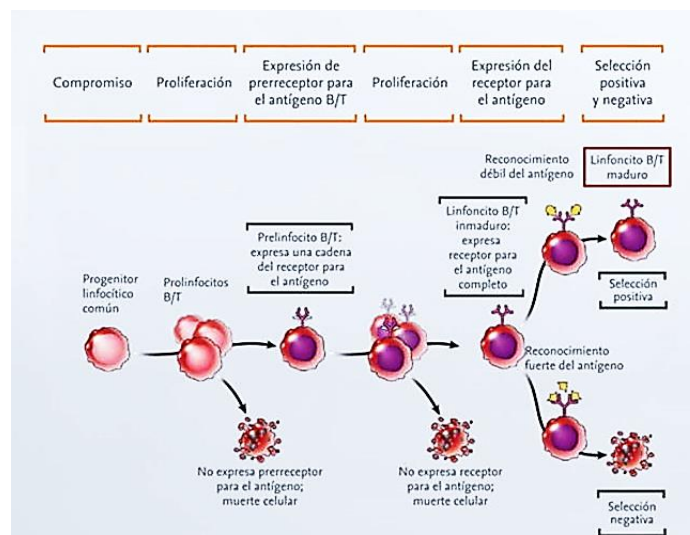


Figura 2. Fases de maduración de los linfocitos B/T. fuente: Elsevier connect (2017). <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/fases-de-maduracion-de-los-linfocitos-claves-para-generar-nuestras-defensas>

Maduración y diferenciación de células B

Los linfocitos B después de la M.O pasan rápidamente a través de dos estadios de transición y pueden comprometerse en el desarrollo hacia los linfocitos B de Zona marginal (ZM) o hacia los linfocitos B Foliculares (FO). (Abbas, Linchtman, & Pillai, 2015).

Las células B inmaduras que ingresan al torrente sanguíneo y migran al bazo llamadas células B de transición de tipo 1 (T1). Tienen tanto IgM como IgG (BCR) expresadas en su superficie. En el bazo, las células B, las células T y las células dendríticas foliculares forman lo que se conoce

como folículo primario o pulpa blanca. Las células B T1 son extrafolicular en el área de pulpa roja del bazo, donde están expuestas a más células propias y proteínas circulantes y, si responden con fuerza, indicaría autorreactividad en células T3 B (subgrupo de células B anérgicas que han sido apartadas durante el desarrollo).

Luego migran al folículo convirtiéndose en células B T2 donde responderán al antígeno y se convertirán en células B foliculares naturales ya completamente maduras.

Las células B foliculares circularán en todos los tejidos linfoides expuestos a antígenos. Al haber antígenos que estimulan una respuesta, entonces migrarán al borde de las zonas de células T, estas expresan CD40 ligando que interacciona con CD40 expresado en las células B provocando una adhesión estable, las células B presenta el antígeno a las células T para producir citocinas que permiten la proliferación y conmutación de isotipo en las células B productora de anticuerpos, además de generar un centro germinal (donde las células B proliferan rápidamente y llevan a cabo hipermutación somática en los dominios variables del BCR por la enzima deaminasa de citidina inducida por activación –AID) que libera células plasmáticas y células de memoria de alta afinidad.

Las células plasmáticas que se encuentran en el bazo o ganglio linfático serán de corto plazo y las que migran a la M.O son de larga vida que pueden persistir durante períodos prolongados (quizás décadas) y secretar anticuerpos al torrente sanguíneo.

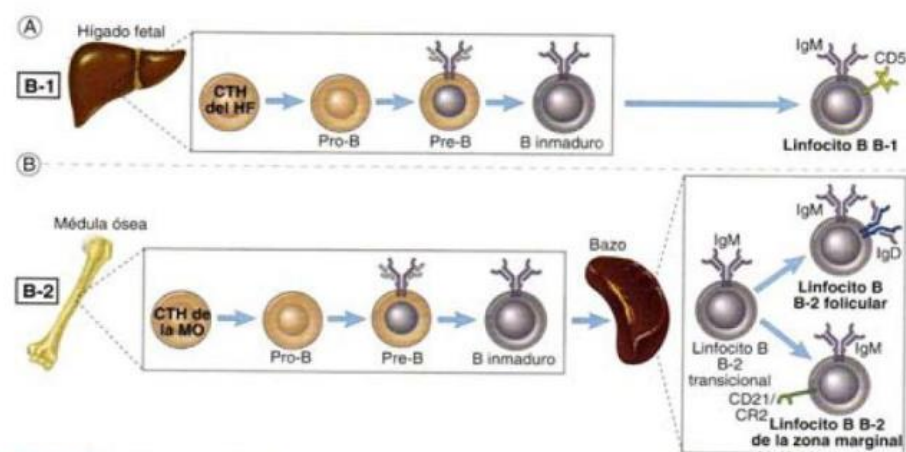


Figura 3. Los linfocitos B derivadas del hígado fetal diferencia al linaje B-1. En la M.O después de su nacimiento son linaje B-2 estos serán foliculares recirculantes y de zona marginal residen principalmente en el bazo. Fuente: Lay, M (sf) https://kipdf.com/desarrollo-de-los-linfocitos-y-reorganizacion-y-expresion-de-los-genes-de-los-re_5aacfa51723dd84650f8e1c.html

Células plasmáticas

Esta célula se genera después de una exposición antigénica de los linfocitos B, que estimula su diferenciación hacia la célula plasmática, dada cuando los linfocitos B reconocen al antígeno en forma soluble por medio de las Ig de membranas, que forman parte del receptor de las células B, conocido como BCR. En cada linfocito B hay entre 50.000 y 100.000 moléculas de Ig de membrana (clases M y D) sintetizadas por el mismo con igual especificidad antigénica.

Las células plasmáticas se generan una vez que las células B se activan e inician el proceso de diferenciación, estos factores de transcripción de células B y sus genes diana se regulan rápidamente a la baja, transfiriendo el control a un pequeño grupo de factores de transcripción asociados en las células plasmáticas, Blimp - 1 (codificado por Prdm1), IRF4 y XBP1, cuya expresión es excepcionalmente elevada. (Tellier & Nutt, 2019)

Se sabe que los factores de transcripción esenciales para la diferenciación de células B maduras en células plasmáticas son los factores transcripcionales IRF4, XBP-1y Blimp-1(receptor transfusional) los dos últimos se consideran reguladores clave de la diferenciación con Blimp-1 trabajando corriente arriba de XBP-1.

En la diferenciación también tiene un vínculo con la activación de la vía de señalización de la respuesta de proteína desplegada (UPR) que ayuda en la capacidad celular de adaptarse continuamente a un medio en constante cambio; aunque la función de la UPR sigue bajo investigación se cree que juega un papel importante en monitorear la concertación de inmunoglobulinas y modular y / o suprimir la secreción de inmunoglobulinas (Hunter & Poonam, 2020)

Durante la síntesis de anticuerpos también es estimulada por mediadores proinflamatorios: IL-1, IL-6 y TNF α .

Estadios de maduración y sus características morfológicas (Rincon, Jaramillo, & Llanos, 2017)

- 1- Plasmoblasto (15-25 μm): núcleo redondo a oval excéntrico, cromatina reticulada, 2-4 nucléolos, citoplasma entre moderado e intensamente basófilo sin gránulos.
- 2- Proplasmacito (15-25 μm): cambia en cromatina moderadamente burda, 1-2 nucléolos, citoplasma azul con zona perinuclear más clara. Basofilia brillante (tiende a parecerse a normoblasto basófilo aunque generalmente este es más oscura)
- 3- Plasmocito (10-20 μm): cromatina burda y en acúmulo, sin nucléolos y citoplasma azul con una zona perinuclear más clara.

Las célula plasmática madura (15-30 μm): citoplasma abundante, basófilo con azul profundo, retículo endoplasmático con gran extensión (permite sintetizar gran cantidad de Ig.), zona perinuclear decolorada (aparato de goldi) a veces con vacuolas (Cuerpos de Gall), cromatina densa condensada núcleo pequeño en relación con citoplasma.

Los plasmablastos son las células efectoras de producción rápida y de corta duración de la respuesta temprana de anticuerpos, mientras que las células plasmáticas son los mediadores de larga duración de la inmunidad humoral duradera. (Tellier & Nutt, 2019).

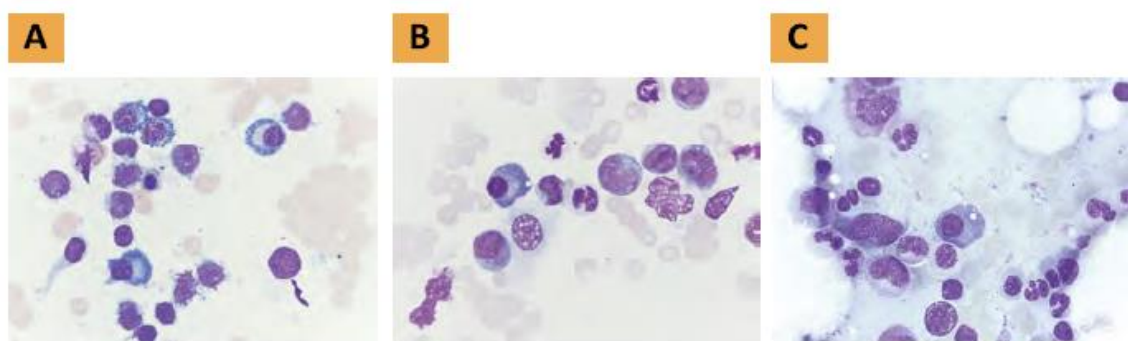


Figura 4. M.O tinción Wright. A plasmocito maduro con espacio citoplasmático (aparato de Golgi). B proplasmocito con nucléolos, abundante citoplasma y cromatina con maduración intermedia. C. plasmocito maduro gran tamaño, con fragmentación en cromatina, vacuolas, bordes irregulares Fuente: (Rincon, Jaramillo, & Llanos, 2017). *Morfología e inmunofenotipo de células plasmáticas en MM.*

Existen 2 tipos de células plasmáticas

Las células plasmáticas de vida corta que se generan en respuesta independientes de T y pronto durante respuestas dependientes de T en zona extrafolicular, se encuentran en órganos linfáticos secundarios y tejido extra linfático periférico.

En cambio, las de vida larga se generan en respuesta del centro germinal dependientes de T frente a antígeno proteínico, con señales del receptor de linfocito B para el antígeno y la IL-21 cooperan para formar plasmoblastos que al estar en centros germinales van hacia M.O donde se terminan de diferenciar y se mantiene por citocinas de familia BAFF uniéndose a un receptor de membrana BCMA permitiendo una vida larga y producción constante de Ig. (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2018).

Se estima que una sola célula plasmática puede secretar de cientos a miles de moléculas de anticuerpos por segundo, una medida notable del poder de la respuesta inmune para combatir patógenos. Las células plasmáticas, como fábricas de anticuerpos, son importantes contribuyentes a la inmunidad humoral.

Histoquímica y citoquímica: Todas las células plasmáticas normales o malignas, se distinguen por su expresión de CD38 esta cataliza la síntesis e hidrólisis de ADP-ribosa cíclica, mantiene los niveles de calcio intracelular. Y la CD138 o sindecán-1, permite que la célula se una a las proteínas de la matriz extracelular, investigaciones recientes han descubierto que, también actúa como correceptor del factor de crecimiento epitelial (EGF), particularmente en el contexto del mieloma múltiple. (Hunter & Poonam, 2020).

Las células plasmáticas malignas tiene perdida de expresión de CD19 junto con la posible expresión aberrante de CD56, un marcador de células asesinas naturales (NK) en esta última no todas las células de mieloma la expresan.

Un marcador adicional en estas células plasmáticas es CD79a esta ayuda en la transducción de la señal del antígeno de linfocitos B y en el desarrollo y estabilización general de estos. Aunque CD79a está también presente en los linfocitos B precursores, se ha observado su pérdida aberrante de expresión en ciertas muestras de neoplasias de células plasmáticas.

Inmunoglobulinas (Ig)

Los anticuerpos o Ig. son un componente esencial de nuestro sistema inmunológico, que sustenta la eficacia tanto de la respuesta inmunitaria primaria a los patógenos microbianos como de la inmunidad protectora y de larga duración contra la nueva exposición (Tellier & Nutt, 2019).

Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG presentan en su superficie moléculas de inmunoglobulina de los isotipos de cadenas pesadas M y G que tienen idénticos idiotipos (regiones variables).

Las Inmunoglobulinas son un grupo de proteínas producidas por células plasmáticas y linfocitos B para unirse al antígeno. Se divide en 5 subclase o isotipos IgG (abarca 80% de Ig en suero normal), IgA, IgM, IgD e IgE. Primeramente en respuesta al antígeno en IgM, seguido de IgG por tiempo prolongado. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

La principal función de las inmunoglobulinas en sistema inmunológico es la defensa del cuerpo contra organismos extraños, al circular por todo el cuerpo hasta que encuentran el antígeno y se adhieren al mismo. Una vez adheridas, pueden obligar a otras partes del sistema inmunológico a destruir las células que contienen el antígeno.

Los anticuerpos ejercen funciones efectoras de tres formas principales: neutralizan sus objetivos (por ejemplo, se unen a un virus y evitan que entre en una célula), activan macrófagos y otras células inmunes al unirse a receptores Fc (FcR) que reconocen las regiones constantes de clases de anticuerpos específicos, o activan la vía clásica del sistema del complemento al vinculante a C1q (Hoffman, Lakkis, & Chalasani, 2016).

El mecanismo efector que domina está determinado por el isotipo de la cadena pesada y las afinidades de unión del FcR activador e inhibidor en las células inmunes.

Estructura

Las Ig contiene moléculas que forman los determinantes antigénicos (isotipos de la cadena pesada), así se distinguen las principales clases de anticuerpos de una determinada especie y son iguales en todos los individuos normales. Los idiotipos están constituidos por la estructura

exclusiva de la porción de la molécula que se une al antígeno. Son elaboradas por un determinado clon de células productoras de anticuerpos. Mientras que los alotipos tiene alelos que codifican la región constante de un anticuerpo variando su estructura entre cada individuo. Existen cinco isotipos de cadenas pesadas (M, G, A, D, E) y dos isotipos de cadenas ligeras (κ , λ).

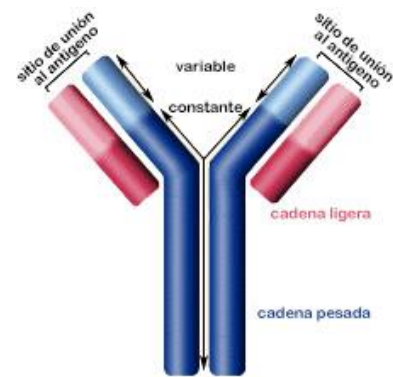


Figura 5. Estructura de Ig. Fuente: <https://testintoleranciaalimentaria.net/inmunoglobulinas/>

- Fab (fracción de unión al antígeno): determinan la especificidad del anticuerpo, compuesto por un dominio variable de cada cadena pesada y ligera, contienen las regiones determinantes de complementariedad (CDR) con la mayoría de las variaciones de secuencia.
- FC (fracción cristalizante): es la zona de unión al receptor de moléculas del sist. Inmune para poder eliminar el material extraño. Compuesto por dominios constantes CH2 y CH3 de la cadena pesada, que media las funciones efectoras mediante la unión a los receptores Fc (FcR) en las células y al complemento (C1q). (Fauci, Hauser, & Loscalzo, 2019)
- Región constantes: variabilidad limitada en la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo, por lo que no varía mucho entre anticuerpos de la misma clase y subclase (constituyen el isotipo y el alotipo). Es el fragmento que se une a receptores superficiales de la célula (receptores de Fc) en la circulación de leucocitos, macrófagos, y de las células de asesino naturales
- Región variable: tiene gran variabilidad de secuencias de aminoácidos por lo tanto es diferente entre los anticuerpos (constituyen el idiotipo). Es responsable de la especificidad antigénica de un anticuerpo, constituye el sitio de unión con el antígeno.
- Cadenas H: contienen tres (para IgG e IgA) o cuatro (para IgM e IgE) dominios constantes denominados CH1, CH2, CH3 y CH4. Las cadenas pesadas se forman por unión de segmentos génicos V_H D y J, cada una de unos 50.000 Da.
- Cadenas L: las cadenas L. κ circula en monómero (aprox. 25 kDa) λ lo hace como dímero (50 kDa) las cadenas ligeras por la unión de segmentos V_L y J. cada una de unos 25.000 Da.

Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por puentes disulfuro en Fab y fc incluye también la papaina; están alineadas para que sus regiones estén adheridas. También las dos cadenas H están unidas entre sí por puentes disulfuro.

Durante la síntesis separada de cadenas L y H, la cadena L parece liberarse de su polisoma formando un comportamiento intracelular. Luego se une a la cadena H, unidas al ribosoma creando un dímero (L-H) . Subsecuentemente las dos moléculas formas una sola molécula de Ig (L_2-H_2). Así se producen en cel. Plasmáticas y linfoides. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

La mayor parte de las cadenas ligeras del organismo se encuentran asociadas con cadenas pesadas para dar lugar a los anticuerpos. No obstante, existe una pequeña fracción, formada por cadenas de tipo κ y λ en proporción constante, que circula libre en condiciones fisiológicas.

Características generales de las clases de inmunoglobulinas. Las diferentes secuencias de aminoácidos de la región de cadena constante pesada (H) caracterizan diferentes clases de anticuerpos o isotipos (Abbas, Linchtman, & Pillai, 2015) :

- IgG es monomérica, es la principal Ig. En el suero y tejidos no mucosos, inactiva a patógenos directamente por medio de moléculas activadoras como el complemento y receptores Fc.
- IgA comúnmente es monomérica en el plasma, pero al estar en secreciones seromucosas donde actúa en defensas de las superficies externas del cuerpo es un dímero unido a componente secretor.
- IgM molécula pentamérica, pocas veces su forma es hexamérica. fundamentalmente es intravasculares aglutinador bacteriano (por su valencia elevada) también mediador de citólisis dependiente del complemento.
- IgD se encuentra en linfocitos y actúa junto a IgM como receptor antigénico en linfocitos B

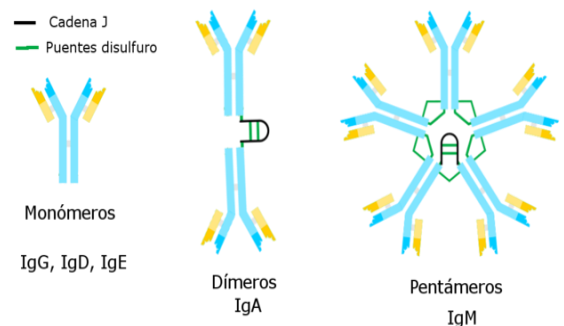


Figura 6. Características estructurales de Ig. Fuente: Jara, M. (2019) <https://inmunoglobulinauniversidadelbosque.blogspot.com/2019/02>

vírgenes.

- IgE fijado en mastocitos donde al desgranularlos libera mediadores inflamatorios y recluta a agentes antimicrobianos. Es importante en infecciones parasitarias y determina síntomas de alergia atópica.

En las IgG, IgA se encuentra subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 y IgA, IgA2.

2. Gammapatías monoclonales

Etiología de gammapatía monoclonales

Al termino discrasias de células plasmáticas también se les conoce como, gammapatías monoclonales, mielomatosis, inmunoglobulinopatias, gammapatías y disproteinemias.

El concepto de monoclonal frente a gammapatías policlonales, fue planteado en 1960 por Jan Waldenström, quien describió los pacientes con una banda estrecha de hipergammaglobulinemia en la electroforesis que tiene una proteína M monoclonal predispuestos a tener mieloma múltiple (MM) o macroglobulinemia, mientras que otros no tenían evidencia de malignidad. Waldenström consideró que estos pacientes tenían "hipergammaglobulinemia esencial" o una "proteína monoclonal benigna".

Sobre la base de la observación de que algunos individuos sanos con estas anomalías proteicas resultaron tener un riesgo excesivo de desarrollar MM, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis de cadena ligera o trastornos relacionados, Robert Kyle acuñó el término "gammapatía monoclonal de significado indeterminado" (GMSI) en 1978. Esta patología actualmente es determinada al cumplir los criterios de diagnóstico proporcionados por el Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma (IMWG) (Landgren, 2010).

La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) es un trastorno proliferativo de células plasmáticas premaligno que es caracterizada por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal y se asocia con un riesgo promedio de por vida del 1% anual de desarrollar neoplasias linfoproliferativas.

Las neoplasias de células plasmáticas aparecen cuando una célula de la línea B de los linfocitos, proliferan para formar una población de células similares. Esta población es monoclonal, derivada de una célula simple, esta produce una inmunoglobulina homogénea compuesta de una única clase de cadenas (G, A, M, D, E) o fragmentos de estos componentes. (Richmond & Fonseca, 2016).

Se ha reportado que la prevalencia de GMSI es más alta en hombres que en mujeres, sin embargo, para ambos sexos la probabilidad de desarrollarla aumenta con la edad. (Mesa, Jaramillo, Diaz, & & Gálvez, 2019)

Clasificación y frecuencia de Gammopatías Monoclonales según Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016:

GMSI con frecuencia de 60-70%

- GM idiopáticas (significado incierto)
- GM secundaria: procesos autoinmunes, trasplante, infecciones crónicas y tumores metastásicos.

GM Maligna

- Mieloma múltiple, frecuencia de 12-20%.
- Macroglobulinemia de Waldenström en 1-3%.
- Amiloidosis primaria en 2%.
- Enfermedad de cadena pesada en rara ocasiones.
- Otros síndromes linfoproliferativos crónicos(entre ellos Linfoma No Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica), con frecuencia de 5-10%

Las dos entidades clínicas sintomáticas más importantes asociadas a trastornos de células B son el MM y MW, en estos casos la GM son clínicamente sintomática por la proliferación celular o efectos patológicos en algunos órganos diana. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

Es importante destacar que el control eficiente del clon de células B subyacente generalmente da como resultado una mejora de los órganos. Actualmente, se basa principalmente en la quimioterapia y otros agentes anti-células B / células plasmáticas, que deben apuntar a producir rápidamente la mejor respuesta hematológica.

3. Gammapatía monoclonal de significado incierto.

Fisiopatología de las alteraciones inmunológicas en las GMSI

Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG con idiotipos idénticos (regiones variables). En condiciones normales, las células plasmáticas secretoras de anticuerpos estimulados por la exposición al antígeno donde la inmunoglobulina de superficie tendrá especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. Por ello, las manifestaciones clínicas de todos los trastornos de las células plasmáticas están relacionadas con la expansión de las células neoplásicas, con la secreción de productos celulares y, hasta cierto punto también dependerá de la respuesta del hospedador al tumor (Fauci, Hauser, & Loscalzo, 2019).

La gammapatía monoclonal es una afección común en los ancianos. Es el resultado de un clon de células B secretoras pequeñas y / o inactivas, es por lo general asintomático, pero por su predisposición maligna es conveniente un monitoreo regular, lo que define una gammapatía monoclonal de significado desconocido o incierto (GMSI).

La gammapatía monoclonal constituye a un conjunto de trastornos diversos asociados a una proliferación de células B maduras, al producir una clona de linfocitos B que producen Ig idénticas entre sí, esta se caracteriza (excepto Mieloma no secretor) por la secreción de Ig (intactas o fragmentadas) que serán homogéneas, evidenciada en prueba inmunoquímicas y electroforéticas nombrado componente monoclonal o componente M. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

Dichas pruebas formaran una banda estrecha con un pico alto correspondiente al componente M, posteriormente con la inmunolectroforesis se definirá si es dada por cadena ligeras o pesadas.

La gammapatía monoclonal se define por “la presencia en suero y / o orina de una inmunoglobulina monoclonal producida por un clon anormal de células B. El clon generalmente consiste en células plasmáticas cuando la inmunoglobulina monoclonal

(MIg) es inmunoglobulina G (IgG), IgA, IgD o cadena ligera (LC) solamente y linfoplasmocítica cuando produce una IgM. Puede permanecer inactivo durante un período prolongado, lo que define la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)”. (Fernand, y otros, 2018).

