

Macroglobulinemia de Waldenstrom

Pruebas Médicas



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

IWMMF

International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation



MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

PRUEBAS MÉDICAS

Declaración de la visión de la IWWMF

Apoyar a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenström mientras se avanza en la búsqueda de una cura.

Declaración de la misión de la IWWMF

Ofrecer apoyo y motivación mutua a la comunidad de la macroglobulinemia de Waldenström y otras personas interesadas en la enfermedad.

Aportar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes.

Promover y apoyar la investigación para conseguir mejores tratamientos y, a ser posible, la cura.

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

La IWWMF le ofrece esta información de forma gratuita. Considere unirse o contribuir con la IWWMF para que podamos seguir ofreciendo materiales como este, que apoyan la investigación hacia mejores tratamientos y una cura para la macroglobulinemia de Waldenström. Puede unirse o contribuir desde nuestro sitio web, www.iwwmf.com, o puede enviar su contribución a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

La IWWMF 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).

Revisado en 2016

PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS

Este manual se elaboró para las personas interesadas en la macroglobulinemia de Waldenström (MW). Su objetivo general es ofrecer un manual de referencia sencillo de las pruebas médicas que más se usan para diagnosticar y controlar el estado de la enfermedad de los pacientes con MW. Se presta una especial atención al hemograma, a la fórmula leucocitaria y a las inmunoglobulinas.

Queremos agradecer especialmente a Robert Kyle de la Clínica Mayo por la revisión médica del texto (2016).

Redactado originalmente por Guy Sherwood, MD, CCFP, FAAFP, 227

Revisado por Linda Nelson y Sue Herms, 2016

Derechos de autor de la IWWMF y Guy Sherwood, 2007 y 2016

Índice

INTRODUCCIÓN.....	1
PRUEBAS SANGUÍNEAS Y SÉRICAS PARA PACIENTES CON MW.....	1
Hemograma y fórmula leucocitaria	1
Recuento reticulocítico	6
Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE)	7
Inmunoglobulinas séricas.....	7
Viscosidad sérica (VS).....	13
Cadenas ligeras libres en suero (CLLs, cadenas ligeras libres kappa y lambda).....	13
β-2-microglobulina sérica	14
OTRAS PRUEBAS ESPECÍFICAS PARA PACIENTES CON MW	15
Pruebas metabólicas básicas y pruebas metabólicas completas	15
Pruebas urinarias	15
Biopsia de la médula ósea (BMO)	15
Citometría de flujo	16
PRUEBAS GENÉTICAS	16
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	16
Secuenciación del genoma.....	16
PRUEBAS PARA DETERMINADAS ENFERMEDADES EN LA MW.....	17
Amiloidosis.....	17
Anemia	17
Enfermedad por crioaglutininas	19
Crioglobulinemia	19
Neuropatía periférica (NP).....	19
Trastornos visuales	20

INTRODUCCIÓN

Hablar con su médico y compartir sus antecedentes médicos suelen ser las primeras fases del proceso de atención médica. La exploración física realizada por su médico identifica cambios en el organismo y detecta problemas o anomalías físicas. A partir de esta información surgen múltiples posibles diagnósticos o diagnósticos diferenciales.

En ese momento, suelen indicarse las pruebas médicas para ayudar al médico a estrechar la búsqueda del diagnóstico correcto y llegar a un acuerdo provisional sobre los objetivos terapéuticos. Las pruebas médicas, en sí mismas o por sí mismas, no diagnostican ni establecen el tratamiento; son piezas de un gran rompecabezas y deben entenderse de esa manera.

Las pruebas médicas siguientes se combinan con información sobre signos o síntomas típicos que pueden aparecer en la MW. Sin embargo, es importante comprender que los pacientes con resultados similares en las pruebas médicas pueden presentar tipos y grados muy distintos de síntomas. Los pacientes deben saber que algunos de estos signos y síntomas, así como los resultados de las pruebas médicas, pueden asociarse a otras enfermedades y no deberían asumir necesariamente que la causa es la MW.

Cuando corresponda, las secciones siguientes incluyen los «resultados normales» en unidades métricas. El sistema métrico se usa casi a nivel universal en los sistemas sanitarios. La principal diferencia entre los países radica en la nomenclatura de las concentraciones usadas. Los «resultados normales» para cada prueba indicada a continuación son aproximados, ya que cada laboratorio establece sus propios intervalos «normales» o de referencia, que aparecen junto con los resultados obtenidos. Los intervalos de referencia de su laboratorio pueden diferir de los que se indican en este manual.

PRUEBAS SANGUÍNEAS Y SÉRICAS PARA PACIENTES CON MW

La sangre es un tejido líquido que realiza muchas funciones vitales importantes en el cuerpo humano. La función más importante es el transporte y el suministro de oxígeno desde los pulmones a los tejidos del organismo y el subsiguiente transporte de los gases residuales, principalmente dióxido de carbono, desde los tejidos del cuerpo a los pulmones para su eliminación. La sangre tiene otras funciones vitales como el transporte y el aporte de células del sistema inmunitario, la coagulación, la participación en los sistemas de equilibrio ácido básico y de líquidos del organismo, regulación de la temperatura corporal, transporte de nutrientes y hormonas a los tejidos y el transporte para su posterior eliminación de residuos en riñones, pulmones y piel.

La sangre es unas tres veces más viscosa que el agua, es ligeramente salada y muy ligeramente alcalina o básica (pH 7,4). Las arterias transportan sangre roja, rica en oxígeno, de los pulmones a los tejidos y las venas transportan sangre de color rojo oscuro, pobre en oxígeno, de los tejidos a los pulmones de vuelta.

La sangre tiene dos componentes principales: el plasma, que es la parte líquida transparente y de color pajizo que contiene proteínas, enzimas, nutrientes y otras moléculas disueltas; y los elementos formes, que son los eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Algunas de las pruebas sanguíneas, que se describen a continuación, se llevan a cabo en la sangre completa y otras en la parte sérica de la sangre. El suero es el plasma sin los factores de la coagulación. Si se extrae sangre para hacer las pruebas séricas, se deja que coagule y después se trasvasa el suero para su análisis posterior.

Hemograma y fórmula leucocitaria

El hemograma es un grupo de pruebas frecuentes que analizan los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. El hemograma es una prueba automatizada que puede hacerse rápidamente y en ocasiones requiere la valoración definitiva por un anatomopatólogo o un hematólogo bajo microscopía directa. El hemograma mide el hematocrito, la hemoglobina, el tamaño (VCM) de cada eritrocito, la cantidad de hemoglobina por eritrocito (HCM), la concentración de hemoglobina en los glóbulos rojos (CHCM) y la cantidad de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. La fórmula leucocitaria recoge la cantidad de los distintos tipos de glóbulos blancos, como neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Si la fórmula leucocitaria automatizada es anómala, se realiza una fórmula manualmente para comprobar los

resultados. La fórmula leucocitaria manual es laboriosa y requiere la preparación de un portaobjetos de microscopio, un recuento visual de las células y un análisis de su morfología bajo el microscopio.

Esta sección revisará con detalle:

1. Serie roja: incluye el recuento eritrocitario, el hematocrito, la hemoglobina y los índices eritrocitarios (VCM, HCM y CHCM).
2. Serie blanca: incluye el recuento leucocitario y la fórmula leucocitaria.
3. Serie plaquetaria: el recuento plaquetario y el volumen plaquetario medio.

