

Macroglobulinemia de Waldenström

Guía básica para entender
la médula ósea



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation



Guía básica para entender la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström

Declaración de la visión de la IWMMF

Un mundo sin macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Declaración de la misión de la IWMMF

Apoyar y educar a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenström (MW) mientras se avanza en la búsqueda hacia una cura.

Publicado por la Fundación internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMMF)

La IWMMF le ofrece esta información de forma gratuita. Considere unirse o contribuir a la IWMMF para que podamos seguir proporcionando materiales como este y para apoyar la investigación en pos de mejores tratamientos y de encontrar una cura para la macroglobulinemia de Waldenström. Puede unirse o contribuir desde nuestro sitio web, <https://iwmmf.com/>, o puede enviar su contribución a la siguiente dirección: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.

La IWMMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos según el apartado c 3 del artículo 501 del código federal de los impuestos estadounidense (núm. Fed 54-1784426).

Copyright© IWMMF, junio de 2022

PRÓLOGO

Esta edición de 2022 de la *Guía básica para entender la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström* está publicada por la Fundación internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWMF), una organización sin fines de lucro fundada en 1994 por Arnold Smokler. La IWWMF se estableció para ofrecer apoyo y motivación mutuos a la comunidad afectada por la macroglobulinemia de Waldenström y a otras personas interesadas en la enfermedad; para aportar información y ofrecer programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes; y para promover y apoyar la investigación en pos de conseguir mejores tratamientos y, principalmente, una cura.

La IWWMF agradece la colaboración de Debra Entin, Glenn Cantor, Tom Hoffmann, Sue Herms y Linda Nelson para la redacción o edición de la *Guía básica para entender la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström*. La IWWMF también agradece a la Dra. Shayna Sarosiek del Dana-Farber Cancer Institute de Boston, Massachusetts, por la revisión médica de esta publicación de 2022.

Copyright© IWWMF, mayo de 2022

Este folleto cuenta con el respaldo de Pharmacyclics, una empresa de AbbVie, y de Janssen Biotech, Inc.



Guía básica para entender la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström

Introducción

Macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un tipo de cáncer poco común de crecimiento lento que suele afectar a los ganglios linfáticos, la médula ósea y el bazo. Los cánceres de este tipo se denominan linfomas. La MW se clasifica como un tipo de linfoma conocido como linfoma no Hodgkin. El linfoma no Hodgkin no constituye una enfermedad por sí solo: se refiere a un grupo de linfomas diferentes que se originan en un tipo de glóbulo blanco llamado linfocito.

Tejidos linfáticos

Los tejidos linfáticos ayudan al cuerpo a combatir las enfermedades y las infecciones. El tejido linfático se encuentra en muchas partes del cuerpo, incluidas las siguientes:

- Ganglios linfáticos: glándulas pequeñas con forma de frijol; algunos se agrupan en zonas como las axilas, los lados del cuello, la ingle, el abdomen y el pecho.
- Determinados órganos, como el bazo, las amígdalas, las adenoides y el timo.
- **Médula ósea: el tejido esponjoso y suave en el centro de la mayoría de los huesos. Aquí se producen las células sanguíneas nuevas.** Existen tres tipos principales de células sanguíneas:
 - Glóbulos rojos (eritrocitos), que transportan el oxígeno a través del cuerpo.
 - Plaquetas (trombocitos), que inician la formación de coágulos sanguíneos para detener el sangrado y ayudar con la cicatrización de heridas.
 - Glóbulos blancos (leucocitos), que ayudan a combatir las infecciones y algunas enfermedades en el cuerpo.

La MW es un linfoma que afecta tipos específicos de glóbulos blancos llamados linfocitos B o células B de forma abreviada. La médula ósea genera la mayoría de los glóbulos blancos, por lo que resulta útil saber cómo funciona la médula ósea a fin de comprender la MW.

¿Qué es la médula ósea?