Basado en lo anterior, la GMSI linfoide (o linfoplasmocitoide) y la GMSI de células plasmáticas tienen diferencias tanto en los datos clínicos como en las pruebas de laboratorio. Aproximadamente del 15 al 20% de los tumores GMSI secretan IgM y, en su mayoría tienen un fenotipo linfoide o linfoplasmocitoide; mientras que los tumores GMSI que son No IgM, sino Ig con una frecuencia de mayor a menor IgG > IgA > Ig de cadena ligera solamente > IgD > IgE estas tienen un fenotipo de células plasmáticas (Landgren, 2010).

Los estudios de inmunofijación de proteína monoclonal indican que aproximadamente el 70% de los casos de GMSI son IgG, el 15% son IgM, el 12% son IgA y el 3% son biclonales (Hunter & Poonam, 2020). Dependiendo del tipo de inmunoglobulina, la GMSI a menudo se clasifica en dos tipos principales con distinta progresión clínica potencial. Los pacientes con GMSI IgM pueden progresar a linfoma linfoplasmocítico o MW. Por el contrario, la progresión de los casos de GMSI no IgM se manifiesta como mieloma latente o mieloma múltiple.

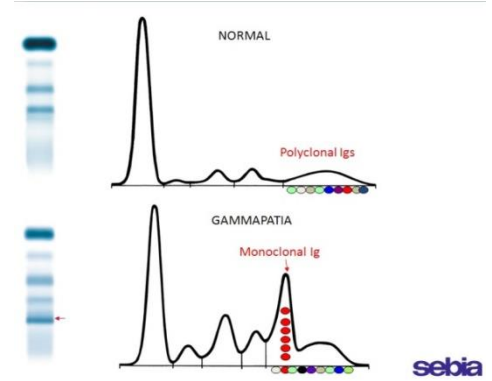


Figura 7. Pico Monoclonal IgG kappa, Fuente: Aranda, A (2014) <https://es.slideshare.net/arielaranda2/clase-9-41901008>

La expansión clonal incontrolada que causa daño en los órganos diana define el trastorno linfoproliferativo sintomático maligno, generalmente Mieloma o Macrobulinemia de Waldenström. (Ferland, y otros, 2018).

La Gammapatía monoclonal de importancia renal (MGRS) representan un grupo de enfermedades renales causadas por la deposición o interferencia funcional indirecta de la Ig, secretada por un clon maligno de células plasmáticas.

Los pacientes con MGRS no cumplen con los criterios para MM, pero generalmente se asocia a su estadio pre-maligno GMSI ya que esta no solo se limita a una transformación neoplásica, la síntesis y la secreción de proteínas monoclonales podrían ser causa de otros procesos patológicos que se desarrollan y tienen diferentes efectos a nivel sistémico, lo que se relaciona con la secreción de grandes cantidades de proteína M que se precipita de forma masiva y se considera como una de las principales causas del compromiso renal asociado a esta enfermedad. (Mesa, Jaramillo, Diaz, & Gálvez, 2019).

Estudios han comprobado que una supervivencia en pacientes con GMSI es significativamente reducida especialmente en ancianos, mecanismos subyacentes pueden estar relacionados causalmente con la gammapatía, pero también pueden explicarse por una enfermedad subyacente que condujo a la detección de la enfermedad hematológica. (Kristinsson, y otros, 2009).

Entonces, el riesgo de fallecer puede ser por la enfermedad subyacente en la cual, en estudios de dicha patología llegó a detectar la GMSI, al igual que puede ser causada por la misma gammapatía. Por ejemplo, infecciones bacterianas y enfermedades cardíacas, hepáticas y renales.

Sintomatología en GMSI

En la GMSI es una enfermedad benigna mayormente asintomática. Sin embargo, ahora se reconoce que puede ocurrir daño orgánico como resultado de la gammapatía monoclonal sin necesidad de Mieloma o linfoma. Una de las más reconocidas es la nefropatía secundaria a GMSI. Otras afecciones bien reconocidas incluyen neuropatías, oculopatías y dermopatías. (Glavey & Leung, 2016).

En la GMSI la proteína monoclonal en la sangre a menudo se encuentra por accidente cuando se realizan otros análisis de sangre de rutina.

Las manifestaciones asociadas con gammopatías monoclonales pueden resultar de varios mecanismos, a veces entrelazados:

1. Expansión de células malignas clonales y por lo tanto desplazamiento de las células manifestándose como neutropenia, plaquetopenia y anemia.
2. Secreción de una gran cantidad de Ig monoclonal, que puede causar manifestaciones relacionadas con la masa tumoral, que incluyen hiperviscosidad y nefropatía por cilindros de cadenas ligeras.
3. Alteraciones secundarias del sistema inmunológico del huésped que causan deficiencia inmunológica y manifestaciones autoinmunes.
4. Actividades patogénicas del MIg u otros mediadores liberados por el clon.

“En las manifestaciones clínicas en Macrobulinemia Waldenström es similar a la del Mieloma, excepto que la organomegalia es común en la Macrobulinemia Waldenström y la enfermedad ósea lítica y enfermedad renal son comunes en Mieloma multiple”. (Seiter & Besa, 2020).

Crterios diagnósticos de GMSI

En el diagnóstico de GMSI, la proteína M se detecta inesperadamente en la electroforesis de proteínas, presentando un porcentaje de inmunoglobulinas (Ig) de aproximadamente 60% IgG, 15% IgA, 1% IgD, 1% IgE y 3% Cadenas ligeras. Alrededor del 20% de MGSI no IgM presentan solo una cadena ligera de inmunoglobulina, que puede detectarse con el ensayo de cadena ligera libre. (Mesa, Jaramillo, Diaz, & Gálvez, 2019).

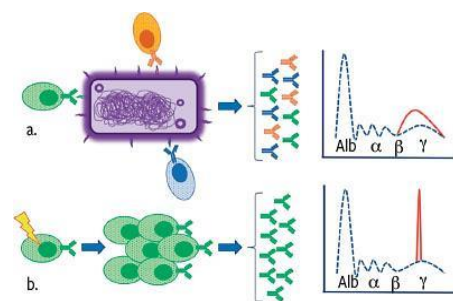


Figura 8. a producción policlonal, electroforesis normal. b. producción monoclonal, pico anormal en la fracción gamma en electroforesis. Fuente: *Rev Med Suiza* 2019; 15. 1022 – 1026.

Clasificación de GMSI y sus criterios de diagnóstico según Arriola, y otros, 2019.

GMSI no IgM: su riesgo de progresión de 0.5-1% anual a un MM, amiloidosis, leucemia de células plasmáticas, y otros trastornos de células plasmáticas. Definida por los siguientes criterios:

- ▶ Componente monoclonal (no IgM) < 3g/dl
- ▶ Infiltración plasmocitaria en MO < 10%
- ▶ Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas

GMSI IgM: riesgo de progresión anual 1-1.5% a MW, Linfoma no Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica u otro trastorno proliferativo maligno.

- ▶ Componente monoclonal IgM < 3g/dl
- ▶ Infiltración plasmocitaria en MO < 10%
- ▶ Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia u otro daño de órgano blanco atribuibles a síndrome linfoproliferativo subyacente

GMSI CLL: riesgo de progresión 0.3% anual, que con lleva a MM de CL, Amiloidosis, etc.

- ▶ Relación anormal de las CLL k/λ
- ▶ Aumento de la concentración de la CL involucrada
- ▶ Ausencia de expresión de C.pesada por inmunofijación

Estos son criterios de diagnóstico de IMWG (2014) para GMSI permiten diferenciar de patologías malignas. (Observar tabla 3.1)

4. Mieloma múltiple (MM)

Fisiopatología de MM

La causa del mieloma múltiple aún no está clara. Sin embargo, los científicos han avanzado en comprender la forma en que los daños genéticos pueden hacer que las células plasmáticas se vuelvan cancerosas. (Sociedad Americana Contra El Cancer, 2018) .

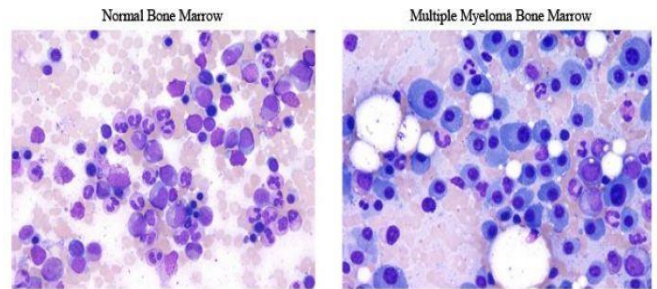


Figura 9. Medula ósea con células plasmáticas normal/anormal por mieloma múltiple. Fuente: Boyles, S (2016) <https://www.bioscience.com.pk/topics/immunology/item/202-how-do-you-die-from-multiple-myeloma>

Algunos estudios encuentran que las anomalías de algunos oncogenes pueden atribuir a esta patología:

- ▶ gen *MYC*: ocurren en las primeras fases del desarrollo de los tumores de células plasmáticas.
- ▶ genes *RAS*: ocurren con más frecuencia en células del mieloma en la médula ósea después del tratamiento
- ▶ gen supresor del tumor *p53*: están asociados con la propagación de la enfermedad hacia otros órganos.
- ▶ Anomalías en sus cromosomas como la deleción en la región 17p (P53), la translocación de los cromosomas t (4;14) y t (14;16) estos presentes en pacientes de alto riesgo, en riesgo menor son t (11;14) y t (6;14). (Observar tabla 4.1).

Las células dendríticas liberan una hormona IL-6, la cual están encargadas en estimular el crecimiento de las células plasmáticas. Una producción excesiva de IL-6 también es un factor importante en la formación de tumores de células plasmáticas.

Las células plasmáticas malignas han demostrado tener un amplio espectro de eventos sintéticos. Estas tienen tres patrones básicos de síntesis de Inmunoglobulinas. Según Senz, Valverde, & Rodríguez, 2016.

- 1° Únicamente hay producción de cadena L.
- 2° Síntesis balanceada (cadenas L y H producidas en igual cantidad)
- 3° Síntesis desbalanceada (se producen y secretan Ig intactas y cadenas L en exceso).

La fisiopatología se vincula a la activación generalizada del osteoclasto (OC) y a alteraciones de la actividad de los osteoblastos (OB) con el consiguiente desorden de la remodelación ósea.

En la M.O interactúan las célula tumoral y su microambiente proporcionando un medio seguro para la propagación del tumor mediante la participación de las células estromales, endoteliales, inmunes y óseas, también componentes de la matriz extracelular, osteopontina y fibronectina. También hay participación de citoquinas principalmente IL-6, el RANKL (ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa/ beta), la osteoprotegerina (OPG), el factor activador de células B (BAFF) y el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) entre otras (Verri, 2014).

La proliferación de las células plasmáticas es responsable de la aparición de dolor óseo y de las manifestaciones líticas, estas células se adhieren a las células del estroma de la M.O y secretan IL-6. Las células de mieloma secretan TGF- β (factor de crecimiento transformante involucrado en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular) en este caso induce el crecimiento ya que incrementa la producción de IL-6 y de VEGF así como RANKL que activa a los OC y DKK-1 que desactiva los OB. (Rojas, Anaya, & Aristizabal, 2010).

El RANK, OPG (osteopontina) y la proteína inflamatoria del macrófago-1 participan en la activación y diferenciación osteoclástica, mientras que proteínas como la DKK1 inhiben la formación osteoblástica. El factor derivado del mieloma llamado dickof 1 (DKK1), que es un inhibidor de la vía de señalización de osteoblastos que se encuentra altamente expresado en la médula de pacientes con lesiones osteolíticas.