1. Serie roja (eritrocitos)

Recuento eritrocitario

La función más importante de los eritrocitos es transportar el oxígeno desde los pulmones a los tejidos y posteriormente transportar los gases residuales desde los tejidos para su expulsión por los pulmones.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para evaluar la cantidad y el tamaño de los eritrocitos.
2. Para determinar el contenido y el estado de la hemoglobina de los eritrocitos.
3. Para ayudar a diagnosticar problemas de salud relacionados con la sangre.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. **Hombres:** De 4,2 a 5,4 millones de eritrocitos por microlitro de sangre (de 4,2 a 5,4 x 10¹²/l). **Mujeres:** De 3,6 a 5 millones de eritrocitos por microlitro de sangre (de 3,6 a 5 x 10¹²/l).

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Una disminución del recuento eritrocitario puede indicar anemia, sobrecarga de líquidos o hemorragia grave.
2. Un recuento elevado puede indicar policitemia (una enfermedad caracterizada por un aumento de los eritrocitos).
3. Se necesitan pruebas adicionales para determinar el diagnóstico exacto.

Hematocrito (Hto)

Esta prueba simplemente mide el porcentaje (%) de eritrocitos en una muestra de sangre. Los resultados varían según el sexo y la edad del paciente, y las personas más jóvenes como lactantes y preadolescentes tienen valores más bajos.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para ayudar a diagnosticar trastornos sanguíneos.
2. Para ayudar a calcular el volumen y la concentración de células sanguíneas.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. **Hombres:** Del 42 % al 54 %. **Mujeres:** Del 38 % al 46 %.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Un porcentaje bajo de hematocrito puede indicar anemia, sobrecarga de líquidos o hemorragia masiva.
2. Un porcentaje alto de hematocrito puede indicar policitemia, deshidratación u otras enfermedades.

Hemoglobina (Hb)

La molécula de hemoglobina es la metaloproteína de los eritrocitos que contiene hierro. Su finalidad es transportar oxígeno en la sangre. La hemoglobina representa el 97 % del peso seco del glóbulo rojo. La porción de hemoglobina del hemograma mide la cantidad de hemoglobina por volumen de sangre total.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para detectar anemia o policitemia o para valorar la respuesta a diversos tratamientos.
2. Para ayudar en el cálculo de la información adicional de un hemograma.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. La concentración de hemoglobina varía algo en función del tipo de muestra obtenida (muestra de sangre capilar, muestra de circulación central a través de una vía o lo más frecuente, muestra de venas periféricas). Los valores de Hb también dependen del sexo de la persona y el valor máximo disminuye con la edad de la persona.
2. **Hombres:** De 14 a 18 g/dl o de 140 a 180 g/l. **Mujeres:** De 12 a 16 g/dl o de 120 a 160 g/l.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Los valores bajos de hemoglobina pueden indicar anemia, hemorragia reciente o sobrecarga de líquidos.
2. Los valores altos de hemoglobina suelen verse en casos de policitemia o deshidratación.

Índices eritrocitarios

Los índices eritrocitarios aportan información importante sobre el volumen o el tamaño (VCM), el peso de la hemoglobina (HCM) y el porcentaje de hemoglobina (CHCM) de los eritrocitos en una muestra.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. La información es importante cuando se diagnostica y evalúa la anemia.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. El VCM (volumen corpuscular medio) es la proporción del hematocrito con respecto al recuento eritrocitario: de 80 a 100 fl.
2. La HCM (hemoglobina corpuscular media) es el peso promedio de la hemoglobina en un eritrocito: de 26 a 32 pg.
3. La CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) es la cantidad en porcentaje de hemoglobina en un volumen determinado de eritrocitos: del 30 % al 60 % g/dl.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. El VCM calcula el tamaño promedio de los eritrocitos e indica si son microcíticos (pequeños), macrocíticos (grandes) o normocíticos (normales). Es frecuente ver eritrocitos pequeños en la anemia ferropénica (déficit de hierro), mientras que los eritrocitos grandes son típicos de algunas deficiencias de vitaminas. El VCM es un valor clave para evaluar la anemia.
2. La HCM aportará con frecuencia claves del estado de la síntesis de hemoglobina. Los valores bajos se ven en casos de enfermedades crónicas, anemia ferropénica, etc.
3. Los valores de la CHCM son útiles para distinguir los eritrocitos normocromicos (con una coloración normal) de los eritrocitos hipocromicos (más pálidos) e hiperocrómicos (más oscuros), que pueden verse en determinados estados patológicos.

Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)

El ADE aporta una medición cuantitativa de la variación del tamaño de los eritrocitos circulantes.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Se trata de una prueba bastante avanzada para evaluar la distribución por edad de la población eritrocitaria, ya que los glóbulos rojos más jóvenes son más grandes que los más viejos.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Del 13,5 % al 15,5 %.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Un aumento del resultado puede indicar con frecuencia una respuesta al tratamiento de la anemia, ya que los eritrocitos jóvenes (que son más grandes) se producen a un ritmo más rápido de lo habitual.

2. Un valor bajo sugerirá una población estática de eritrocitos, con poca variabilidad de tamaño (y edad).

2. Serie blanca (leucocitos)

Recuento leucocitario

El recuento leucocitario determina cuántos glóbulos blancos hay en un volumen determinado de sangre. En un día concreto, el recuento leucocitario puede variar hasta en 2000, debido a un ejercicio extenuante, estrés o infección. La cantidad de leucocitos puede aumentar o disminuir de manera significativa en determinadas enfermedades, pero como herramienta diagnóstica es más útil cuando también se tienen en cuenta la fórmula leucocitaria y el estado de salud.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para detectar infección, inflamación o determinados tumores hematológicos.

2. Para determinar la necesidad de seguir evaluando, como la fórmula leucocitaria o un aspirado y biopsia de médula ósea.

3. Para controlar la respuesta de un paciente al tratamiento del cáncer.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Los recuentos leucocitarios normales oscilan entre 4000 y 10 000 leucocitos por mililitro cúbico (mm^3) de la sangre total (de 4 a $10 \times 10^9/\text{l}$).

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Un recuento elevado de leucocitos, denominado leucocitosis, suele indicar infección. Los acontecimientos estresantes como traumatismos, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, pueden aumentar temporalmente el recuento de leucocitos. Algunas neoplasias hematológicas se caracterizan por cantidades elevadas de leucocitos.

2. Un recuento bajo de leucocitos, denominado leucopenia, suele indicar problemas de la médula ósea. Los productos químicos tóxicos y las infecciones víricas pueden provocar una disminución de leucocitos. En la gripe y otras infecciones víricas, como la fiebre tifoidea, el sarampión, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis y la rubéola, es característica la leucopenia.

Fórmula leucocitaria

La fórmula leucocitaria se usa para valorar la distribución de los cinco principales tipos de leucocitos: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para evaluar la capacidad del cuerpo de resistir y superar una infección.

2. Para determinar la fase y gravedad de una infección.

3. Para detectar infecciones parasitarias.

4. Para detectar y valorar las reacciones alérgicas.

5. Para detectar e identificar diversos tipos de leucemia y linfoma.

¿Cuáles son los resultados normales?