Estructura básica y función

La médula ósea es un material esponjoso y gelatinoso que llena el centro de los huesos, conocido como la cavidad medular. Está protegido por una capa exterior dura llamada hueso compacto o hueso cortical, que está envuelto por una membrana fibrosa densa llamada periostio.

Las células madre se encuentran dentro de la médula ósea. Estas son células inmaduras que tienen la capacidad de convertirse en diversos tipos de células. La médula ósea alberga dos tipos de células madre:

- **Células madre mesenquimales:** Producen tejido conectivo del cuerpo, como cartílago, hueso y grasa.
- **Células madre hematopoyéticas:** Son responsables de la formación y el desarrollo de todas las células sanguíneas, un proceso conocido como hematopoyesis.

Cada tipo de célula sanguínea generada por la médula ósea tiene una duración determinada. Los glóbulos blancos duran desde horas hasta días, las plaquetas unos diez días y los glóbulos rojos unos 120 días. La médula ósea debe reemplazar estas células constantemente a lo largo de su vida. Además, la médula ósea responde ante las exigencias cambiantes del cuerpo. Por ejemplo, la producción de glóbulos blancos aumenta en respuesta a una infección; la cantidad de glóbulos rojos aumenta cuando el cuerpo necesita más oxígeno, y se generan más plaquetas cuando ocurre un sangrado.

Tipos de médula ósea

Su cuerpo tiene dos tipos de médula ósea: médula roja y médula amarilla. Al nacer, toda la médula ósea es roja, y permanece así hasta los siete años de edad, cuando empieza a convertirse gradualmente a la médula amarilla más grasosa. En un adulto de mediana edad, cerca de la mitad de la médula ósea es roja, y la otra mitad es amarilla.

Cada tipo de médula ósea cumple funciones específicas.

- La **médula ósea roja**, llamada tejido mieloide, está compuesto por tejido fibroso de alta densidad vascular que contiene las células madre hematopoyéticas o formadoras de células sanguíneas. Los glóbulos rojos, las plaquetas y la mayoría de los glóbulos blancos se forman dentro de la médula ósea roja. En los adultos, la concentración más alta de médula roja se encuentra dentro de los huesos de la espalda (vertebras), el hueso del pecho (esternón), la pelvis (hueso de la cadera, donde se realiza la

mayoría de las biopsias de médula ósea), las costillas, el cráneo y en los extremos del hueso superior del brazo (húmero), el hueso del muslo (fémur) y el hueso de la espinilla (tibia).

- La **médula ósea amarilla** es más grasosa y contiene células madre mesenquimales, que generan el tejido conectivo del cuerpo. Asimismo, la médula amarilla almacena la grasa y los nutrientes que utiliza la médula roja y ayuda a mantener un ambiente propicio para el funcionamiento de la médula ósea. La médula ósea amarilla se encuentra en la cavidad hueca de los huesos largos, como los brazos y las piernas, y suele estar rodeada por una capa de médula ósea roja.

Microambiente de la médula ósea

Si un científico observara de cerca la médula ósea con un microscopio, vería lo que se denomina el “microambiente”. El microambiente es la disposición de células y estructuras que permiten la comunicación, o señalización, entre las células de la médula ósea. El microambiente desempeña un papel importante en la proliferación tanto de las células cancerígenas (malignas) como de las sanas. Actualmente, se está investigando mucho para comprender mejor el papel del microambiente en el desarrollo y la proliferación de las células malignas, así como el efecto del microambiente en las respuestas al tratamiento.

Desarrollo de células sanguíneas

Una comprensión básica del proceso de desarrollo normal de las células sanguíneas, como se muestra a continuación, le permitirá apreciar qué es lo que falla cuando padece de MW. Las células madre hematopoyéticas (que forman células sanguíneas) pueden dividirse en dos tipos principales de células madre: mieloide y linfoide.