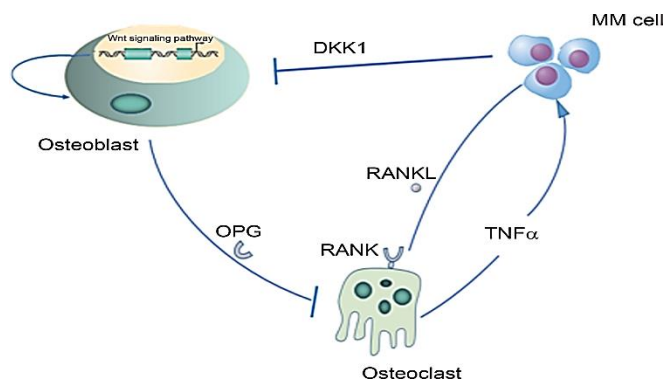


Figura 10. 1. La vía de señalización Wnt estimula el crecimiento, la diferenciación y la actividad de los osteoblastos. 2. DKK1 inhibe la fosforilación de beta-catenina para prevenir su degradación, de esta forma inhibir la vía de señalización de OB. 3. La relación OPG / RANKL está relacionada negativamente con el número de OC. 4. El TNF α estimula la formación de MM e induce a las células del estroma a secretar factores, como RANKL, que impulsan la formación de OC. Fuente: Qiao,M; Wu,D; Carey,M; Zhou, X; Zhang ,L. (2015) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143206.g001>

En algunos estudios han incluido definiciones separadas de Mieloma asintomático (MMS) y Mieloma indolente (IMM), esta última es una forma "levemente sintomática" del mieloma o que tiene un daño mínimo en los órganos diana pero que son clínicamente evidente a pesar de que el paciente no informa ningún síntoma. Habitualmente, los pacientes con MMS e IMM se han combinado en la entidad de Mieloma asintomático, mientras que en algunos estudios se consideraron equivalentes. Es por ello que se debe tener cuidado al evaluar los resultados de diferentes estudios.

En comparación con GMSI, la SMM tiene un riesgo mucho mayor de progresión a MM. Actualmente se ha identificado el subconjunto de pacientes con riesgo ultra alto de progresión a MM (80% -90% a los 2 años). (Blum, Bazou, & O'Gorman, 2018), aunque en otros estudios el SMM su probabilidad de progresión a mieloma de hasta el 50% en los primeros 5 años (Madhira, y otros, 2020). Es probable que el riesgo de progresión de dichos pacientes se basa en varios factores, incluida la carga clonal, así como en características biológicas, anomalías citogenéticas y producción de cadenas ligeras.

De acuerdo con los criterios de diagnóstico del IMWG de 2014, el MMS no debe tener ningún tipo de daño en los órganos terminales como características CRAB que es lo común en

proliferación de células plasmáticas. El IMWG no incluyen una definición del IMM, y el término ha dejado de usarse; en base a estos criterio estos pacientes cumplen los criterios para MM.

Signos y síntomas en MM.

Normalmente, las células plasmáticas comprenden cerca de un 4% de la composición de la MO: en el mieloma, las concentraciones de células plasmáticas pueden ser superiores a un 10%. La premisa básica subyacente a la progresión del MM es que la mutación múltiple en diferentes vías desregulan la biología de la célula plasmática, generando las características del mieloma. (HNNHCP, 2017) Dichas características son dadas por la infiltración en M.O de células plasmáticas (destrucción óseas), la Ig no funcional (inmunodeficiencia) y la circulación de las proteínas monoclonales (fallo renal, hiperviscosidad, amiloidosis).

Las manifestaciones clínicas típicas del MM, conocidas como síntomas CRAB, son: aumento del nivel de calcio, disfunción renal, anemia y lesiones óseas destructivas. (HNNHCP, 2017)

► Problemas con los huesos: Fracturas óseas, dolor en los huesos (comúnmente en espalda, caderas y el cráneo), debilidad de los huesos.

En el 80% de los casos son los dolores óseos los que llevan al enfermo a consultar al médico Las frecuencias de fracturas varia de 20 a 40% por lo general son espontáneas o provocadas por un traumatismo o esfuerzo mínimo. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

► Aproximadamente un 15% de los pacientes presentan hipercalcemia que se manifiesta en confusión, debilidad muscular, somnolencia estreñimiento y sed (HNNHCP, 2017), incluso si el calcio es demasiado alto puede provocar un estado de coma.



Figura 11. Lesión osteolíticas en huesos de la pelvis. Fuente: Solis,U; Torrez,R; Armas,A;Garcia,V. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51817-59962014000300010

▶ Problemas renales por la sobrecarga de filtración proteica al principio, esto no causa ningún síntoma, pero si se podrían notar en un análisis de sangre o de orina. Al progresar pierden su capacidad de eliminar el exceso de sales, líquidos y productos de desecho corporal. Causando síntomas como: debilidad, dificultad para respirar, picazón, hinchazón de las piernas e infecciones renales.

Es importante destacar que el IMWG aclaró que, en términos de enfermedad renal, solo la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras sospechada o probada se considera un evento que define el mieloma (Rajkumar, 2016).

▶ Síntomas en el sistema nervioso ya que al debilitar los huesos de la columna vertebral, éstos pueden colapsar y presionar los nervios espinales, manifestando dolor de espalda repentino e intenso, entumeciendo y debilidad muscular, con más frecuencia en las piernas. Es importante tratarla ya que existe la posibilidad de parálisis permanente. (Sociedad Americana Contra El Cancer, 2018).

▶ Hiperviscosidad (poco frecuente): cuando las grandes cantidades de la proteína anormales hacen que la sangre se ponga “espesa” retardando el flujo sanguíneo al cerebro causando: confusión, mareos, síntomas de accidente cerebrovascular (debilidad en un lado del cuerpo y habla mal articulada). Para tratarla generalmente se remueve la proteína de la sangre mediante un procedimiento llamado plasmaféresis.

Se puede presentar ocasionalmente y se caracteriza por sangrado oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión y falla cardíaca (Arriola, y otros, 2019).

▶ Otros síntomas causados por Anemia es debilidad, una capacidad para hacer ejercicios, dificultad para respirar y mareos. Por leucopenia están propensos a infecciones, tal como neumonía y por trombocitopenia que puede causar sangrado profuso incluso con pequeños rasguños, heridas o contusiones.

Diagnóstico de Mieloma Múltiple

El MM “se clasifica según su tipo de Ig producida por el clon patológico. La más frecuente es IgG (50-60% de casos), IgA (30%), IgD (2%), IgM (0.5%) y raramente IgE. En un 15 % de casos en MM, son formada por Cadena Ligera filtradas al riñón diagnostica solamente en orina (MM de Bence-Jones). En un 1% no se detecta Ig monoclonal ni en sangre ni orina (MM no secreto)”. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

Es frecuente en el curso del MM, problema renal dado en la mayoría de las ocasiones, la razón del diagnóstico. Las manifestaciones generalmente de un riñón mielomatoso por la insuficiencia renal crónica ligada a signos biológicos no específicos como: proteinuria (CL o albumina) en el 75% de los pacientes se encuentra proteinuria de Bence Jones, leucocituria, ausencia de hematuria elevación en urea y creatinina. Estos determina a cilindros mielomatosos que obstruye los tubos renales (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

Los criterios diagnósticos de MM del IMWG actualizados en el 2014 (Rajkumar, 2016):

MM indolente o asintomático:

1. Proteína monoclonal > 3 mg/dl o en orina >5000 mg en 24 horas. y/o Infiltración de cel. Plasmática entre 10-60%.
2. No tener síntomas de MM o amiloidosis

MM sintomático:

1. Infiltración plasmocitaria en MO $\geq 10\%$
2. Daño de órgano blanco atribuible a discrasia de células plasmáticas: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia
3. Lesiones óseas por radiografía, TC o PET/TC o RMN

Como biomarcadores de malignidad al tener infiltración plasmocitaria en MO $\geq 60\%$, la relación entre CLL involucrada y la no involucrada > 100 y > 1 lesión focal en RMN (cada lesión debe tener 5 mm o más). Estos biomarcadores se han convertido en una parte integral de los criterios

de diagnóstico para MM que requieren tratamiento, así como en la estratificación del riesgo clínico de los pacientes con SMM.

Entre los parámetros de exámenes utilizados se encuentran:

Tabla 4.2 Pruebas utilizadas para el MM.

<p>Pruebas hematológicas y químicas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia moderada normocítica-normocromicas, hb < 2 gr/dl fenómeno de rouleaux, trombocitopenia • hipercalcemia (>10.5mg/dl), hipoalbuminemia, creatinina>2mg/dl, aumento en: LDH, PCR.
<p>Perfil proteico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria de 24hrs (CL en orina \geq 500 mg/24 hrs), • Cuantificación de proteínas totales, electroforesis, muestra un pico o banda monoclonal. • Inmunoelectroforesis, identifica la Ig afectada. • Cuantificación de Ig. • También es recomendable realizar el perfil proteico urinario.
<p>Mielograma y/o biopsia de MO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La morfología celular en tamaño, anomalías citoplasmáticas (cel. De Mott vacuolizado o con inclusiones cristalinas) núcleos en mitosis patológicas o plurinucleadas, nucléolos voluminosos, entre otros. • Las cel. Plasmáticas monoclonales será > 10% en MO. • Inmunofenotipo por citometría de flujo: K / λ citoplasmática, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD27, CD28, CD81.

	(Observar tabla 4.3, comparación de características inmunofenotípicas en Mieloma Múltiple y Macrobulinemia de Waldenström).
pruebas citogenética	<p>Por recomendación IMWG y de la Europe Myeloma Network (EMN) es esenciales el estudio de cromosomas que indican un pronóstico de pacientes con alto riesgo región 17p (P53), t (4;14) y t (14;16). Estos se consideran de alto riesgo. Otras anomalías cromosómicas se consideran de riesgo estándar o que no son de alto riesgo (Sociedad Americana Contra El Cancer, 2018).</p> <p>Los riesgo alto lo abarcan el 15% de los pacientes, en riesgo bajo, la manifiesta el 75% de los pacientes con hiperdiploidia, t(11;14)(q13;q32) y t(6;14)(p21;q32). (Arriola, y otros, 2019)</p>
Por imágenes:	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía: Preferiblemente de esqueleto entero, determina la difusión de lesiones esencial en MM. Esta mostrara lesión ósea lítica u osteoporosis. • TC de baja dosis de cuerpo entero sin contraste ev (endovenoso) para búsqueda de lesiones óseas. RNM en pacientes con MM Asintomático. • PET/TC (Tomografía por Emisión de Positrones) con FDG (radiosondas) sin contraste ev en sospecha de lesiones extra óseas, plasmocitomas solitarios y/o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento. TC de cuerpo entero sin contraste, en caso de no contar con los anteriores. (Arriola, y otros, 2019).

► Otras disfunciones dada por síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).

► La morfología celular en M.O presente en la siguiente imagen, muestra cromatina irregular (fig.A), binucleados o multinucleados (fig.B), gránulos citoplasmáticos, vacuola lipídica y a veces inclusiones como cuerpos de auer (fig.C) y puede tener cuerpos de Russell en el citoplasma imagen de paciente con mieloma Ig A Kappa (fig.D).

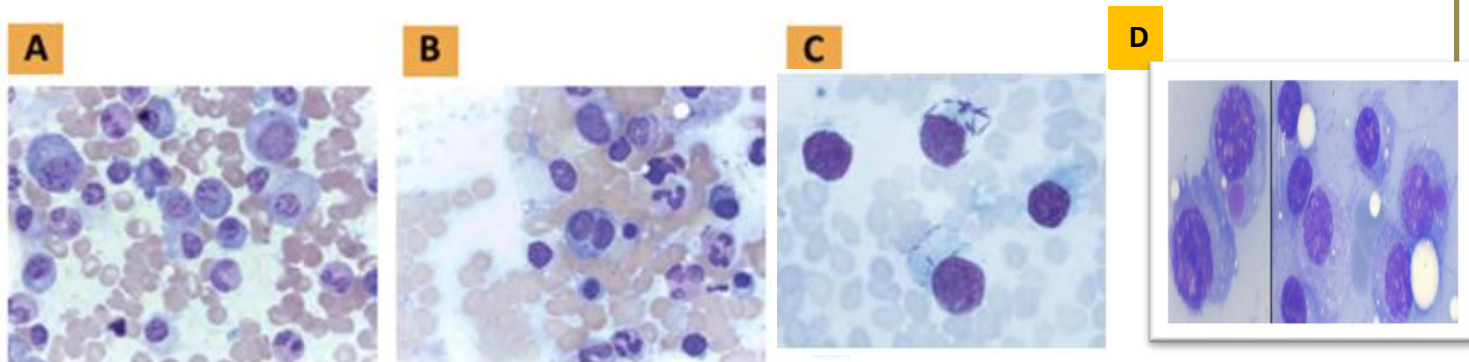


Figura 12. Cel. Plasmáticas en M.O con tinción Wright, 100X .Fuentes: Rincon, Jaramillo y LLanos, 2017 .Y López B, Lo Riso L, Durán MA (s.f). <http://atlas.gechem.org/es/component/k2/item/1646-cuerpos-de-russell-unicos-en-mieloma-multiple-iga>

El IMWG elaboro el Sistema de estadificación internacional revisado (R-ISS) desde el 2005, en agosto de 2015 fue actualizado para el mieloma múltiple agrego otros dos factores de pronóstico que son el riesgo genético evaluado por la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) y el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH). (International Myeloma Foundation, 2019) Estos criterios son los siguientes:

Tabla 4.4 Sistema de estadificación internacional revisado (R-ISS)

Etapa de MM	Criterios
I	Microglobulina β_2 sérica <3,5 mg / l Albúmina sérica \geq 3,5 g / dl Anomalías cromosómicas de riesgo estándar (CA) LDH normal
II	No R-ISS estadio I o III
III	Microglobulina β_2 sérica \geq 5,5 mg / L y CA de alto riesgo por FISH O LDH alta

Adaptado de *Sistema de estadificación internacional revisado* por International Myeloma Foundation, 2019.

