

## INTRODUCCIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo de los linfocitos B maduros poco frecuente que se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal detectable en el suero y que se asocia con una infiltración en la médula ósea de pequeños linfocitos, células plasmáticas y células linfoplasmáticas. Dado que demostrar la infiltración en la médula ósea por parte de las células de la MW es una parte necesaria del diagnóstico de la enfermedad, es importante conocer la médula ósea, cómo se ve afectada por la MW y los análisis de la médula ósea que se utilizan para confirmar el diagnóstico.

Para ver información más básica sobre la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenstrom, visite <https://iwmf.com/publications/> y desplácese hacia abajo hasta el folleto, **A Basic Guide to Understanding Your Bone Marrow and Waldenstrom's Macroglobulinemia** (Guía básica para entender la médula ósea y la macroglobulinemia de Waldenström).

## ELEMENTOS DE LA MÉDULA ÓSEA

En los adultos, las células que circulan por la sangre se forman en la médula ósea. La médula ósea es el tejido blando y esponjoso que se encuentra en el interior de los huesos, debajo de la parte dura y externa del hueso, que se llama «hueso compacto» o «cortical». Gran parte de la médula ósea de los humanos se encuentra en los huesos de la pelvis, el esternón (hueso del pecho) y las vértebras (huesos de la espalda). Dado que las células y las inmunoglobulinas que circulan por la sangre se forman en la médula ósea, es aquí donde suelen comenzar las investigaciones de los problemas hemáticos (relacionados con la sangre). Todos los glóbulos inmaduros o células precursoras se encuentran en la médula ósea.

Dentro de la médula ósea hay células madre, que son las que tienen el potencial de convertirse en diversos tipos de células. Según el tipo de células madre, pueden convertirse en glóbulos sanguíneos maduros, vasos sanguíneos, grasa, cartílago u otras estructuras. Las células madre hematopoyéticas se dividen en células madre mieloides y linfoides. Estas células madre acabarán convirtiéndose en los glóbulos rojos, las plaquetas y los glóbulos blancos que circulan por la sangre.

Las células madre mieloides son capaces de madurar hasta convertirse en precursores eritroides (glóbulos rojos inmaduros) y, finalmente, en eritrocitos (glóbulos rojos maduros). Dentro de los glóbulos rojos sanos, hay una proteína llamada «hemoglobina» que es la responsable de conservar el oxígeno dentro del glóbulo para luego liberarlo en los diferentes tejidos a medida que el glóbulo rojo circula por el organismo. El valor de laboratorio de la hemoglobina se suele utilizar como marcador indirecto de la cantidad de glóbulos rojos activos que circulan por el organismo.

Las células madre mieloides también pueden convertirse en megacariocitos. Los megacariocitos son las células más grandes que se encuentran en la médula ósea. Pequeños trozos de megacariocitos se separan de la célula y salen a la circulación como trombocitos, también llamados «plaquetas». Las plaquetas desempeñan un papel importante en la formación de coágulos de sangre y en la prevención de hemorragias.

Hay muchos tipos de leucocitos (glóbulos blancos), y todos ellos desempeñan un papel en la función del sistema inmunitario. Los glóbulos blancos se forman a partir de células madre mieloides y linfoides. Las células madre mieloides pueden convertirse en eosinófilos, basófilos, monocitos y neutrófilos, que desempeñan un papel importante en la protección contra las infecciones. Las células madre linfoides se convierten en células que también conforman una parte central del sistema inmunitario, incluidos los linfocitos B, los linfocitos T, las células plasmáticas y los linfocitos citolíticos naturales. Los linfocitos B son precursores de las células plasmáticas, y la vía normal para su desarrollo en células plasmáticas está alterada en la MW. En la MW, generalmente hay una mutación dentro de esta vía y se forma una población clonal de células (formada a partir de la división mitótica de una única célula somática). Por lo tanto, el clon anormal en la MW puede contener cualquiera de las células de esta vía, incluidos los linfocitos B, las células linfoplasmáticas (células que tienen características de linfocitos B y de células plasmáticas) y las células plasmáticas.