La tabla siguiente muestra los niveles relativos de los cinco tipos de leucocitos clasificados en la fórmula leucocitaria. En algunos laboratorios, se usa el término «granulocitos» para referirse a la cantidad y/o porcentaje combinado de leucocitos que contienen gránulos en su citoplasma. Son neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Tipo de célula	% de células	Cantidades absolutas
Neutrófilos	del 48 % al 77 %	$1,9-8,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Linfocitos	del 16 % al 43 %	$0,9-5,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Monocitos	del 0,6 % al 9,6 %	$0,16-1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Eosinófilos	del 0,3 % al 7 %	$0,0-0,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)
Basófilos	del 0,3 % al 2 %	$0,0-0,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($\times 10^9/\text{litro}$)

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

La tabla siguiente resume la correlación entre patrones anómalos de fórmula leucocitaria y un amplio grupo de enfermedades y trastornos:

	Aumento en caso de:	Descenso en caso de:
Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Traumatismo • Trastornos metabólicos • Respuesta al estrés • Enfermedad inflamatoria • Leucemias 	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión de la médula ósea • Infecciones • Trastornos hepáticos y esplénicos • Enfermedades vasculares del colágeno • Déficit vitamínico
Eosinófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos alérgicos • Infecciones parasitarias • Enfermedades cutáneas • Tumor maligno • Varios otros mecanismos 	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al estrés • Traumatismo • Síndrome de Cushing
Basófilos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemias • Anemias hemolíticas • Linfoma de Hodgkin • Enfermedad inflamatoria crónica • Enfermedad renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo • Ovulación • Embarazo • Estrés
Linfocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Trastornos endocrinos • Trastornos inmunitarios • Leucemia linfocítica crónica • Enfermedades inflamatorias 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad grave • Tratamiento con corticosteroides • Inmunosupresión • Quimioterapia • Tumor maligno
Monocitos	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones • Enfermedad vascular del colágeno • Leucemias • Linfomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunosupresión

3. Serie plaquetaria

Recuento plaquetario

Las plaquetas o trombocitos son los elementos formes más pequeños de la sangre. Son los responsables de la coagulación sanguínea después de una lesión.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para determinar si la sangre coagula normalmente.
2. Para evaluar la función plaquetaria.
3. Para valorar los efectos de la quimioterapia o de la radioterapia en la producción de plaquetas.
4. Para diagnosticar y controlar un aumento o disminución grave de las plaquetas.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Los recuentos plaquetarios normales oscilan entre 130 000 y 400 000 plaquetas por mm^3 de sangre total (de 130 a $400 \times 10^9/\text{l}$).

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Un recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia) puede deberse a la supresión de la médula ósea en caso de cáncer o infección; un déficit de ácido fólico o vitamina B12; el atrapamiento de plaquetas en caso de esplenomegalia; un aumento de la destrucción de plaquetas debido a trastornos inmunitarios; o lesiones mecánicas de las plaquetas. Un recuento plaquetario por debajo de 20 000 puede deberse en ocasiones a una hemorragia espontánea. Cuando cae por debajo de 5000, una posible causa es una hemorragia cerebral mortal o una hemorragia gastrointestinal masiva.
2. Un recuento elevado de plaquetas (trombocitosis) puede deberse a una hemorragia grave, infección, cáncer, anemia ferropénica, cirugía reciente, embarazo o esplenectomía. Los trastornos inflamatorios también pueden causar un aumento de la cantidad de plaquetas.

Volumen plaquetario medio (VPM)

El volumen plaquetario medio (VPM) ofrece información adicional sobre la función plaquetaria.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. La medición del tamaño medio de las plaquetas puede aportar información indirecta de la patogenia de la trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas).

¿Cuáles son los resultados normales?

1. El tamaño normal de las plaquetas es de 7,2 a 11,1 fl.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Se observan plaquetas grandes cuando la trombocitopenia se debe a un aumento de la destrucción de plaquetas.
2. El volumen plaquetario medio aumenta porque las plaquetas más grandes, recién formadas, representan una proporción mayor que las plaquetas circulantes.
3. Un VPM que sea igual que el VPM de una persona no trombocitopénica no es un hallazgo normal en un paciente trombocitopénico y sugiere que el fallo en la producción plaquetaria tiene mucho que ver con la patogenia de la trombocitopenia.

Recuento reticulocítico

Los reticulocitos son eritrocitos inmaduros. Suelen ser más grandes que los eritrocitos maduros. Se puede valorar la producción eritrocitaria efectiva midiendo el recuento de reticulocitos. La cantidad de reticulocitos se expresa como un porcentaje del recuento total de eritrocitos. Generalmente, cuanto mayor sea el recuento de reticulocitos mayor será el ancho de distribución eritrocitaria (ADE).

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para detectar anemia o controlar su tratamiento.
2. Para distinguir entre distintos tipos de anemia.
3. Para ayudar a valorar la pérdida de sangre o la respuesta de la médula ósea a la anemia.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Los reticulocitos representan del 0,5 % al 2 % del recuento total de eritrocitos.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Un recuento bajo de reticulocitos indica una producción baja de eritrocitos, como se observa en la anemia hipoplásica o perniciosa. La insuficiencia de la médula ósea, la anemia aplásica y el síndrome mielodisplásico también cursan con recuentos bajos de reticulocitos.

2. Un recuento alto de reticulocitos demuestra respuesta al tratamiento de la anemia o una respuesta de la médula ósea sana a la anemia o a una hemorragia.

Velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSE)

Esta prueba mide la velocidad en la que los eritrocitos (glóbulos rojos) se depositan en el fondo de un tubo especial de muestra de sangre durante un periodo de tiempo específico. La VSE es una prueba sensible pero no específica, y suele ser el indicador más temprano de enfermedad cuando otras pruebas o signos físicos son normales. La VSE suele aumentar mucho en el mieloma múltiple, la MW y los trastornos inflamatorios sistémicos.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para evaluar el estado de los eritrocitos.

2. Para controlar la enfermedad inflamatoria o maligna.

3. Para ayudar a detectar y diagnosticar enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso u otras enfermedades del tejido conectivo.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Las velocidades de sedimentación normal oscilan entre 0 y 20 milímetros por hora.

2. Las velocidades aumentan gradualmente con la edad; una lectura de 30 a 40 puede no ser extraña en una persona mayor de 65 años.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. La velocidad de sedimentación eritrocitaria aumenta en el mieloma múltiple, MW, otros cánceres, embarazo, anemia e inflamación aguda o crónica.

2. El aumento de la viscosidad del suero de la MW, debido al aumento de los niveles de IgM, pueden incrementar de manera significativa la VSE.

Inmunoglobulinas séricas

La concentración de inmunoglobulina M (IgM) y su aumento o disminución son uno de los indicadores clave de la actividad maligna de las células B en la MW. Los médicos usan los niveles de IgM como uno de los criterios diagnósticos de MW y como marcador clave del avance de la enfermedad y de la eficacia del tratamiento. Los niveles de IgM son un indicador de remisión o recaída de la enfermedad y muchos usarán los niveles de IgM y, de manera más importante, la tendencia de los valores de la IgM en el tiempo como indicador de laboratorio de la aparición de los síntomas y de la garantía del tratamiento.

La IgM monoclonal es la inmunoglobulina producida por las células B monoclonales de la MW. Las moléculas IgM monoclonales tienen todas la misma composición molecular. En casos muy raros, un paciente con MW puede presentar dos tipos de IgM monoclonales de dos clones distintos de células B malignas de la MW. Algunos pacientes pueden incluso presentar IgM monoclonales de una línea celular cancerosa de la MW y una segunda inmunoglobulina monoclonal de una clase distinta (normalmente IgG) de otra línea celular cancerosa. De nuevo, no es frecuente y en este manual no se contempla debatir a fondo el tema de la biclonalidad. La IgM policlonal producida por las células B sanas del sistema inmunitario tiene composiciones moleculares distintas en función del antígeno al que vaya dirigida la IgM.

Una gran parte de la IgM policlonal se produce como respuesta a patógenos extraños, mientras que la IgM monoclonal de las células B de la MW es secretada por las células tumorales sin que exista estimulación antigénica.