En el RISS desarrollado en base a un estudio de 4445 pacientes con MM recién diagnosticado de 11 ensayos internacionales, muestra que “la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con R-ISS en estadio I, II y III fue del 82%, 62% y 40%, respectivamente”(Rajkumar, 2016). Esto nos permite predecir mejor el resultado y adaptar los tratamientos en consecuencia.

Tratamiento aplicado a Mieloma Múltiple

El tratamiento inicial está condicionado por la edad, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y a la preferencia del paciente. (Arriola, y otros, 2019)

La finalidad del tratamiento es mejorar los síntomas del paciente y frenar la evolución de la enfermedad convencionalmente se ha hecho a base de meifalan, radioterapia y predonisona. El IFN ∞ tiene alguna utilidad en los casos resistentes y se han iniciado trabajos de evaluación clínica con IL-2 y eritropoyetina para la anemia y de Ac. Monoclonales contra IL-6. (Rojas, Anaya, & Aristizabal, 2010)

Tratamiento de la enfermedad mieloma múltiple: (Verri, 2014)

1. Bifosfonatos: Tanto pamidronato (PAM) como ácido zoledrónico (ZO) disminuyen el dolor y previenen los eventos esqueléticos. Dentro de los efectos adversos del grupo, se encuentran el deterioro de la función renal y la osteonecrosis del maxilar inferior.
2. Denosumab: es un anticuerpo monoclonal con función neutralizante de RANKL que se administra por vía subcutánea y tiene un perfil de toxicidad diferente a los bifosfonatos. No tiene toxicidad renal, su blanco celular es OC.
3. Otros agentes en desarrollo: inhibidores de CCL3/CCR1, MLN3897 (inhibidor de CCR1, dirigido a OC); anticuerpo RAP-011 antiactivina (receptor señuelo neutralizante de activina A su blanco celular son OC-OB), antagonistas de DKK1(anticuerpo neutralizante de DKK1, blanco celular OB).

4. Procedimientos quirúrgicos: en grandes lesiones osteolíticas con riesgo de fractura debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.

5. Radioterapia: Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia.

La hipercalcemia leve (calcio corregido 2,6-2,9 mmol/l) se puede tratar con rehidratación oral y/o intravenosa. La hipercalcemia moderada a grave (calcio corregido ≥ 2.9 mmol/l) debería tratarse con suero fisiológico intravenoso. Debería asegurarse un resultado urinario adecuado, así como la administración de un diurético para evitar la sobrecarga de volumen y favorecer la excreción del calcio urinario. (Verri, 2014)

El trasplante autólogo de las células madre usada en varios tipos de cáncer, consiste en reunir células madre hematopoyéticas de la sangre, que se implantan de manera intravenosa después de varios ciclos siguiendo un tratamiento de acondicionamiento ya sea usando quimioterapia con o sin radioterapia.

Pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo generalmente < 65 o 70 años en buenas condiciones clínicas. Los pacientes deben ser tratados con 4 a 6 ciclos de quimioterapia con 3 drogas que incluyan un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante.

El esquema de elección es RVD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) en función de su eficacia y baja toxicidad. Otros esquemas utilizados son VTD (bortezomib talidomida y dexametasona) y VCD (bortezomib ciclofosfamida y dexametasona). Se recomienda el uso de dexametasona en dosis bajas (40 mg semanal) para minimizar toxicidad. En condiciones especiales que se necesite rápida reducción de la masa tumoral se recomienda dexametasona en dosis altas y bortezomib. (Arriola, y otros, 2019)

Existen fármacos nuevos talidomida, lenalidomida y pomalidomida (fármacos inmunomoduladores [IMiDs]) y bortezomib y carfilzomib (inhibidores de la proteasoma), han tenido un profundo impacto en la terapia inicial para el mieloma. En un estudio de adultos

mayores con mieloma, la terapia inicial con IMiDs mejoró la supervivencia y redujo la mortalidad prematura, atribuida al uso de nuevos fármacos con toxicidad reducida que conseguían un control de la enfermedad más rápida y temprana. (HNCPC, 2017).

Algunas combinaciones de quimioterapia utilizados en MM: (Arriola, y otros, 2019)

- MP (Melfalán-prednisona)
- TD (Talidomida-Dexametasona)
- RD (Lenalidomida-Dexametasona)
- MPT (Melfalán-Prednisona-Talidomida)
- VMP (Bortezomib-Melfalán-Prednisona), VTD (Bortezomib-Talidomida-Dexametasona) o VCD (Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona)
- CyBorD (Bortezomib-Ciclofosfamida-Dexametasona)
- KD (Carfilzomib-Dexametasona), KRD (Carfilzomib-Lenalidomida-Dexametasona), o KCD (Carfilzomib-Ciclofosfamida-Dexametasona)
- PD (Pomalidomida-Dexametasona)
- Dara (Daratumumab), Dara-Rd (Daratumumab-Lenalidomida-Dexametasona),Dara-Vd (Daratumumab-Bortezomib-Dexametasona), Dara-VMP (Daratumumab-Bortezomib-Melfalán-Prednisona), Dara-Pd (Daratumumab Pomalidomida-Dexametasona)
- RVD (Bortezomib-lenalidomida-Dexametasona),RVD lite (Bortezomib- Lenalidomida-Dexametasona)
- IRD (Ixazomib –Lenalidomida-Dexametasona)
- Entre otros.

5. Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

Fisiopatología de MW

La MW es un tipo de linfoma no Hodgkin (NHL) clasificado por la OMS. Las células cancerosas producen grandes cantidades de una proteína anormal, IgM (llamada macroglobulina). Otro nombre para la WM es linfoma linfoplasmocítico. Algunas personas se refieren a ella como de Waldenström.

Las células cancerosas en WM son similares a mieloma múltiple (cáncer de las células plasmáticas) y linfoma no Hodgkin (cáncer de los linfocitos). Por lo tanto, las células de la MW tienen características tanto de células plasmáticas como de linfocitos y se denominan linfoplasmocitoide.

“Macrobulinemia de Waldenström es una proliferación de plasmocitos bien diferenciados y con capacidad de producir gran cantidad de Ig, pero solo de la clase M. se acompaña de viscosidad sanguínea. La evolución es más benigna que la mieloma, y la plasmaferesis, al remover el exceso de las proteínas, mejora sustancialmente la sintomatología.” (Rojas, Anaya, & Aristizabal, 2010)

Se ha demostrado que todas las células implicadas en la proliferación linfoides forman parte de un mismo clono de células B, donde solo los elementos maduros, que son las células plasmáticas y linfoplasmocitos secretan la IgM monoclonal. Todas las células llevan en su membrana una IgM monoclonal idéntica a aquellas encontradas en suero. (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).

Algunas predisposiciones genéticas en MW:

- ▶ La mutación somática MYD88 (L265P), en la que la leucina se sustituye por prolina en la posición 265, se encuentra en aproximadamente el 90% de los linfocitos en la MW. (Seiter & Besa, 2020).

La mutación resulta en la hiperactividad de la proteína MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88) alterada, estimulando las moléculas de señalización que activan el factor nuclear-kappa-B; esto puede proteger las células linfoplasmacíticas contra la apoptosis. (Seiter & Besa,

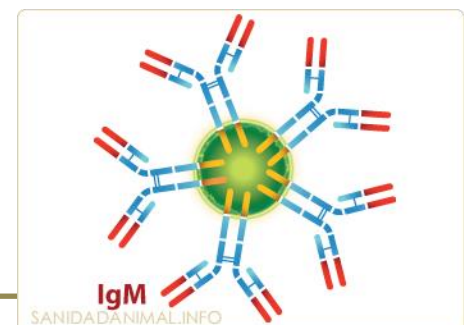
2020). En muy raras ocasiones se detectan distintas a la clásica L265P como V217F, S219C y M232T. (Varettoni, y otros, 2017).

- ▶ El gen BLIMP1 (gen supresor de tumores) por delección del cromosoma 6. (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012). La pérdida parcial o completa de este cromosoma puede dar lugar a este tipo de neoplasia. se encuentra en 40 a 50% de los pacientes con MW. (Morales & Lozano, 2014)
- ▶ Otros cambios genéticos somáticos son menos comunes entre ellos se incluyen variantes en ARID1A, que se han asociado con un aumento de la carga de enfermedad, y variantes en MLL2. También se han encontrado mutaciones activadoras somáticas en el dominio C-terminal del gen del receptor de quimioquinas C-X-C tipo 4 (CXCR4) en 20 a 40% de los pacientes. (Seiter & Besa, 2020).

La mutación CXCR4 activa de manera constitutiva la fosfatidilinositol 3-quinasa / Akt y las vías de señalización de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), lo que mejora la supervivencia de las células de la MW (Jalali, y otros, 2018)

Se ha identificado que “los ligandos solubles de PD-1 están elevados en pacientes con WM y, además de los ligandos unidos a la superficie en M.O de MW, regulado por el microambiente de M.O para la secreción de estos ligando que regulan la función de las células T en MW”. (Jalali, y otros, 2018). El receptor de muerte programada-1 (PD-1) y los 2 ligandos naturales PD-L1 y PD-L2 son moléculas de puntos de control inmunitarios que regulan negativamente la activación y proliferación de linfocitos T. Por lo tanto la actividad reducida la proliferación de células T podría brindar una oportunidad para que las células tumorales eviten las respuestas inmunitarias.

Su fisiopatología principalmente se caracteriza por la presencia de un alto nivel de macroglobulina (IgM),



viscosidad sérica elevada, y la presencia de un infiltrado linfoplasmacítico en la médula ósea.

Existen cambios o defectos importantes en otras células de la M.O que pueden causar la proliferación excesiva de células tumorales. Por ejemplo, IL-6 que tiene como función ayudar a que se multipliquen las células plasmáticas y los linfocitos linfoplasmacíticos. Por tanto, la producción excesiva de IL-6 puede ser un factor de riesgo de aparición de la macroglobulinemia de Waldenström (Morales & Lozano, 2014).

Figura 13. Estructura de la IgM,
Fuente:Sanchez,J(2010)
<http://apps.sanidadanimal.info/cursos/inmunologia/ca043.htm>

Las células linfoplasmacíticas neoplásicas se infiltran en la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos y con menor frecuencia hacia el hígado, los pulmones, el tracto gastrointestinal, los riñones, la piel, los ojos y el sistema nervioso central (SNC). La infiltración de estos órganos con lleva a numerosos síntomas y signos clínicos.

Al tener mayor producción de IgM en la sangre periférica tendrá como consecuencia hiperviscosidad dada en aquellos casos con más de 2g de IgM monoclonal (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016). La viscosidad sérica dada por IgM, que por su gran tamaño, su disposición pentamérica y su capacidad funcional de anticuerpo, le confiere una gran facilidad para unirse a otros componentes sanguíneos y tisulares, facilita la formación de complejos y la precipitación en frío de los mismos.

Como consecuencia a la abundante producción de IgM monoclonal se puede generar diversas características que no en todos los pacientes se presentan:

- El síndrome de hiperviscosidad, dada por el aumento de Ig M que tiene un peso molecular alto y una configuración inusual, su viscosidad intrínseca es elevada, además también se une electrostáticamente a los glóbulos rojos produciendo agregación de los mismos, aumentando de esta forma la viscosidad de la sangre y causando problemas circulatorios en todo el organismo.