Las células plasmáticas producen anticuerpos (también llamados «inmunoglobulinas») que se liberan a la sangre. Cada anticuerpo está compuesto por cuatro proteínas, entre ellas un par de proteínas grandes llamadas «cadenas pesadas» y un par de proteínas pequeñas llamadas «cadenas ligeras». Hay muchas variedades de cadenas pesadas y dos categorías de cadenas ligeras, llamadas «kappa» y «lambda». En circunstancias normales, cada célula productora de anticuerpos seleccionaría las cadenas ligeras kappa o lambda, y todos los anticuerpos producidos por esa célula en particular utilizarían la cadena ligera kappa o lambda. Por lo general, hay una diversidad de células plasmáticas diferentes: algunas producen anticuerpos con cadena ligera kappa y otras producen anticuerpos con cadena ligera lambda. El resultado es que la sangre contiene habitualmente una mezcla de anticuerpos con diferentes cadenas pesadas y ligeras. También hay diferentes clases de anticuerpos. En la MW, la clase predominante se llama IgM. Los anticuerpos IgM están formados por 5 anticuerpos idénticos, todos unidos en un círculo para formar un gran complejo molecular.

Las células de la médula ósea no están dispuestas al azar. Si un científico observara de cerca la médula ósea al microscopio, vería lo que se llama el «microambiente». El microambiente es la disposición de células y estructuras que permiten la señalización entre las células de la médula ósea. El microambiente desempeña un papel importante en la proliferación tanto de las células 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.

Una pregunta sobre la MW es por qué las células malignas de la MW residen preferentemente en la médula ósea y no tanto en otras partes del cuerpo. Las pistas de esto pueden radicar en el microambiente de la médula ósea. Las interacciones entre las células de la MW y otras células y estructuras del entorno de la médula ósea pueden hacer de ella un lugar más propicio para la proliferación de las células de la MW. Uno de los mecanismos por los que las células de la MW se instalan en la médula ósea es una proteína de la superficie de las células de la MW, llamada «CXCR4», que interactúa con las señales del microambiente de la médula ósea. Las mutaciones en la CXCR4 provocan una acumulación de esta en la superficie de las células de la MW, lo que posiblemente facilite su retención y proliferación en la médula ósea. Es probable que también haya otras señales que ayuden a las células de la MW a permanecer y proliferar en la médula ósea, y la forma de interrumpir estas señales es un área de investigación científica activa.

Otra cuestión sobre la MW es por qué la población de células de la MW, a pesar de tener el gen MYD88 mutado y otras alteraciones que las hacen crecer y sobrevivir mejor que las células normales, se expanden tan lentamente (¡o directamente no lo hacen!) en pacientes asintomáticos (en observación) e incluso en algunos pacientes sintomáticos. La respuesta a esto se está investigando, pero la clave puede estar en las células inmunitarias del microambiente de la médula ósea. Es probable que estas células inmunitarias desempeñen un papel importante a la hora de mantener bajo control el crecimiento de las células de la MW. Los investigadores están tratando de comprender mejor la respuesta inmunitaria del organismo a las células de la MW con la esperanza de utilizar fármacos específicos para mejorar determinados aspectos críticos de la respuesta inmunitaria.

### **BIOPSIA Y ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA**

La biopsia y el aspirado de médula ósea pueden realizarse por muchas razones, entre ellas investigar la causa de las citopenias (bajo número de glóbulos) o evaluar la presencia de una neoplasia hemática. Cuando se requiere una investigación exhaustiva de la médula ósea, se suelen tomar dos muestras: un aspirado de médula ósea y una biopsia de médula ósea con aguja gruesa. El aspirado de médula ósea es una muestra líquida de la médula ósea, y la biopsia de médula ósea con aguja gruesa es una porción sólida de la médula.

Por lo general, las muestras de médula ósea se toman mientras el paciente está acostado de lado o boca abajo. El procedimiento puede hacerse en distintos lugares, como un consultorio, una sala de radiología intervencionista o un quirófano. Durante la biopsia y el aspirado de médula ósea, se utiliza un anestésico local (medicamento para adormecer la zona), similar al de los procedimientos dentales. Además, según la preferencia del paciente o del profesional, se puede utilizar la sedación consciente para que el paciente esté más cómodo. Esto no es una práctica habitual en muchas instituciones, y en la mayoría de los casos el procedimiento puede realizarse fácilmente solo con anestesia local. Una vez que se administra el anestésico local, el técnico utilizará una aguja hueca y una jeringa para tomar las

muestras de médula ósea. Generalmente, se utiliza una aguja distinta para tomar cada muestra, aunque se puede utilizar el lugar original anestesiado de la piel y el hueso para tomar las dos muestras. Una vez finalizada la biopsia de médula ósea, se ejerce presión sobre el lugar de la biopsia para evitar hemorragias y luego se coloca un vendaje. Por lo general, los pacientes pueden volver a sus actividades habituales el mismo día en que se realiza la biopsia, aunque se puede experimentar algún dolor temporal en el lugar.