Los pacientes y médicos deberían estar atentos ante la posibilidad de que la presencia de IgM monoclonal circulante pueda interferir con una o más pruebas de laboratorio realizadas en los analizadores automatizados basados en líquido, bien por precipitación durante el análisis bien por las propiedades de unión específicas de las IgM.

Los artefactos que más se observan en la situación anterior son un valor bajo del colesterol HDL, un valor alto de la bilirrubina y una alteración del fosfato inorgánico. Otros posibles ejemplos, aunque infrecuentes, son la interferencia con la medición del colesterol LDL, la proteína C-reactiva, la antiestreptolisina O, la creatinina, el sodio, el cloruro, el bicarbonato, el nitrógeno ureico, la albúmina, el hierro y el calcio inorgánico.

Es recomendable volver a analizar estos elementos con una prueba distinta o una dilución de la muestra para obtener mediciones precisas. Estas situaciones pueden producirse en pacientes cuyos médicos no tienen en cuenta la presencia de la proteína monoclonal subyacente y puede conllevar el tratamiento incorrecto de los pacientes con gammapatía monoclonal especialmente en lo que se refiere a la medición del colesterol HDL y LDL y al cálculo del riesgo cardiovascular.

Los dos métodos de laboratorio más frecuentes para medir la concentración de IgM en el suero de un paciente son la nefelometría y la electroforesis.

1. Medición mediante nefelometría

La nefelometría es una técnica para medir la «opacidad» de un líquido como el agua potable. Un término más frecuente es la «turbiedad», que es lo que analiza el nefelómetro. El nefelómetro mide la cantidad de luz que se pierde por dispersión cuando pasa a través de la solución. Las partículas o moléculas grandes como la proteína IgM en suspensión en el suero provocan la dispersión de la luz.

Un nefelómetro lee la luz dispersada por las partículas, no la intensidad dirigida por el haz una vez atraviesa la muestra. Por tanto, una muestra sin partículas no dispersará la luz y tendrá una lectura de cero. Si se introducen partículas o se crean por precipitación de la muestra, entonces la luz se dispersará y la intensidad de la luz dispersada podrá medirse con un sensor o detector de luz. La intensidad de la dispersión de la luz está en proporción directa con la cantidad de partículas suspendidas en la muestra.

El nefelómetro se usa para medir la cantidad de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgD) en el suero. La IgE debe medirse con una técnica más sensible como un inmunoensayo enzimático. La técnica varía un poco, pero generalmente la muestra de suero se añade a una cantidad de agua destilada y se añade posteriormente un antígeno específico que hará que la inmunoglobulina estudiada precipite en la solución y forme partículas diminutas. Estas partículas de Ig/antígeno dispersarán la luz. La cantidad de luz del precipitado Ig/antígeno puede compararse con los valores normalizados con concentración conocida.

Tanto la IgM monoclonal como policlonal reaccionarán con el antígeno y precipitarán para dispersar la luz. La nefelometría no puede distinguir cuánta IgM del total es monoclonal. Sin embargo, sabemos que en condiciones normales, la IgM policlonal de un sistema inmunitario normal varía entre 50 y 300 mg/dl; por tanto, podemos inferir que una lectura de 1000 mg/dl se corresponde con una IgM monoclonal de 800 mg/dl (si tenemos una media de valor «normal» de la IgM de 200 mg/dl). Claro que se trata de una simplificación burda, pero aun así es satisfactoria en la mayoría de casos, ya que un valor estático de IgM no es tan importante como una medición de la tendencia del valor de la IgM a lo largo del tiempo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los valores de la IgG e IgA suelen estar disminuidos en los pacientes con MW.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Para aportar una medición rápida y precisa de la concentración sérica de IgA, IgG e IgM.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. IgA: de 60 a 400 mg/dl

2. IgG: de 750 a 1600 mg/dl

3. IgM: de 50 a 300 mg/dl

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

Resultados anómalos de la IgA:

1. Niveles aumentados de IgA: Infecciones crónicas (especialmente del sistema digestivo), enfermedad inflamatoria intestinal, fiebre reumática.
2. Niveles disminuidos de IgA: Déficit hereditario de IgA, agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia, gastroenteropatía proteinorreica, quimioterapia o inmunoterapia.

Resultados anómalos de la IgG:

1. Niveles aumentados de IgG: Mieloma múltiple de IgG, GMSI de IgG, infecciones crónicas, hiperinmunización, enfermedad hepática, artritis reumatoide (y otras enfermedades del tejido conectivo), fiebre reumática.
2. Niveles disminuidos de IgG: Agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia, linfoma, leucemia, preeclampsia, quimioterapia o inmunoterapia.

Resultados anómalos de la IgM:

1. Niveles aumentados de IgM: Mononucleosis infecciosa, linfosarcoma, MW, GMSI de IgM, mieloma múltiple de IgM, artritis reumatoide (u otras enfermedades del tejido conectivo).
2. Niveles disminuidos de IgM: Agammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia, leucemia, quimioterapia o inmunoterapia.

2. Medición mediante electroforesis

La electroforesis de proteínas séricas (EPS) es una técnica de laboratorio muy común para evaluar a los pacientes con altos niveles de proteínas séricas, como en la MW y el mieloma múltiple. En determinados casos, a pesar de niveles de proteínas séricas normales, se lleva a cabo a pesar de todo una EPS para casos como trastornos neurológicos inexplicables y otras enfermedades.

La EPS básica separa las proteínas del suero en función de sus propiedades físicas: la carga neta (positiva o negativa) de las moléculas proteicas y el tamaño y la forma de las proteínas. Además, hay pruebas de EPS especializadas que se usan en circunstancias que lo justifiquen: son, por ejemplo, la electroforesis zonal y la inmunofluorescencia/inmunofijación.

El patrón resultante de una EPS típica depende de la concentración de los dos principales tipos de proteínas séricas: albúmina y globulinas. La albúmina, producida por el hígado, es el principal constituyente proteico del suero normal. Por otra parte, las globulinas suelen representar una fracción mucho más pequeña de las proteínas séricas. El principal objetivo de la EPS es la identificación de subconjuntos de globulinas y la determinación de sus cantidades relativas.

A la albúmina, el principal componente de las proteínas séricas normales, también le corresponde el pico más grande de la electroforesis. Se encuentra en el punto más cercano al electrodo positivo. Los siguientes cinco componentes proteicos representan los subconjuntos de las globulinas: alfa-1, alfa-2, beta y gamma. Los picos de globulinas migran hacia el electrodo negativo, y la fracción gamma es la más cercana a este.

Indicaciones para la electroforesis de proteínas séricas

- Sospecha de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis primaria o trastornos relacionados.
- Neuropatía periférica inexplicable (no atribuida a una diabetes mellitus de larga duración, exposición a toxinas, quimioterapia, etc.)
- Anemia de nueva aparición con fallo/insuficiencia renal y dolor óseo.
- Dolor lumbar en el que se sospecha mieloma múltiple.
- Hipercalcemia (nivel alto de calcio en sangre), pérdida de peso, fatiga, dolor óseo, hemorragia anómala.
- Formación de pilas de monedas (eritrocitos) observada en el frotis de sangre periférica.
- Insuficiencia renal con aumento de las proteínas séricas.
- Fractura patológica inexplicable o lesión lítica en la radiografía.
- Proteinuria de Bence Jones (proteína en la orina).

Componentes de las proteínas séricas

La albúmina constituye alrededor del 60 % de las proteínas séricas totales. Es responsable de la mayor parte de la presión osmótica coloidal del plasma y sirve como principal proteína de transporte para las moléculas grandes como ácidos grasos, bilirrubina, muchos fármacos y algunas hormonas.