- La crioglobulinemia, cuando la sangre se vuelve espesa y se gelifica al exponerse a temperaturas frías, lo que da lugar a problemas circulatorios en áreas corporales expuestas directamente al frío, como las yemas de los dedos o las orejas. Puede derivar también por los problemas de circulación sanguínea en artralgias, problemas renales o lesiones en la piel.
- El síndrome de aglutininas frías, anemia hemolítica adquirida debido a la destrucción de los glóbulos rojos por la IgM monoclonal cuando un paciente se encuentra en un ambiente a temperatura baja (Morales & Lozano, 2014)

Los pacientes con niveles >50 g/L de IgM se consideran en mayor riesgo de tener el síndrome de hiperviscosidad, ocurre en alrededor del 10 al 30 % de los pacientes con MW, el síndrome de aglutininas frías presentes en 10 % de los paciente, en crioglobulinemia está en un 20% de los pacientes aunque menos del 5% de los pacientes tienen los síntomas (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012)

Signos y síntomas clínicos en Macrobulinemia de Waldenström

La MW es un cáncer de crecimiento lento (indolente). Algunas personas afectadas tienen niveles elevados de IgM y células linfoplasmocíticas, pero no presentan síntomas de la afección; en estos casos, la enfermedad suele detectarse por un análisis de sangre realizado por otro motivo. Estos individuos son diagnosticados con MW latente (o asintomática). Pueden pasar varios años antes de que esta forma de la afección progrese a la forma sintomática.

El inicio es insidioso e inespecífico. Muchos pacientes son asintomáticos en el momento de la presentación y se diagnostican de manera incidental mediante análisis de sangre de rutina. La debilidad, la anorexia y la pérdida de peso son los síntomas más comunes. (Seiter & Besa, 2020).

El 25% de las personas con MW son asintomáticas, algunos pacientes son sintomáticos y pueden ser similares a los de las personas con otros tipos de LNH. (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012). Por ejemplo, en muchos tipos de LNH se pueden observar pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos e inflamación de los ganglios linfáticos.

Otros síntomas comunes en MW son astenia progresiva, hemorragias (esencialmente en mucosas, retinianas y cutáneas), manifestaciones neurológicas periféricas (adormecimiento o sensación dolorosa de “hormigueo” en los pies, las piernas y las manos) y adenopatías. También síntomas B (Fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso) (American Cancer Society, 2018).

Síntomas por crecimiento o infiltración tumoral: en 25-50% de los pacientes presentan un cuadro constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso). También síntomas por la citopenia, más frecuente la anemia. El 15-30% tiene infiltración de órganos linfoides: hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías palpables, moderadas en casi todos los casos. La infiltración extra ganglionar es poco frecuente. Se han descrito casos aislados de afectación en pleura y pulmón, parénquima renal y piel. La infiltración de hueso, tracto gastrointestinal y tejido nervioso son muy raras. (Ocio & García, 2014).

Manifestaciones en Macrobulinemia de Waldenström (Observar tabla 5.1).

- síndrome de hiperviscosidad dada por el alto nivel de la proteína IgM en plasma alterando la circulación con mayor resistencia al flujo sanguíneo provocando cefalea, confusión, vértigo, somnolencia y estupor, y al final convulsiones y coma paraproteinémico. Puede provocar insuficiencia cardiaca.
- crioglobulinemia que complejos proteicos a bajas temperaturas reduciendo el flujo sanguíneo, manifestado por: fenómeno de Raynaud, necrosis acra (oreja, nariz, dedos), artralgias y púrpura vascular en extremidades inferiores. Raramente aparece urticaria, acrocianosis, úlceras supramaleolares, livedo reticularis, artralgias o insuficiencia renal.
- síndrome de aglutininas frías: Anemia hemolita adquirida causada por los anticuerpos IgM a bajas temperaturas. Clínicamente, presenta



Figura 14. Crioglobulinemia en dedos con gangrena por falta de aporte sanguíneo. Fuente: ADAM (2020) https://ssl.adam.com/content.aspx?productid=118&isarticlelink=false&pid=5&gid=000583&site=kelseysybol-dse3.adam.com&login=KS_M4064

parestesias y acrocianosis inducidos por frío y fiebre, aunque también puede ser asintomática y solo identificarse por alteraciones en el hemograma.

Las causas más importantes de muerte en MW incluyen la progresión del proceso proliferativo, infección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares y sangrado gastrointestinal (Seiter & Besa, 2020).

Sus características clínicas reflejadas en cada paciente varían, sin embargo en estudios de pacientes con MW se da a conocer su frecuencia de los síntomas y medias de resultados diagnósticos. (Observar tabla 5.2)

Criterios diagnósticos en Macrobulinemia de Waldenström

Criterios diagnósticos según WMIWG (Arriola, y otros, 2019)

- Gammapatía IgM de cualquier concentración.
- Infiltración de M.O por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular.
- CD19 (+), CD20 (+), sIgM (+); CD5, CD10 y CD23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no

invalidan el diagnóstico.

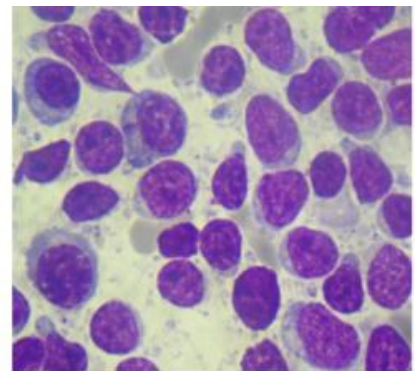


Figura 15. Aspirado de M.O con infiltrado linfoplasmacitario, muestra diferentes estadios de linfocitos y células plasmáticas, tinción Wright x1000. Fuente: Quiroz, W y Rojas, Y. (2013) MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM: CASO CLÍNICO Y ACTUALIZACIÓN, *REVISTA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD DE COSTA RICA*. 6(2) 64-71.

Diagnóstico, y otras exploraciones complementarias:

Tabla 5.3 Diagnostico de sospecha y complementarios en Macrobulinemia de Waldenström.

<p>Hemograma completo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia normocítica normocrómica, arregenerativa en 80% de los pacientes con MW (Seiter & Besa, 2020) hematocrito y hemoglobina a menudo están bajo, aunque las cantidades absolutas pueden ser normales o casi normales, debido a que existe un aumento del plasma, fenómeno de rouleaux., leucopenia, exceptuando los linfocitos que por lo general esta aumentada. • Plaquetas: normales o con trombocitopenia. • La VSG incrementada.
<p>En bioquímica</p>	<p>Aunque en MW suele ser normal. Podría revelar alteraciones en la función renal o la presencia de hemólisis o lesiones de otros órganos secundarias o no a la MW.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDH es ≥ 250 UI/L, la albúmina sérica a 3,5 g/dL. Indica el grado de compromiso tisular relacionado con MW • Ácido úrico elevado. • Función renal y hepática: Niveles totales de proteínas, relación albúmina-globulina y creatinina son ocasionalmente elevadas. • Electrolitos: Ocasionalmente anormal, con hipercalcemia que se observa en aprox. 4% de los pacientes; hiponatremia puede estar presente (Seiter & Besa, 2020) • Factor reumatoide, crioglobulinas, prueba antiglobulina directa y aglutinina en frío: Pueden ser positivo
<p>$\beta 2$ Microglobulina ($\beta 2m$)</p>	<p>Generalmente ≥ 4.0 mg/dL. Su nivel también aumenta en los pacientes con función renal anormal.</p>
	<p>En un período de 24 horas con niveles elevados de proteína en la orina,</p>

<p>En análisis de orina</p>	<p>(proteína Bence Jones), generalmente la cadena ligera es del tipo kappa. El 75% de pacientes tienen proteínas de Bence Jones. (Seiter & Besa, 2020)</p>
<p>Viscosidad sanguínea</p>	<p>>3 g/L, se mide por viscosimetría ya sea al comparar el tiempo en luir el agua y el volumen constante de líquido para fluir a través del viscosímetro o por una prueba rápida que usa una pipeta de glóbulos rojos como viscosímetro.</p>
<p>Perfil proteico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinograma electroforético: indican evidencia de un pico monoclonal. • . Inmunoelectroforesis e Inmunofijación en suero: identifica el tipo de inmunoglobulina, la clonalidad de la cadena ligera, la monoclonalidad y la cuantificación de la paraproteína monoclonal IgM. • Las IgG, IgA se encuentran en los valores normales y en algunos casos bajos. Raramente se encuentran aumentados (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016).
<p>Mielograma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunofenotipificación: Los linfocitos asociados con la WM son caracterizados por los marcadores celulares CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a y CD79b, FMC7, IgMs (+) CD5 y CD23 (-) se expresa en una minoría de los casos, CD103 (-), Ciclina D1 (-) (Arriola, y otros, 2019). • Histología en M.O: la infiltración linfoplasmáticas de M.O varia de 20-100% (Senz, Valverde, & Rodriguez, 2016), infiltración por pequeños linfocitos que muestran diferenciación plasmática. El patrón de infiltración es difuso o intersticial (es decir, linfocitos pequeños, células plasmáticas maduras,

	<p>mastocitos) en la mayoría de los casos. (Seiter & Besa, 2020).</p> <p>Las células anormales pueden tener inclusiones intranucleares PAS-positivas llamadas cuerpos de Dutcher (depósitos de IgM alrededor del núcleo).</p>
citogenética	<p>La más frecuente mutación en MW L265P en MYD88 y otras como CXCR4 y mutaciones en ARID1A. Mutaciones que podrían estar vinculadas a MW con cambios cromosómicos o genéticos consistentes.</p>
Estudios de imagen	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografías de tórax: evaluar infiltrados pulmonares, nódulos o derrames e insuficiencia cardíaca congestiva. • Tomografía computarizada (TC): Las imágenes del tórax, abdomen y pelvis pueden mostrar evidencia de adenopatía, hepatoesplenomegalia o ambas. • Imágenes por resonancia magnética (RMN) - Esto generalmente no es necesario para el manejo clínico; sin embargo, la RMN de la columna vertebral muestra hallazgos de compromiso de la médula o sea en 90% de los pacientes (Seiter & Besa, 2020).

En MW no existe un sistema de estadificación estándar sino en pronóstico de pacientes en grupos de riesgos. Hace una década se establecieron grupos de riesgo según ISSWM, sin embargo, en el 2019 se ha desarrollado y validado los criterios de IPSSWM revisado (sist. de puntuación de pronóstico internacional actualizado para la MW). (Observar tabla 5.4).

Criterios según IPSSWM (Kastritis, y otros, 2019):

- Edad: ≤65 años, 0 puntos; 66-75 años, 1 punto; ≥76 años, 2 puntos
- Beta2-microglobulina > 4 mg / L: 1 punto
- LDH ≥ 250 UI / L (límite superior de lo normal <225 UI / L): 1 punto
- Albúmina sérica <3,5 g / dL: 1 punto

Tabla 5.4 Sistema de puntuación pronóstica para MW, IPSSWM.

Grupo de riesgo		Tasa de muerte relacionada con la MW a 3 años (%)	Tasa de supervivencia global a 10 años (%)
0 puntos	Muy bajo	0	84
1	bajo	10	59
2	intermedio	14	37
3	alto	38	19
4 - 5	muy alto	48	9

Adaptado de Seiter, K., & Besa, E. (2020). Macroglobulinemia de Waldenstrom. *Medscape*, 1-25.

Tratamiento aplicado a MW.

La MW es una enfermedad incurable y no hay un beneficio demostrado para iniciar tratamiento específico en los pacientes asintomáticos (Morales & Lozano, 2014) . No existe un tratamiento estándar para la MW, la elección del esquema terapéutico dependerá de la edad del paciente, estado funcional, comorbilidades y, en algunos casos, de la preferencia del paciente.

Es posible en la mayoría de los pacientes sufrir recaídas o tener resistencia al tratamiento, por lo que los tratamientos de primera línea ante los primeros síntomas de la enfermedad, serán desplazados por los de segunda línea a medida que avanza la enfermedad.

Las recomendaciones de tratamiento de los Talleres Internacionales sobre Macroglobulinemia de Waldenström son las siguientes (Seiter & Besa, 2020).