- Las **células madre mieloides** desarrollan una serie de células sanguíneas distintas, incluidas las siguientes:
 - Glóbulos rojos (eritrocitos), que contienen una proteína llamada hemoglobina, la cual capta el oxígeno de los pulmones y lo transporta en los glóbulos rojos hasta los tejidos que lo necesitan, como el cerebro, el corazón y los músculos. El valor de laboratorio de la hemoglobina se suele utilizar como índice de la cantidad real de glóbulos rojos que circulan por el organismo.
 - Plaquetas (trombocitos), que son fundamentales en la formación de coágulos para detener el sangrado. Las lesiones de tejidos (como un corte) disparan la actividad de plaquetas en la zona de una herida.
 - Los granulocitos cumplen una función importante para proteger el cuerpo contra infecciones, especialmente las infecciones bacterianas. Los granulocitos incluyen tres tipos de glóbulos

- blancos: basófilos, eosinófilos y neutrófilos.
- Monocitos, un tipo de célula importante para la defensa contra diversas infecciones.
- Las **células madre linfoides** desarrollan una serie de glóbulos blancos diferentes que conforman una parte central del sistema inmunológico, incluido lo siguiente:
 - Células aniquilantes naturales
 - Linfocitos T (células T)
 - Linfocitos B (células B)
 - Células plasmáticas

Normalmente, las células B maduran para convertirse en células plasmáticas y ayudar al cuerpo a combatir infecciones. La función de las células plasmáticas es producir una proteína llamada anticuerpo, también conocida como inmunoglobulina, o Ig de forma abreviada. Los anticuerpos ayudan a proteger al organismo de las enfermedades y las infecciones. Existen cinco tipos principales de anticuerpos, cuyas abreviaturas son IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Aunque la inmunoglobulina M (IgM) no es el anticuerpo más abundante, esta constituye el anticuerpo más grande, llamado macroglobulina.

¿Cómo afecta la MW a la médula ósea?

En la médula ósea, el desarrollo de linfocitos B en células plasmáticas es un proceso normal denominado activación. Cuando padece de MW, se suele producir una mutación en alguna parte del proceso de activación de la célula plasmática, lo que provoca el desarrollo de una célula anormal de MW.

Cuando se forma una célula de MW, esta se duplica y crea muchas copias de sí misma, llamadas clones. El clon anormal en la MW puede contener cualquiera de las células de esta activación, incluidos los linfocitos B, las células linfoplasmáticas (células que tienen características de linfocitos B y de células plasmáticas) y las células plasmáticas. Además, estas células clonales de MW generan cantidades inusualmente excesivas del anticuerpo IgM, lo que eleva los niveles de IgM en la sangre.

Por lo general, hay muchos tipos diferentes de anticuerpos IgM, cada uno compuesto por unas pocas células plasmáticas y presente en cantidades muy pequeñas. Como las células de MW surgen de un solo clon, toda la IgM que producen es la misma. Las grandes cantidades de un solo anticuerpo idéntico se denominan como “pico de inmunoglobulina monoclonal”, “pico monoclonal” o “pico M” de forma abreviada.

Debido al gran tamaño y la estructura voluminosa de la IgM, la sangre puede volverse más espesa ante niveles muy altos de IgM, una afección que se conoce como hiperviscosidad. La sangre espesa o viscosa no puede fluir por el cuerpo con facilidad. Esto puede provocar muchos de los síntomas asociados con la MW, incluidos sangrado excesivo, problemas de visión, complicaciones cardiovasculares y cuestiones relacionadas con el sistema nervioso.

Además, debido a que las células cancerosas anormales se multiplican una y otra vez sin atravesar una muerte celular planificada típica, pueden tomar el control de la médula ósea e interferir con la producción normal de células sanguíneas (hematopoyesis). Esto puede provocar una deficiencia de células sanguíneas sanas en el organismo. Como resultado, es posible que no pueda producir suficientes glóbulos rojos para transportar el oxígeno hacia los órganos del cuerpo de forma adecuada, lo que conduce a los primeros síntomas más comunes de la MW: debilidad y fatiga. También puede presentar niveles bajos en el recuento de otras células sanguíneas, como plaquetas (que genera problemas de sangrado) o neutrófilos (lo que reduce la capacidad de combatir las infecciones).