La fracción de la alfa-1 globulina incluye alfa-1 antitripsina, globulina fijadora de tiroxina y transcortina. Las alfa-2 globulinas se componen de ceruloplasmina, alfa-2 macroglobulina y haptoglobina.

La fracción de beta-globulina consta en su mayoría de transferrina y beta-lipoproteínas. En la fracción beta puede identificarse IgA e IgM de manera infrecuente, y en ocasiones IgG, junto con complemento.

La fracción de la gamma-globulina es especialmente interesante para los pacientes con MW y sus médicos, ya que las inmunoglobulinas migran a esta región del patrón electroforético. Aunque pueden encontrarse inmunoglobulinas en todo el espectro electroforético, la IgM suele estar bien representada en la región gamma. La proteína C reactiva (PCR), marcador inflamatorio, se localiza en la zona entre las fracciones beta y gamma. La siguiente figura 1 muestra un patrón típico de EPS.

Interpretación de los resultados de la EPS

Los niveles de proteínas séricas varían como respuesta a los cambios fisiológicos del organismo secundarios a inflamación aguda, neoplasia, lesión traumática, necrosis tisular, quemaduras y lesiones químicas.

Tal como se ha indicado anteriormente, la interpretación de la EPS se centra principalmente en la región gamma, que contiene las inmunoglobulinas. Aunque muchas enfermedades pueden provocar un aumento en la región gamma, son varios los estados patológicos que pueden causar un pico homogéneo. Las gammapatías monoclonales, como la MW, la GMSI y el mieloma múltiple, constituyen un grupo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación de un único clon de células B inmaduras o células plasmáticas, que producen una proteína M homogénea. El característico pico M es clásico en la EPS. Véase figura 2.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. Las gammapatías monoclonales son características de un proceso clonal que es maligno o potencialmente maligno. Por otro lado, las gammapatías policlonales pueden deberse a un gran número de procesos reactivos o inflamatorios como infecciones, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades hepáticas, neoplasias, trastornos hematológicos y linfoproliferativos, y otras enfermedades inflamatorias.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Albúmina: de 3,3 a 5,7 g/dl
Alfa-1: de 0,1 a 0,4 g/dl
Alfa-2: de 0,3 a 0,9 g/dl
Beta: de 0,7 a 1,5 g/dl
Gamma: de 0,5 a 1,7 g/dl

2. La proteína M (proteína monoclonal) se caracteriza por la presencia de un pico afilado y bien definido en la región gamma. La gammapatía policlonal se caracteriza por un pico ancho en la región gamma.

3. Es importante tener en cuenta que en algunos pacientes, la EPS puede parecer normal porque la inmunoglobulina monoclonal está ausente o está presente en un nivel inferior a la sensibilidad de la prueba.

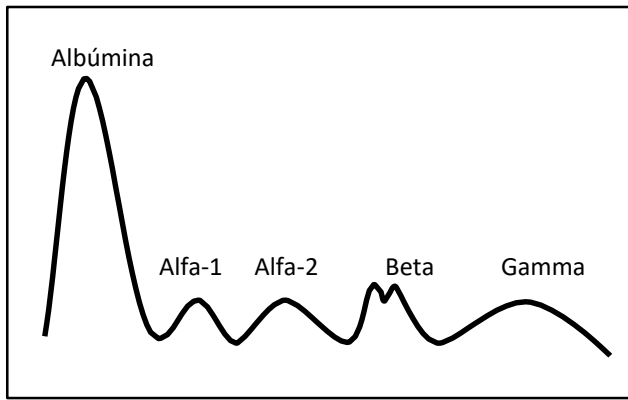


Figura 1: Patrón típico de electroforesis de proteínas séricas normales

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

Una vez que la EPS ha determinado la presencia de una banda proteica localizada (pico M), normalmente en la región gamma, debe identificarse el tipo de gammapatía mediante electroforesis de inmunofijación (EIF). La presencia de una anomalía rara vez es diagnóstica por sí sola. Simplemente aporta una pista. Después es habitual realizar una prueba de seguimiento para identificar la naturaleza de la enfermedad subyacente. Esta prueba puede incluir una biopsia de médula ósea, citometría de flujo, análisis de orina, prueba genética para detectar mutaciones específicas, etc. Las causas más frecuentes de gammapatía monoclonal son la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple, MW, otros linfomas y amiloidosis.

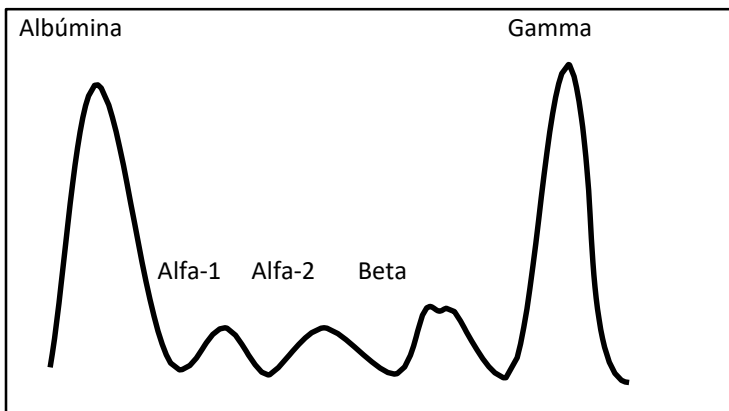


Figura 2: Patrón anómalo en la EPS en un paciente con una gammapatía monoclonal.

La tabla siguiente resume los patrones de proteínas de la EPS y varias enfermedades o trastornos asociados:

<p>Aumento de albúmina Deshidratación</p> <p>Disminución de albúmina Caquexia o enfermedad degenerativa crónica Infecciones crónicas Hemorragia, quemaduras o enteropatías proteinorreicas Alteración de la función hepática debida a la disminución de la síntesis de albúmina Malnutrición Síndrome nefrótico Embarazo</p> <p>Aumento de las alfa-1 globulinas Embarazo</p> <p>Disminución de las alfa-1 globulinas Déficit de alfa-1 antitripsina</p> <p>Aumento de las alfa-2 globulinas Insuficiencia suprarrenal Tratamiento con corticosteroides Diabetes mellitus avanzada Síndrome nefrótico</p> <p>Disminución de las alfa-2 globulinas Malnutrición Anemia megaloblástica Enteropatías proteinorreicas Enfermedad hepática grave Enfermedad de Wilson</p>	<p>Aumento de las beta globulinas Cirrosis biliar Carcinoma Enfermedad de Cushing Diabetes mellitus Hipotiroidismo Anemia ferropénica Hipertensión maligna Nefrosis Poliarteritis nodosa Ictericia obstructiva Tercer trimestre de embarazo</p> <p>Disminución de las beta globulinas Malnutrición</p> <p>Aumento de las gamma globulinas Amiloidosis Infecciones crónicas Leucemia linfocítica crónica Cirrosis Linfoma de Hodgkin MW Otros linfomas de células B Mieloma múltiple Enfermedades reumatoides y del colágeno (trastornos del tejido conectivo)</p> <p>Disminución de las gamma globulinas Agammaglobulinemia Hipogammaglobulinemia</p>
--	---

Viscosidad sérica (VS)

La viscosidad sérica es la propiedad de la porción sérica de la sangre para resistir al flujo. Se compara con la viscosidad del agua destilada a temperatura ambiente y depende de la concentración de proteínas en el suero.