1. El tratamiento debe basarse en las características individuales del paciente y de la enfermedad (edad, comorbilidades, necesidad de un control rápido de la enfermedad, candidatura para un trasplante autólogo, citopenias, complicaciones relacionadas con IgM, hiperviscosidad, neuropatía)
2. Las combinaciones de rituximab con ciclofosfamida/dexametasona, bendamustina, bortezomib/dexametasona o ibrutinib proporcionan respuestas duraderas y están indicadas para la mayoría de los pacientes
3. Nuevos anticuerpos monoclonales (ofatumumab), inhibidores del proteosoma de segunda generación (carfilzomib) e inhibidores del mTOR (por ejemplo, everolimus) son prometedores y pueden ampliar futuras opciones de tratamiento
4. La selección de un régimen diferente se recomienda generalmente para recaídas o refractarios, aunque la reutilización de un régimen efectivo previo puede ser apropiada en pacientes seleccionados con enfermedad recidivante después de una remisión prolongada
5. El trasplante autólogo de células madre se puede considerar en pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensitiva y en pacientes recién diagnosticados con características de muy alto riesgo.

Para los pacientes asintomáticos sin daño en los órganos terminales, el manejo consiste en una observación cuidadosa. En los pacientes sintomáticos, la monoterapia con rituximab es la opción habitual, especialmente para la enfermedad no voluminosa. La enfermedad sintomática voluminosa puede requerir regímenes combinados, como quimioterapia. Ibrutinib ha demostrado su eficacia como monoterapia para casos resistentes al rituximab, especialmente aquellos con mutaciones en el gen MYD88 otros como plasmaféresis y trasplante autólogo de células madre. (Seiter & Besa, 2020).

Para el tratamiento de 1ª línea existen tres grupos de fármacos recomendados: agentes alquilantes (clorambucilo y ciclofosfamida), análogos de las purinas (fludarabina y cladribina) y anti-CD20, aunque lo más recomendable es usarlos en combinación. (Ocio & García, 2014).

El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, produce tasas de respuesta de 20-50% independientemente de la exposición previa a la quimioterapia. La respuesta al rituximab puede verse afectada por polimorfismos en el gen receptor Fc-gamma RIIIA (CD16). El tiempo de respuesta es lento y supera el promedio de 3 meses. Se ha descrito el fenómeno de la llamada

que puede resultar en síndrome de hiperviscosidad y requerir plasmaféresis (Seiter & Besa, 2020).

En ocasiones, las respuestas al rituximab tardan meses en aparecer y se han descrito aumentos transitorios de la IgM al principio del inicio del rituximab “llamarada”, que dura 1-3 meses, donde aumenta el nivel de Ig M puede provocar un síndrome de hiperviscosidad. Es importante no interpretar este incremento paradójico como progresión bajo tratamiento.

En pacientes con citopenias, se puede preferir bortezomib / rituximab (\pm dexametasona) o ibrutinib / rituximab sobre BR (Bendamustina y rituximab) debido a una menor mielotoxicidad. Para los pacientes con hiperviscosidad o enfermedad por crioaglutininas, se debe considerar la plasmaféresis. Un régimen que contiene bortezomib o ibrutinib, pueden reducir rápidamente los niveles de IgM y el riesgo de exacerbación de IgM. Cuando se necesita una reducción rápida de la IgM tóxica (como en la amiloidosis, crioglobulinemia, enfermedad por crioaglutininas), regímenes como BR o BDR (bortezomib, dexametasona y rituximab) son mejores opciones. (Dimopoulos & Kastritis, 2019).

Algunas terapias de combinación usadas en el tratamiento de pacientes con WM: (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012)

- BDR: bortezomib (Velcade), dexametasona y rituximab (Rituxan)
- RCD: ciclofosfamida (Cytosan), dexametasona y rituximab (Rituxan)
- R-CHOP: ciclofosfamida (Cytosan), doxorubicina (Adriamycin®), vincristina (Oncovin®), prednisona y rituximab (Rituxan)
- CPR: ciclofosfamida (Cytosan), prednisona y rituximab (Rituxan)
- VR: bortezomib (Velcade) y rituximab (Rituxan)
- FR: fludarabina (Fludara) y rituximab (Rituxan)
- TR: talidomida (Thalomid) y rituximab (Rituxan).

Plasmaféresis (intercambio de plasma) se utiliza una máquina para separar el plasma que contiene la proteína anormal y descartarla, mientras que las células sanguíneas se mezclan con

una solución de sal y plasma de un donante y se devuelven al paciente. (American Cancer Society, 2018)

Ayuda a reducir el nivel de IgM. Sin embargo, no trata la causa del alto nivel de IgM siendo las células cancerosas, por lo que volverá a subir sin más tratamiento. Generalmente se administra para ayudar al paciente hasta que la quimioterapia u otros medicamentos tengan la oportunidad de hacer efecto. También se puede usar en personas cuya WM no está controlada por otros tratamientos.

Trasplante de células madre: no es un tratamiento común en WM, pero podría ser una opción en pacientes más jóvenes para quienes otros tratamientos ya no funcionan. Existen 2 formas:

1. El autotrasplante de células madre, es el más frecuente en pacientes con WM. Las propias células madres productoras de sangre del paciente se extraen de su torrente sanguíneo y se almacenan para su uso posterior a la quimio.
2. El alotrasplante de células madre de un donante tiene más riesgos y efectos secundarios que el autotrasplante, generalmente se reserva para pacientes jóvenes con la enfermedad avanzada que no han respondido, o ya no responden, a otras opciones de tratamiento. (The Leukemia & Lymphoma Society, 2012).

CONCLUSIONES

- 1- La fisiopatología de las GMSI se debe inicialmente a una hipótesis que señala que normalmente la exposición al antígeno que provoca respuesta de inmunoglobulinas de superficie con especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. En el MM se debe a genes anómalos que ocasionan daños genéticos en las células plasmáticas similar a las células cancerosas de MW esta producen grandes cantidades de una proteína anormal de tipo exclusiva tipo Ig M la que obedece a predisposiciones genéticas.
- 2- Los signos y síntomas clínicos presentes en MM son el 80% de los pacientes presentan compromisos óseos (dolores, fracturas) la mayoría de ellos con anemia y problemas renales, en cambio en la MW hay hiperviscosidad sérica, complicaciones vasculares, crioglobulinemia y síndrome de aglutininas frías. Ambas patologías son susceptibles a infecciones porque su inmunidad humoral esta reducida.
- 3- Los criterios diagnósticos en GMSI se determina al tener una proteína monoclonal sérica $\leq 3\text{gr/dl}$ con células plasmáticas en M.O $\leq 10\%$. en el MM: síntomas CRAB, proteínas de Bence Jones, Ig monoclonal por infiltración $\geq 10\%$ de células plasmáticas, otros como electroforesis de proteína, inmunofijación y el ensayo de cadenas ligeras según los criterios de IMWG del 2014 incluidos también en MW por WMIWG para determinar la concentración de Ig M, además de la infiltración de M.O por células linfoplasmáticas. En ambos se debe llevar control por tomografía, radiografía y resonancia magnética.
- 4- Los tratamientos administrados a pacientes con MM permiten restituir la homeostasis ósea por medio de inhibición de osteólisis y estímulo a diferenciación de osteoblastos, de esta forma se mejoran las lesiones osteolíticas, también se emplea el uso del trasplante autólogo. En MW su tratamiento estará determinado al presentar síntomas y reducir la cantidad de Ig M ya sea por quimioterapias, trasplante de células madres o plasmaferesis estos son alternativas utilizadas según el estado del pacientes.

ABREVIATURAS

- Ac: Anticuerpo
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AL: Amiloidosis
- AKT: Grupo de enzimas.
Fosfatidilinositol 3-quinasa
- BAFF: Factor activador de células B
- BLIMP1: Gen supresor de tumores
- BTK: Inhibidores de la tirosina
quinasa de bruton
- BR: Bendamustina y rituximab
- CD: Linfocitos conocidos como
linfocitos T4
- CDR: Regiones determinantes de
complementariedad
- CH2-CH3-CH4: Dominios
constantes
- CLL: Ensayo de cadenas ligeras
libres
- CM: Componente monoclonal
- C1q: Complemento
- CRAB: Síntomas típicos del
mieloma múltiple
- CXCR4: Mutación genética
- Diclof1: Derivado del mieloma
- DKK: Proteína derivada del mieloma
- DKK1: Inhibidor de la vía de
señalización de osteoblastos
- EFP: Electroforesis de proteínas
- EGF: Factor de crecimiento epitelial
- ERK: Señales extracelulares
- FDG: Radio sondas
- FMC7: Marcador biológico
- FISH: Hibridación in situ por
fluorescencia
- GM: Gammapatías monoclonales
- GMSI: Gammapatías monoclonales
de significado incierto
- HDL: Lipoproteína de alta densidad
- IMWG: International
Myeloma Working Group
- IFN: Interferón inmunitario
- IFxs: Inmunofijación en suero
- Ig: Inmunoglobulina
- IMM: Mieloma múltiple indolente
- IMiDs: Fármacos
inmunomoduladores
- ISSWM: sistema internacional de
puntuación de pronóstico para MW.
- IPSSWM: sistema de puntuación de
pronóstico internacional actualizado
para la MW revisado
- K: Kappa
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LNH: Linfoma No Hodgkin
- MGRS: Gammapatía monoclonal de
importancia renal
- MGUS: Gammapatía monoclonal de
significado indeterminado
- MLL2: Proteína epigenética
- MLN: Inhibidor de CCR1 dirigido a
osteoclastos
- MM: Mieloma múltiple
- MO: Médula Ósea
- MP: Melfalán-prednisona
- MPT: Melfalán-prednisona-
Talidomina
- MMS: Mieloma múltiple
asintomático
- mTOR: Diana de rampamicina
proteína cinasa de 289 KDa
- MW: Macroglobulinemia de
waldeström

- MYD88: Receptores de la inmunidad innata
- N: Nucleotido
- NK: Natural killer
- OB: Osteoblasto
- OC: Osteoclastos
- OPG: Osteoprotegerina
- PCR: Proteína C reactiva/Reacción en cadena de la polimerasa
- PD1: Receptor de muerte programada
- PD-L1/PDL2: Ligandos naturales
- PET/TC: Tomografía por emisión de positrones
- Proteína M: Proteína monoclonal
- RANKL: Ligando receptor activador para el factor nuclear KB(molécula del metabolismo óseo)
- RAP-011: Anticuerpo, antiactivina receptor señuelo neutralizante de DKK1
- R-ISS: international staging system reivised.
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TC: Tomografía computarizada
- TNF α : Factor de necrosis tumoral
- TGF: Factor de crecimiento transformante involucrado en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular
- VEGF: Factor de crecimiento vascular-endotelial
- V_H D y J: Segmentos génicos
- (λ) :Lambda
- VPR: Respuesta de proteína desplegada
- MYD88: Receptores de la inmunidad innata
- OB: Osteoblasto
- OC: Osteoclastos
- OPG: Osteoprotegerina
- PCR: Proteína C reactiva/Reacción en cadena de la polimerasa
- PET/TC: Tomografía por emisión de positrones
- Proteína M: Proteína monoclonal
- RANKL: Ligando receptor activador para el factor nuclear KB(molécula del metabolismo óseo)
- R-ISS: international staging system reivised.
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TC: Tomografía computarizada
- TGF: Factor de crecimiento transformante involucrado en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular
- VEGF: Factor de crecimiento vascular-endotelial
- (λ) :Lambda