### **INTERPRETACIÓN DE LOS INFORMES DE MÉDULA ÓSEA EN LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM**

Según el motivo por el que se haga la biopsia, las muestras de médula ósea pueden enviarse para realizar diferentes análisis. Muchos de los siguientes análisis se realizan habitualmente en pacientes con MW, y a continuación se describen los hallazgos típicos en la MW.

#### **BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA CON AGUJA GRUESA**

La biopsia de médula ósea con aguja gruesa se utiliza generalmente para evaluar la estructura de la médula ósea, la celularidad, el grado de maduración de las células y la proporción de los diferentes tipos de células.

##### **Celularidad**

La celularidad (número de células presentes en la médula ósea) varía con la edad. El número de células presentes en la médula ósea disminuye con la edad, mientras que la cantidad de grasa aumenta. En general, la cantidad de grasa en la médula ósea debería ser similar a la edad del paciente (es decir, un paciente de 70 años probablemente tendría un 60 % a un 80 % de grasa en la médula ósea). Con frecuencia, la primera evaluación que realiza un anatomopatólogo al examinar la médula ósea es evaluar su celularidad para determinar si la cantidad se correlaciona con la edad del paciente. Hay algunas afecciones, como la leucemia y el linfoma, en las que la grasa es sustituida por células malignas, y en este caso el número de células aumenta. En la MW, es habitual que el paciente tenga una médula hiper celular (una médula con más células de las que cabría esperar para la edad del paciente) debido a que las células malignas de la MW ocupan la médula ósea.

##### **Identificación celular**

Los anatomopatólogos pueden identificar fácilmente los tipos de células presentes en la biopsia con aguja gruesa observando la forma, el tamaño y la estructura de las células. Los anatomopatólogos estudian la muestra para determinar si hay un exceso o una disminución sustancial del número de células sanas. Las tinciones especiales, denominadas «inmunohistoquímicas», permiten identificar cada tipo de célula. En la MW, suele haber un exceso de células plasmáticas, linfocitos o células

linfoplasmas en la médula ósea. Estas células anormales, o las de otras neoplasias malignas, suelen encontrarse en grupos en lugar de distribuirse uniformemente por la médula ósea. El número de células anormales en la MW se suele comunicar como el porcentaje de infiltración en la médula ósea de células linfoplasmas, y es la cantidad de células malignas a la que se suele hacer referencia cuando se comentan los resultados con los pacientes.

En caso de sospecha de MW, una vez que se detecta un exceso de células plasmáticas, linfocitos o células linfoplasmas, los anatomopatólogos pueden determinar si estas células son monoclonales (células malignas relacionadas) analizando si todas las células tienen la misma expresión de cadenas ligeras de anticuerpos mediante hibridación *in situ* (véase más arriba, **Elementos de la médula ósea**, para ver una descripción de las cadenas ligeras de anticuerpos). La hibridación *in situ* es una técnica de laboratorio que permite al anatomopatólogo evaluar el ARNm (material genético) dentro de una célula para determinar qué cadena ligera producirá una célula.

Una población normal de muchas células mostraría una mezcla de células que utilizan kappa y otras células que utilizan cadenas ligeras lambda. En el caso de la MW, el clon maligno expresará de manera uniforme una cadena ligera kappa o lambda, lo que dará lugar a una cantidad anormalmente alta de esa cadena ligera en particular. El anatomopatólogo puede correlacionar el clon de células de la médula ósea con el tipo de cadena ligera que se observa en los análisis de sangre, concretamente mediante pruebas como la electroforesis de inmunofijación en suero (SIFE) o el ensayo de cadenas ligeras libres en suero (FLC).

### **ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA**

El aspirado de médula ósea es la muestra líquida que generalmente se utiliza para evaluar la cantidad de cada tipo de célula, así como la morfología celular (forma/contorno). El aspirado también es necesario en la mayoría de los casos para realizar pruebas genéticas detalladas.