Una viscosidad sérica alta (hiperviscosidad) puede deberse a un exceso de inmunoglobulinas, como un exceso de IgM en la MW. La plasmaféresis es el tratamiento de elección para el control inicial de la hiperviscosidad. Un tratamiento óptimo de la hiperviscosidad consiste en el tratamiento de la enfermedad subyacente (con quimioterapia, inmunoterapia, etc.). Si la enfermedad subyacente no se trata, la hiperviscosidad reaparecerá tras la plasmaféresis.

Durante la prueba, el suero fluye a través de un tubo estrecho (viscómetro), se cronometra su velocidad de flujo y se compara con la velocidad de flujo del agua destilada. Cuanto mayor sea la viscosidad del suero, más viscoso (espeso) será el suero.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. La prueba de la viscosidad sérica se lleva a cabo para controlar un paciente con riesgo de desarrollar síndrome de hiperviscosidad.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. La viscosidad sérica normal es de 1 a 1,8.

2. No existe un valor diagnóstico para la hiperviscosidad, ya que cada paciente puede desarrollar síntomas con valores distintos.

Cadenas ligeras libres en suero (CLLs, cadenas ligeras libres kappa y lambda)

Esta prueba se solicita para ayudar a detectar, diagnosticar y controlar los trastornos de las células plasmáticas, como MW, mieloma múltiple y amiloidosis, y para hacer un seguimiento de la eficacia del tratamiento. Es más sensible para detectar niveles bajos de cadenas ligeras libres en la sangre que las pruebas de proteínas séricas tradicionales (electroforesis de proteínas séricas e inmunoelectroforesis).

Las inmunoglobulinas están formadas por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. Las cadenas pesadas de cada inmunoglobulina están constituidas por uno de los cinco tipos, designados por las letras griegas mu (μ)-(IgM); gamma (γ)-(IgG); alfa (α)-(IgA); delta (δ)-(IgD); o epsilon (ϵ)-(IgE). Las cadenas ligeras de cada molécula de inmunoglobulina serán de uno de los dos tipos designados por las letras griegas kappa (κ) o lambda (λ). Las células plasmáticas producen normalmente más cadenas ligeras que pesadas y más cadenas ligeras κ que λ . Estas cadenas ligeras en exceso no se unen a las cadenas pesadas y circulan en la sangre como cadenas ligeras libres (CLL).

En caso de trastornos de las células plasmáticas, como la MW, el mieloma múltiple o la amiloidosis, las células malignas se dividen de forma incontrolada y producen grandes cantidades de una inmunoglobulina monoclonal anómala (proteína M). Esta proteína puede adoptar la forma de una inmunoglobulina intacta o de una de sus partes (una cadena ligera kappa o lambda, o en menor frecuencia, una cadena pesada).

Se pueden realizar pruebas para las cadenas ligeras libres en el suero junto con una electroforesis de proteínas séricas para detectar una producción anómala de proteína monoclonal (proteína M) y para calcular una relación entre las cadenas ligeras libres kappa y lambda. Si la prueba de la electroforesis proteica resulta anómala, entonces se realiza una electroforesis de inmunofijación para determinar qué inmunoglobulina está presente en exceso. Si se diagnostica un trastorno plasmático, entonces se puede solicitar una prueba de las cadenas ligeras libres de forma periódica para hacer un seguimiento de la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento.

¿Por qué se realiza esta prueba?

1. La prueba de las CLL suele realizarse en el momento de la evaluación diagnóstica inicial para establecer una referencia para el futuro. Sin embargo, actualmente no se considera necesaria para determinar la respuesta al tratamiento o para el seguimiento rutinario de la mayoría de pacientes con MW. Podría ser útil para determinados pacientes que están

siendo evaluados para descartar amiloidosis de cadenas ligeras o enfermedad por depósito de cadenas ligeras, así como para aquellos que ya presentan una de esas enfermedades.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. Kappa (κ): de 3,3 a 19,4 mg/l Lambda (λ): de 5,7 a 26,3 mg/l.
2. Las cadenas ligeras libres están presentes normalmente en la sangre en cantidades bajas, con una relación kappa/lambda de alrededor de 0,26-1,65.

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. Un aumento de la cantidad de cadenas ligeras lambda o kappa de manera individual (monoclonal) muy por encima del intervalo normal asociado a un aumento de la relación de las CLL implicadas/CLL no implicadas sugiere que las células de la MW están produciendo más proteínas monoclonales y están proliferando. Lo contrario sugiere una posible respuesta del paciente al tratamiento. Estos valores pueden verse hasta varias semanas antes que los cambios en la IgM. Es la tendencia lo que importa.
2. Los resultados de las pruebas deben correlacionarse a lo largo del tiempo con el nivel de proteína M establecido mediante EPS, la IgM mediante nefelometría, la hemoglobina, recuento plaquetario, recuento leucocitario, pruebas de la función renal, exploración de la médula ósea, el nivel general de energía del paciente para las actividades diarias, el estado de otras enfermedades que pueda también tener el paciente y la impresión del oncólogo sobre el estado de la enfermedad.

β -2-microglobulina sérica

La β -2-microglobulina (B2-M) es una pequeña proteína de membrana asociada a las cadenas pesadas de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. Se encuentra en la superficie de todas las células con núcleo. Los niveles séricos de B2-M están elevados en enfermedades asociadas con un aumento del recambio celular.

Los niveles están elevados en diversas situaciones benignas como la inflamación crónica, la enfermedad hepática, la disfunción renal, algunas infecciones víricas y en bastantes neoplasias, especialmente hematológicas asociadas con las estirpes de células B, como la MW y el mieloma múltiple.

¿Por qué se realiza esta prueba?

Como es un marcador no específico que puede estar presente en diversas enfermedades, un aumento del nivel de β -2-microglobulina solo no puede usarse para establecer un diagnóstico, sino que suele formar parte de una batería de pruebas usadas para determinar el pronóstico y tratamiento.

¿Cuáles son los resultados normales?

1. de 0 a 3 μ g/ml

¿Qué significado tiene un resultado anómalo?

1. El aumento de β -2-microglobulina puede ser proporcional a la masa tumoral y es importante, cuando se usa con otras pruebas, para determinar el pronóstico. Los niveles séricos bajos de β -2-microglobulina, cuando se usan con otras pruebas, pueden indicar disminución de la actividad de la enfermedad o ausencia de la enfermedad. Asimismo, un aumento de los niveles puede reflejar un aumento de la carga de la enfermedad.

OTRAS PRUEBAS ESPECÍFICAS PARA PACIENTES CON MW

Pruebas metabólicas básicas y pruebas metabólicas completas

Las pruebas metabólicas básicas son un grupo de siete u ocho pruebas bioquímicas en sangre y es una de las pruebas de laboratorio que más solicitan los profesionales sanitarios. Las pruebas metabólicas básicas ofrecen información clave sobre el estado de los líquidos y electrolitos (calcio, potasio y sodio); la función renal (nitrógeno ureico en sangre, creatinina), y la glucemia (nivel de azúcar en sangre). Se emplea con frecuencia como herramienta de detección durante la exploración física porque aporta una idea general de la función metabólica del organismo. Las pruebas metabólicas completas incluyen el análisis adicional de las proteínas totales, globulina, albúmina, magnesio y pruebas para la función hepática como ALT (alanina-aminotransferasa), AST (aspartato-aminotransferasa) y bilirrubina total. En este manual no se contempla comentar cada una de las pruebas. Simplemente cabe observar que a medida que progresa la MW, los niveles de cada una de estas proteínas analizadas pueden verse afectados. De manera particular, a medida que aumenta la IgM, las proteínas totales y la globulina aumentarán y la albúmina puede disminuir. En raras ocasiones, los pacientes con MW pueden tener complicaciones renales asociadas con la enfermedad, que pueden provocar niveles anómalos de nitrógeno ureico en sangre, creatinina y determinados electrolitos.