Procedimiento de biopsia de la médula ósea

Dado que las células sanguíneas sanas, incluidas las células inmunológicas que componen la IgM, se forman en la médula ósea, es aquí donde suelen comenzar las investigaciones de los problemas hematológicos (relacionados con la sangre). Si los análisis de sangre indican la presencia de recuentos bajos de células sanguíneas (citopenias) o niveles altos de IgM monoclonal, es posible que el médico recomiende un estudio de la médula ósea. **El diagnóstico de MW solo se puede confirmar mediante una prueba de la médula ósea**, ya que los síntomas de la MW pueden ser similares a los causados por otras enfermedades o infecciones.

Cuando se requiere una investigación exhaustiva de la médula ósea, se suelen tomar dos muestras: una aspiración y una biopsia de la médula ósea. La aspiración de la médula ósea es una muestra líquida de la médula ósea, y la biopsia es una muestra sólida del centro esponjoso de la médula.

Tanto la aspiración como la biopsia pueden realizarse en el consultorio médico o en el hospital. Estos procedimientos se realizan al mismo tiempo, normalmente en la parte trasera del hueso de la cadera. La zona se adormece con un anestésico local. En algunos casos, se puede emplear sedación leve. Una vez que se han anestesiado la piel y el hueso (adormecidos), se inserta una aguja para retirar médula ósea líquida con una jeringa (aspiración). Después, se inserta otra aguja en la misma zona anestesiada para extirpar un fragmento pequeño de médula ósea (biopsia).

Luego del procedimiento, se suele colocar una venda de presión en la zona para evitar el sangrado. Es posible que se presenten hematomas, sensibilidad o dolor leve en la zona de la biopsia. Por lo general, las personas pueden retomar sus actividades cotidianas el mismo día que se realiza la biopsia.

Examen y estudios de la médula ósea

Las muestras de aspiración y biopsia de la médula ósea se envían a un laboratorio para que un patólogo las analice en busca de anomalías.

■ **Biopsia de la médula ósea:** la muestra de la biopsia de la médula ósea se utiliza para evaluar la estructura de la médula, la cantidad de células presentes (celularidad), la proporción de los distintos tipos de células y la maduración de las células (diferenciación). La muestra se revisa con un microscopio.

En general, la MW presentará un exceso de linfocitos B, células linfoplasmáticas o células plasmáticas en la médula ósea. Las personas que padecen de esta enfermedad suelen tener una médula ósea hipercelular (una médula con más células de las que cabría esperar para la edad de la persona) debido a que las células malignas de la MW ocupan la médula ósea. La cantidad de estas células generalmente se informa como un porcentaje de infiltración de la médula ósea; esto es la cantidad de células malignas a las que se hace referencia cuando los médicos analizan los resultados con usted.

Sin embargo, la infiltración de células malignas en la médula ósea varía debido a que las células anormales no se distribuyen de manera uniforme en la médula. Tienden a aglutinarse en la médula ósea, y es posible que no se detecten en una muestra de biopsia específica. Por lo tanto, si se somete a más de una biopsia de médula ósea, podría obtener resultados distintos, ya que es probable que no se tomen muestras de biopsia del mismo punto exacto.

■ **Aspiración de médula ósea:** La muestra de aspiración de médula ósea se utiliza para evaluar la cantidad de cada tipo de célula y la forma de las células (morfología). También se usa para las pruebas genéticas detalladas. Se puede realizar una serie de pruebas variadas:

- **Citología:** la muestra de aspiración se frota en una capa fina de células en un portaobjetos de microscopio y se revisa para obtener una evaluación detallada de las células de la médula ósea. A su vez, esto permite al patólogo determinar si se presentan otras enfermedades de la médula ósea.