#### **Frotis del aspirado**

El frotis del aspirado es una fina capa de células que se toma de la parte líquida de la médula ósea y que un anatomopatólogo puede examinar para analizar las células individuales. Lo ideal es que un aspirado de médula ósea contenga espículas (pequeños trozos de hueso) que indican que la muestra es adecuada y que se ha tomado de la ubicación correcta dentro de la médula ósea. El frotis del aspirado es importante para evaluar muchos trastornos de la médula ósea, como la mielodisplasia (un trastorno de la médula ósea que también puede dar lugar a la disminución de la producción de células o a la producción de células con formas anormales).

#### **Citometría de flujo**

La citometría de flujo también se realiza sobre el aspirado de médula ósea y puede identificar tipos específicos de células (por ejemplo, células plasmáticas o linfocitos B) basándose en los marcadores que se encuentran en el exterior de las células. La identificación de tipos celulares específicos mediante citometría de flujo se denomina «inmunofenotipificación». Con este análisis, un anatomopatólogo puede identificar si existe una población anormal (clonal) de células. Es importante tener en cuenta que no todas las células sobrevivirán al procesamiento para este análisis. Esto sucede sobre todo con las células plasmáticas, por lo que el porcentaje de células anormales detectadas en este análisis puede ser más bajo que el registrado en la biopsia con aguja gruesa.

### **Cariotipificación y FISH**

La cariotipificación es un proceso que se realiza para evaluar minuciosamente el tamaño, la forma y el número total de cromosomas. Los cromosomas son estructuras que se encuentran dentro del núcleo de las células, incluidas las de la médula ósea, y que contienen el ADN (el material genético del cuerpo humano). Un cariotipo puede dar una idea general de las adiciones o supresiones de los cromosomas, así como de las translocaciones (intercambios de material entre diferentes cromosomas). El análisis exhaustivo de los cromosomas también puede incluir la prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), que permite buscar cambios cromosómicos específicos que pueden estar asociados con otros trastornos de la médula ósea, como el mieloma múltiple o el linfoma folicular. Aunque en general no utilizamos esta información 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.

### **Análisis de mutaciones**

Cuando se obtiene el aspirado, una parte de esta muestra debe enviarse también para realizar otros análisis para evaluar las mutaciones genéticas específicas que suelen asociarse con la MW. Deben realizarse análisis minuciosos para detectar una mutación en los genes MYD88 y CXCR4 como parte de un estudio inicial exhaustivo de la MW. Este análisis puede realizarse mediante muchos procedimientos diferentes, como la secuenciación de próxima generación, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la secuenciación de Sanger. Saber si existe una mutación en el MYD88 o en el CXCR4 es importante a la hora de decidir las opciones de tratamiento.

El diagnóstico de la MW requiere la presencia de un linfoma linfoplasmocítico en la médula ósea. El aspirado de médula ósea y la biopsia, que incluyen la inmunofenotipificación y los análisis genéticos, ayudarán a confirmar el diagnóstico de la MW, al distinguirla del mieloma múltiple de IgM y de otros trastornos secretores de IgM, como el linfoma de la zona marginal y la leucemia linfocítica crónica.

### AGRADECIMIENTOS

La IWMF agradece los importantes aportes a nuestro conocimiento sobre la MW que han supuesto los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF agradece a la Dra. Shayna Sarosiek, de Dana-Farber Cancer Institute, por su ayuda en la redacción y revisión de esta hoja informativa.

### ACERCA DE LA IWMF

The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) es una organización sin fines de lucro 501(c)(3), dirigida por voluntarios y fundada por pacientes con una visión importante: «Un mundo sin MW» y la misión de «Apoyar y educar a todos los afectados por la MW mientras se avanza en la búsqueda de una cura».

En el sitio web [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com), encontrará más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo que ofrecen IWMF y sus organizaciones afiliadas.

La IWMF depende de donaciones para continuar su misión y apreciamos su apoyo. La Fundación posee una oficina comercial en 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Puede ponerse en contacto por teléfono al +1 941-927-4963, por fax al +1 941-927-4467 o por correo electrónico a través de [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

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© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation,

junio de 2022

*Esta hoja informativa cuenta con el apoyo de Pharmacyclics, una empresa de AbbVie, y de Janssen Biotech, Inc.*