Pruebas urinarias

Proteínas de Bence-Jones: Son complejos de dos unidades (dímeros) de cadenas ligeras de inmunoglobulina anómalas que se encuentran en la orina de algunos pacientes, especialmente aquellos con mieloma múltiple y MW. La electroforesis proteica se realiza en una muestra de orina recogida durante un periodo de 24 horas, seguida de inmunofijación.

Análisis de orina: Una prueba de bajo coste en la que se analiza una única muestra de orina para descartar diversas enfermedades. La prueba determina la presencia o ausencia de lo siguiente: densidad urinaria o gravedad específica (concentración de orina), pH (acidez), proteínas (principalmente albúmina), glucosa (azúcar), cetonas (productos del metabolismo de las grasas), eritrocitos, leucocitos, bilirrubina (lo que sugiere enfermedad hepática o destrucción de glóbulos rojos) y urobilinógeno (lo que sugiere enfermedad hepática). El análisis microscópico de la orina también puede detectar la presencia de células, bacterias u hongos, y cristales. Si se detectan anomalías en estos resultados, pueden solicitarse pruebas adicionales.

Ácido úrico: Un producto de la degradación de las purinas, elementos constituyentes del ADN, el ácido úrico, es excretado principalmente por los riñones, así como por el sistema gastrointestinal. El aumento de cristales de ácido úrico hace que se depositen en varios tejidos como rodilla, codo, tobillo, y especialmente en la articulación del «dedo gordo». La «gota» es el término genérico que se usa para el trastorno inflamatorio y muy doloroso causado por el depósito de cristales de ácido úrico en las articulaciones. El ácido úrico aumenta cuando el recambio celular es rápido, como en el cáncer (especialmente durante la quimioterapia para el cáncer, momento en que se produce mucha muerte celular), como resultado de la farmacoterapia (diuréticos y algunos quimioterápicos), y también en muchas otras enfermedades.

Biopsia de la médula ósea (BMO)

La médula ósea es el tejido blando que se encuentra en el interior de algunos huesos (cadera y pelvis, esternón y columna vertebral, entre otros) y es el lugar donde se producen los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas.

Se lleva a cabo una aspiración y biopsia de la médula ósea cuando es necesario explicar un hallazgo anómalo relacionado con los eritrocitos, los leucocitos o las plaquetas de forma aislada. Este procedimiento también puede llevarse a cabo cuando un médico desea valorar el estado de una enfermedad hematológica conocida; determinar si el tratamiento es necesario; determinar si el tratamiento para un trastorno conocido requiere alguna modificación, o para valorar el resultado de un tratamiento particular (p. ej., después de quimioterapia).

La biopsia de médula ósea también puede aportar información importante para saber si las células sanguíneas se están produciendo con normalidad en la médula ósea o si hay problemas con la producción de determinadas líneas celulares.

El procedimiento se lleva a cabo con anestesia local o con una leve sedación. Las biopsias de médula ósea suelen obtenerse a través de la cresta ilíaca posterior (cara posterosuperior del hueso de la cadera). Se limpia la piel con una solución antiséptica y se anestesia la zona con un anestésico local. Se inserta una aguja larga y se extrae una muestra de líquido en el que está suspendida la médula ósea para la aspiración. En caso de biopsia, se extrae un núcleo sólido de células de la médula ósea acompañado de hueso. Un anatomopatólogo analiza las muestras resultantes y elabora posteriormente un diagnóstico. Pueden realizarse pruebas específicas en las muestras de aspirado y biopsia, como una citometría de flujo (ver a continuación) y tinción de las células de la médula ósea para detectar antígenos de superficie (inmunofenotipado). La molestia del procedimiento varía de un paciente a otro; la mayoría de personas notarán un profundo dolor óseo durante el procedimiento y durante un par de días después, de ahí que sea frecuente la realización del procedimiento con una pequeña sedación, si está disponible.

Citometría de flujo

Es una prueba que mide el porcentaje de células en una muestra de médula ósea e incluye información sobre las características celulares: tamaño, forma, granularidad y presencia de marcadores/antígenos tumorales.

Estos antígenos de superficie en las células pueden identificarse con anticuerpos que son etiquetados con tintes fluorescentes. Las células marcadas con anticuerpos están suspendidas en una corriente de líquido. La corriente pasa a través de un instrumento denominado citómetro de flujo, que es un instrumento electrónico de detección basado en láser, capaz de analizar miles de células por segundo, identificar y clasificarlas según las características enumeradas anteriormente.

La citometría de flujo puede usarse en el diagnóstico de la MW. Si no se encuentran células de la MW en la médula ósea, pero se detecta la mutación MYD88 además de cantidades elevadas de IgM o un pico M de IgM, se establece el diagnóstico de GMSI (gammapatía monoclonal de significado incierto). Un gran número de células de la MW es un signo de MW activa o MW indolente (sin síntomas), que probablemente progresará a MW.

PRUEBAS GENÉTICAS

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) detecta e identifica organismos patógenos; ayuda a diagnosticar enfermedades genéticas; detecta relaciones biológicas, como identificar padres de niños, e identifica y caracteriza mutaciones genéticas y reordenamientos en determinados cánceres.

La PCR es una técnica de genética molecular que se usa para amplificar determinadas secciones del ADN o ARN para su análisis. La PCR se realiza en un tubo de ensayo y se basa en el ciclo térmico, que consiste en ciclos repetidos de calor y frío de la reacción de fusión del ADN y de replicación enzimática del ADN. Los elementos clave para la amplificación selectiva y repetida son los cebadores (pequeños fragmentos de ADN) que contienen secuencias complementarias con la región de estudio y una enzima denominada ADN-polimerasa. A medida que la PCR avanza, el ADN generado se usa a su vez como plantilla para la replicación y pone en marcha una reacción en cadena en la que la plantilla de ADN se amplifica exponencialmente. Los segmentos amplificados se comparan entonces con otros segmentos de nucleótidos de una fuente conocida para ver si ese segmento particular de ADN está presente en la muestra del paciente.

La mutación MYD88 L265P, que se expresa en más del 90 % de pacientes con WM, puede detectarse usando la PCR. Cada vez se considera más importante la presencia o ausencia de esta mutación para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con MW. En la actualidad, se está incluyendo la prueba de la PCR en las recomendaciones para el diagnóstico de la MW.

Secuenciación del genoma

La secuenciación del genoma completo (SGC) es un método para determinar la secuencia completa del ADN (genoma completo) de un organismo, estableciendo el orden de los nucleótidos o bases (adenina, timina, guanina y citosina) que conforman el ADN. Casi todas las muestras biológicas humanas que contienen una copia completa del ADN aportan el

material genético necesario para la secuenciación del genoma completo. Estas muestras incluyen la saliva, las células epiteliales, la médula ósea, el pelo (siempre que el pelo contenga un folículo piloso), etc.

En la actualidad, la secuenciación del genoma completo se realiza mediante instrumentos especiales de procesamiento automatizado. En principio, la secuencia del genoma completo aporta datos sin procesar de los seis mil millones de nucleótidos del ADN de una persona. Como la secuenciación genera mucha información, su resultado se almacena electrónicamente y requiere una gran capacidad de procesamiento y almacenamiento.

Se usó la secuenciación del genoma completo de las células de la MW en la médula ósea, junto con otras pruebas de confirmación, para demostrar la estrecha relación entre la expresión de la mutación MYD88 L265P en los pacientes con MW. La presencia o ausencia de esta mutación es útil para el diagnóstico de la MW.