- **Citometría de flujo:** esta prueba se utiliza para identificar tipos de células específicos, como células plasmáticas o marcadores linfoplasmacíticos que se encuentran en la parte exterior de las células. Con este análisis, el anatomopatólogo puede identificar si hay clones de células anormales presentes.
- **Cariotipado:** un proceso realizado para evaluar el tamaño, la forma y la cantidad total de cromosomas. Los cromosomas son estructuras que se encuentran dentro de las células de la médula ósea y que contienen el ADN (el material genético del cuerpo humano). Un cariotipo puede brindar una idea general de las adiciones o supresiones de los cromosomas, así como de las translocaciones (intercambios de material entre diferentes cromosomas).
- **Hibridación fluorescente *in situ* (FISH):** el análisis exhaustivo de los cromosomas también puede incluir la prueba de FISH, que permite buscar cambios cromosómicos específicos que pueden asociarse a otros trastornos de la médula ósea, como el mieloma múltiple o el linfoma folicular. Aunque, en general, esta información no se utiliza para determinar el tratamiento o confirmar el diagnóstico de la MW, hay algunas mutaciones detectadas en estas pruebas que se observan a menudo en la MW, como una mutación TP53 y la delección 6q.
- **Pruebas de mutación genética:** normalmente se realizan pruebas adicionales para evaluar mutaciones genéticas específicas que suelen detectarse en las personas con MW. La mayoría de las personas con MW presenta una versión anormal (mutada) de un gen llamado MYD88; además, cerca del 40 por ciento de las personas con MW tiene una mutación del gen CXCR4; el 5 % no presentará una mutación de ninguno de estos. Deben realizarse análisis minuciosos para detectar una mutación en los genes MYD88 y CXCR4 como parte de un estudio inicial exhaustivo de la MW. Saber si existe una mutación en el gen MYD88 o en el gen CXCR4 es importante a la hora de decidir las opciones de tratamiento.

Para obtener información más detallada sobre estas y otras pruebas, consulte el folleto *Exámenes médicos* de la IWMMF, disponible en el sitio web <https://iwmmf.com/publications/>.

Según los resultados de biopsia y aspiración de médula ósea, análisis de sangre, pruebas de diagnóstico por imágenes y exploración física, además de si padece o no síntomas, el diagnóstico de MW se ajusta en uno de dos subtipos: sintomático, también llamado MW activa, o asintomático, es decir, sin síntomas.

No todas las personas recién diagnosticadas con MW precisan tratamiento de inmediato. Si no presenta síntomas, por lo general, no se necesita tratamiento. Una de cada cuatro personas (el 25 por ciento) es asintomática al diagnosticarse. Y, debido a que la MW es un linfoma de crecimiento lento, es posible que no tenga síntomas (o precise tratamiento) durante muchos años. Hable con un hematólogo/oncólogo sobre lo que indican los resultados de sus estudios y cómo se utilizarán para ayudar a desarrollar un plan de tratamiento personalizado.

Para obtener información más detallada sobre la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström, visite <https://iwmf.com/publications/> y desplácese hacia abajo hasta la **Hoja informativa “La médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström (nociones avanzadas)”**.

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Los pacientes deberían utilizar la información provista en consulta con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente documento sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright© La Fundación internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström, junio de 2022

Declaración de la misión de la IWMF

Apoyar y educar a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenström (MW) mientras se avanza en la búsqueda hacia una cura.

Declaración de la visión de la IWMF

Un mundo sin macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Publicado por la Fundación internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMF)

La IWMF le ofrece esta información de forma gratuita. Considere unirse o contribuir a la IWMF para que podamos seguir proporcionando materiales como este y para apoyar la investigación en pos de mejores tratamientos y de encontrar una cura para la macroglobulinemia de Waldenström. Puede unirse o contribuir desde nuestro sitio web, www.iwmf.com, o puede enviar su aporte por correo postal a la siguiente dirección: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Tel.: +1-941-927-4963 Fax: +1-941-927-4467
www.iwmf.com
Correo electrónico: info@iwmf.com

La IWMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos según el apartado c 3 del artículo 501 del código federal de los impuestos estadounidense (núm. Fed 54-1784426).