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2018). *Inmunología celular y molecular, ed 9*. Barcelona, España: Elsevier.
- American Cancer Society. (19 de Julio de 2018). *macroglobulinemia de Waldenstrom*. Obtenido de cancer.org: <https://www.cancer.org/cancer/waldenstrom-macroglobulinemia/about/what-is-wm.html>
- Arriola, J., Duarte, P., Fantl, D., Garate, G., Lopresti, S., Ochoa, P., . . . Zabaljauregui, S. (2019). Gammopatías monoclonales. *Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento*, 131-176. Obtenido de http://www.sah.org.ar/docs/2019/Gammapatias_Monoclonales.pdf
- Berenson, J. R. (septiembre de 2019). Manual MSD Institute for Myeloma and Bone Cancer Research. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-de-las-c%C3%A9lulas-plasm%C3%A1ticas/mieloma-m%C3%BAltiple>
- Blum, A., Bazou, D., & O'Gorman, P. (Abril de 2018). *Mieloma múltiple latente: prevalencia y evidencia actual que guía las decisiones de tratamiento*. Obtenido de PubMed.gov: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360091/>
- Dimopoulos, M., & Kastritis, E. (2019). How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 134 (23), 2022–2035. DOI: 10.1182/blood.2019000725
- Fauci, J., Hauser, K., & Loscalzo, L. (2019). *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. Santa fe, Mexico: McGraw-Hill Education. Obtenido de <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2461#197384565>
- Fernand, J., Bridoux, f., Dispenzieri, A., Jaccard, A., Kyle, R., Leung, N., & Merlini, G. (4 de Octubre de 2018). Gammapatía monoclonal de importancia clínica: un concepto novedoso con implicaciones terapéuticas. *Blood* 132(14), 1478–1485. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839480
- Glavey, S., & Leung, N. (2016). Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. *Blood Reviews* 30(3), 223-231. DOI: 10.1016/j.blre.2015.12.001
- HNHCP. (2017). *Programa de aprendizaje sobre el Mieloma múltiple - Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group*. Carol Krcmar. Obtenido de <http://www.hemcare.org/multiple-myeloma-learning-program.html>

- Hoffman, W., Lakkis, D., & Chalasani, E. (2016). B Cells, Antibodies, and More. *CJASN* *January 11(1)*, 137-154. DOI: 10.2215/CJN.09430915
- Hunter, C. A., & Poonam, S. (27 de Marzo de 2020). *Histología, células plasmáticas*. Obtenido de pubmed.gov: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556082/>
- International Myeloma Foundation. (Agosto de 2019). *International Myeloma Foundation*. Obtenido de <https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-revised-iss-r-iss>
- Jalali, S., Price, T., Paludo, J., Villasboas, J., Kim, H., Yang, Z., . . . Ansell, S. (2018). Los ligandos de PD-1 solubles regulan la función de las células T en la macroglobulinemia de Waldenstrom. *Blood Advance* *2 (15)*, 1985-1997. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018021113
- Kastritis, E., Morel, P., Duhamel, A., Gavriatopoulou, M., Kyrtsolis, M., Durot, E., . . . Gi, N. (2019). Un sistema de puntuación de pronóstico internacional revisado para la macroglobulinemia de Waldenström. *Leucemia* *33(11)*, 2654 - 2661. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y
- Kristinsson, S., Björkholm, M., Andersson, T., Eloranta, S., Dickman, P., Goldin, L., . . . Landgren, O. (2009). Patrones de supervivencia y causas de muerte tras un diagnóstico de gammapatía monoclonal de importancia indeterminada: un estudio poblacional. *Haematologica* *94(12)*, 1714-1720. DOI: 10.3324/haematol.2009.010066
- Landgren, O. (Diciembre de 2010). Gammapatía monoclonal de significado indeterminado y mieloma latente: nuevos conocimientos sobre fisiopatología y epidemiología. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. *2010(1)*, 295-302. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.295
- Madhira, B., Madhav, V., Adapa, S., Naramala, S., Ravella, P., Parikh, K., & Gentile, T. (2020). Avances recientes en el tratamiento del mieloma múltiple latente. *World J Oncol* *11(2)*, 45-54. DOI: 10.14740/wjon1245
- Mesa, M., Jaramillo, P., Diaz, L., & Gálvez, K. (2019). Cadenas ligeras libres en suero en el diagnóstico de Gammapatías. *Revista Avances en Salud* *3 (2)*, 42-53. DOI: 10.21897/25394622.1861
- Morales, A., & Lozano, A. (2014). Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general. *Rev Hematol Mex* *15(4)*, 184-189. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2014/re144e.pdf>
- Ocio, E., & García, R. (2014). Macroglobulinemia de Waldenström. *HEMATOLOGÍA* *18*, 58-62. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/2014/vol18/ex/15-58-62.pdf>

- Rajkumar, V. (Junio de 2016). Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 36*, 418-423. DOI:10.1200/EDBK_159009#
- Richmond, J., & Fonseca, J. (2016). Mieloma multiple y otras gammopatías monoclonales. En G. Saenz, *Hematología Analítica, sexta edición*. (págs. 331-345). San Jose, C.R: EDNASS-CCSS.
- Rincon, N., Jaramillo, P., & Llanos, C. (2017). Morfología e inmunofenotipo de las células plasmáticas en el mieloma múltiple. *Medicina & Laboratorio 23*, 443-458. DOI:10.36384/01232576.22
- Roghayian, A., & Newman, R. (s.f). *Células B*. Obtenido de Sociedad Británica de Inmunología: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/c%C3%A9lulas-b>
- Rojas, W., Anaya, J., & Aristizabal, B. (2010). *Inmunología de Rojas, decimo quinta ed.* Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas (CIB).
- Seiter, K., & Besa, E. (2020). Macroglobulinemia de Waldenström. *Medscape*, 1-25. Obtenido de <https://emedicine.medscape.com/article/207097-print>
- Senz, G., Valverde, B., & Rodríguez, W. (2016). *Hematología Analítica 6ta ed.* San Jose, Costa Rica: EDNASSS.
- Sociedad Americana Contra El Cáncer. (Febrero de 2018). *Etapas del mieloma múltiple*. Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/mieloma-multiple/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
- Tellier, J., & Nutt, S. (2019). Células plasmáticas: la programación de una máquina secretora de anticuerpos. *European Journal of Immunology 49*, 30-37. DOI: 10.1002/eji.201847517
- The Global Cancer Observatory, OMS. (2018). *GLOBOCAN*. Obtenido de <https://gco.iarc.fr/today/home>
- The Leukemia & Lymphoma Society. (2012). *Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström*. White Plains, New York: Revista Mamaroneck, NY.
- Varettoni, M., Zibellini, S., Defrancesco, I., Ferretti, V., Rizzo, E., Malcovati, L., . . . Paulli, M. (2017). Patrón de mutaciones somáticas en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström o gammapatía monoclonal IgM de significado indeterminado. *Hematologica 102 (12)*, 2077–2085. DOI: 10.3324/haematol.2017.172718
- Verri, V. (2014). Enfermedad ósea en mieloma múltiple. *Hematología 18*, 37-39. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/2014/vol18/ex/10-37-39.pdf>

ANEXO

LISTA DE TABLAS Y PAGINAS ASOCIADAS

Tabla 3.1	<i>Criterios de diagnóstico de IMWG (2014) para GMSI, SMM y MM</i>	pág.32
Tabla 4.1	<i>Grupos de riesgo de acuerdo a estudio molecular del MM</i>	pág.33
Tabla 4.2	<i>Diagnostico generales y complementario en MM</i>	Pág.39
Tabla 4.3	<i>Características inmunofenotípicas de CP en MM y MW</i>	pág. 40
Tabla 4.4	<i>Sist. De estadificación internacional revisado MM</i>	pág.41
Tabla 5.1	<i>Manifestaciones clínicas en MW.</i>	pág.49
Tabla 5.2	<i>Frecuencia de hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con MW sintomática.</i>	pág.50
Tabla 5.3	<i>Diagnostico generales y complementario en MW</i>	pág.51
Tabla 5.4	<i>Sistema de puntuación pronostica para MW, IPSSWM.</i>	pág. 54

Tabla 3.1 Criterios de diagnóstico de IMWG (2014) para GMSI, SMM y MM

	GMSI	SMM	Mieloma múltiple
Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA)	<3 g / dL	≥ 3 g / dL	≥ 3 g / dL
	Y	Y / o	Y / o
Células plasmáticas de médula ósea clonal	<10%	≥ 10%	≥ 10%
	Y	Y	Y
CRAB	Ausente	Ausente	Presente

Adaptado de Madhira, y otros, 2020 Avances recientes en el tratamiento del mieloma múltiple latente. *World J Oncol* 11(2), 45-54.

Tabla 4.1 Grupos de riesgo de acuerdo a estudio molecular del MM

Riesgo alto (15% de los pacientes)	t(14;16)(q32;q23) (FISH) t(14;20)(q32;q11) (FISH) del(17)(p13) (FISH) del13q o monosomía 13 en metafase (citogenético) Cariotipo complejo
Riesgo intermedio (10% de los pacientes)	t(4;14)(p16;q32) (FISH) Ganancia 1q (Grupo español alto riesgo)
Riesgo bajo (75% de los pacientes)	Hiperdiploidia t(11;14)(q13;q32) (FISH) t(6;14)(p21;q32) (FISH)

Recuperado de Arriola, J., Duarte, P., Fantl, D., Ochoa, P., . . . Zabaljauregui, S. (2019). Gammapatías monoclonales. *Sociedad Argentina de Hematología*, 131-176.

Tabla 4.3 Características inmunofenotípicas de CP en MM y MW

Antígeno	CP normal	CP MM	CP MW
CD19	+	(-)	+
CD38	++	+	++
CD138	+	++	+
CD56	(-)	+	(-)
CD117	(-)	+	(-)
Cadena liviana	Policlonal	Monoclonales	Monoclonales
CD45	+	(-)	+

Recuperado de Arriola, J., Duarte, P., Fantl, D., Ochoa, P., . . . Zabaljauregui, S. (2019). Gammapatías monoclonales. *Sociedad Argentina de Hematología*, 131-176.

Tabla 5.1 Manifestaciones clínicas en MW.

Propiedades de la IgM monoclonal	Condición diagnóstica	Manifestación clínica
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, hemorragias retinianas, calambres, mareos, hemorragia oronasal e intracraneal, secreción inadecuada de eritropoyetina, insuficiencia cardíaca.
Precipitación del frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrosianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío
Actividad de autoanticuerpo anti MAG y GM1	Neuropatía periférica sensitivo motora	Inestabilidad, temblor ye disfunción sensorial vibratoria prominente pero con poca participación motora, parestesias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia muscular en estadios avanzados
Actividad de anticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de anticuerpo anti GR (anti I/i)	Aglutininas frías	Anemias hemolíticas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	Piel: pápulas, enfermedad bullosa, rash (síndrome de Schnitzler) GI: diarrea, malabsorción, sangrados Renal: proteinuria, fallo renal de lenta instalación (fallo renal agudo infrecuente)
Depósito de fibras amiloideas	Disfunción orgánica	Fatiga, pérdida de peso, edema, hepato y esplenomegalia, macroglosia, cardiomegalia, fallo renal y hepático, neuropatía sensitiva y disautonómica

Recuperado de Arriola, J., Duarte, P., . . . Zabaljauregui, S. (2019). Gammapatías monoclonales. *Sociedad Argentina de Hematología*, 131-176.

Tabla 5.2 Hallazgos clínicos y de laboratorio de la MW sintomática.

características y síntomas del paciente	N = 595
media de edad	69 (24-92)
sexo M/f, %	60/40
media, compromiso de MO	52%
MYD88 L265P* (N = 84)	77%
media IgM	3480 mg/dL
media IgG	790 mg/dL
media IgA	85 mg/dL
media en Hemoglobina	10.1 g/dL
Hemoglobin <10 g/dL	46%
Plaquetas, $\times 10^9/L$, media	215
Plaqueta, $<100 \times 10^9/L$	12%
dlob.blancos $\times 10^9/L$, media	6.6
b2-microglobulina, media	3.36 mg/dL
albumina serica	3.6 g/dL
albumina serica <3.5 g/dL	40%
media LDH, U/L (ULN < 225 IU/L),	180
LDH > ULN	20%
presencia de crioglobulina	5.5%
enfermedad por crioaglutininas	4%
linfadenopatía	36%
esplenomegalia	29%
Presentación clínica en el momento de la enfermedad sintomática: principal indicación del tratamiento (en muchos pacientes estuvo presente más de un motivo)	
Anemia/citopenias	42%
síntomas B	25%
hiperviscosidad	17%
Neuropatía	12%
Amiloidosis	1.5%
síntomas de crioglobulinemia	1.3%
síntomas de enfermedad por crioaglutininas	0.6%
otros	0.6%

Adaptado de “Como tratar MW” por Dimopoulos, M., & Kastritis, E. (2019). *Revista Blood* 134 (23), 2022–2035.