También están disponibles otras variaciones de la secuenciación del genoma, como la secuenciación del exoma completo, que es una técnica para secuencia solo el subconjunto del ADN que codifica las proteínas (el exoma). Los humanos tienen alrededor de 180 000 genes de este tipo, que constituyen alrededor del 1 % del genoma humano, o aproximadamente 30 millones de pares de bases. El objetivo de este enfoque es identificar la variación genética responsable de determinadas enfermedades comunes sin los altos costes asociados actualmente a la secuenciación del genoma completo.

Aunque la secuenciación del genoma no se usa actualmente en el entorno clínico diario de la MW, se ha convertido en una herramienta de investigación muy usada y es responsable de muchos descubrimientos recientes sobre la enfermedad y se está incorporando como parte de las pruebas de algunos ensayos clínicos. Como la secuenciación del genoma es cada vez menos cara, podemos esperar que algún día se extienda más su uso clínico.

PRUEBAS PARA DETERMINADAS ENFERMEDADES EN LA MW

Amiloidosis

La amiloidosis es un grupo de enfermedades de diversa etiología caracterizadas por la acumulación de proteínas fibrilares insolubles (amiloide) en diferentes órganos y tejidos del organismo, de manera que alteran su función vital. La enfermedad asociada puede ser inflamatoria, hereditaria o neoplásica, y el depósito puede ser local o sistémico. La amiloidosis de la MW suele estar causada por fragmentos de cadenas ligeras y afecta sobre todo a los riñones y al corazón.

Se pueden usar muchas pruebas para diagnosticar la amiloidosis y determinar qué partes del organismo están afectadas. La biopsia es la única forma de establecer un diagnóstico definitivo de amiloidosis. La biopsia consiste en una pequeña cantidad de tejido, normalmente grasa abdominal, que se tiñe cuando detecta la presencia de amiloide y se analiza bajo el microscopio. Un método alternativo es una biopsia por aspiración con aguja fina de la grasa subcutánea. Pueden usarse pruebas de diagnóstico por imagen para descartar la afectación de órganos como el corazón o los riñones. Las biopsias también pueden hacerse en el hígado, nervios, corazón o riñones, pero son procedimientos más invasivos.

La técnica directa con anticuerpos fluorescentes se usa para detectar la presencia de depósitos de inmunocomplejos en tejidos como los riñones y para el diagnóstico histológico de la amiloidosis. En este método, se detecta directamente una molécula de interés usando un anticuerpo marcado con una molécula fluorescente (unido a ella).

Una vez establecido el diagnóstico de amiloidosis de cadenas ligeras, se puede hacer un seguimiento del estado de la actividad de la enfermedad de los pacientes mediante la prueba de las cadenas ligeras libres en suero, descrita en la sección anterior.

Anemia

La definición sencilla de anemia es un trastorno que se produce cuando una persona no tiene suficientes eritrocitos sanos. Es el trastorno de la sangre más frecuente y es la manifestación más frecuente de infiltración de la médula ósea de los pacientes con MW con células linfoplasmocíticas. Los síntomas de la anemia suelen desencadenar el proceso que lleva al diagnóstico de la MW. Pueden incluir palidez, debilidad, fatiga, aturdimiento, palpitaciones cardíacas y dificultad respiratoria.

Para diagnosticar la anemia, el médico puede preguntar por los antecedentes médicos y familiares, realizar una exploración física y solicitar un hemograma, descrito al inicio de este manual. Son especialmente interesantes la cantidad de eritrocitos, el hematocrito, la hemoglobina y los índices eritrocitarios. Los eritrocitos también pueden observarse con el microscopio para detectar formas, tamaños y colores no habituales.

El médico puede solicitar pruebas adicionales para determinar la causa subyacente. Puede consistir en buscar el origen de una hemorragia crónica (colonoscopia, endoscopia), déficit de hierro (estudios del hierro de la sangre), déficit de vitaminas, la presencia de crioaglutininas, prueba directa antiglobulina, análisis de orina, pruebas seroquímicas, etc. Con la MW, suele ser necesario estudiar una muestra de la médula ósea para establecer un diagnóstico completo de la causa de la anemia.

Existen más de 400 tipos de anemia, y se dividen en tres grupos principales según la causa genérica:

Anemia causada por hemorragia: los eritrocitos pueden perderse por una hemorragia, que suele producirse lentamente durante un periodo largo de tiempo y pasar desapercibida. Este tipo de hemorragias crónicas suele deberse a lo siguiente:

- Trastornos gastrointestinales como úlceras, hemorroides, gastritis (inflamación del estómago) y cáncer.
- Uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina o el ibuprofeno, que pueden causar úlceras y gastritis.
- Otras situaciones como embarazos múltiples y ciclos menstruales muy fuertes.

Anemia causada por disminución de la producción de eritrocitos o por fallo de la misma: con este tipo de anemia, el organismo puede producir pocas células sanguíneas o las células sanguíneas pueden no funcionar correctamente. Los eritrocitos pueden ser defectuosos o estar en cantidades menores debido a una forma anómala, a anomalías de la hemoglobina, a un déficit de minerales y de vitaminas necesarios para una producción correcta de eritrocitos o por trastornos crónicos de la médula ósea. Entre los trastornos asociados con estas causas de anemia figuran:

- Trastornos hereditarios: anemia falciforme, talasemia
- Anemia ferropénica
- Déficit de vitaminas, p. ej., de vitamina B12 y folato
- Problemas de la médula ósea y de las células madre: anemia aplásica, mielodisplasia
- Otros trastornos crónicos como leucemia o linfoma. Las células tumorales aumentan y arrinconan a las células formadoras de sangre sanas en la médula ósea, de modo que no pueden aportar la cantidad necesaria de eritrocitos para el organismo. Algunos cánceres pueden producir quimiocinas, o sustancias que interfieren con los mecanismos normales de formación de eritrocitos. La nefropatía crónica puede provocar anemia porque los riñones no pueden producir suficiente eritropoyetina, una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos.

Anemia causada por destrucción de eritrocitos: cuando los eritrocitos se vuelven frágiles y se rompen prematuramente (hemólisis), es lo que se conoce como anemia hemolítica. La anemia hemolítica puede estar presente desde el nacimiento o desarrollarse más tarde. A veces no existe ninguna causa conocida. Entre las posibles causas están:

- Factores de estrés como infecciones, fármacos, veneno de serpiente o araña, determinados alimentos como las habas si se tiene déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Toxinas procedentes de una hepatopatía o nefropatía avanzada
- Injertos vasculares, válvulas cardíacas protésicas, tumores, quemaduras graves, exposición a determinadas sustancias químicas, hipertensión grave y trastornos de la coagulación
- Una esplenomegalia puede atrapar glóbulos rojos y destruirlos antes de su muerte celular programada
- El ataque indebido del sistema inmunitario. En raros casos de MW, las células B cancerosas producen IgM monoclonales que inician un ataque mediante anticuerpos sobre los propios eritrocitos del organismo a

temperaturas frías, lo que los degrada. Esta situación se conoce como enfermedad por crioaglutininas o anemia hemolítica autoinmunitaria por frío. Véase **enfermedad por crioaglutininas** a continuación.

Enfermedad por crioaglutininas

La enfermedad por crioaglutininas es una anemia hemolítica autoinmunitaria causada por unos autoanticuerpos, denominados crioaglutininas, que se unen a los eritrocitos a la temperatura baja existente en los capilares de la piel y tejidos subcutáneos, lo que provoca destrucción de los eritrocitos (hemólisis). Si estos anticuerpos están presentes en grandes cantidades, pueden desencadenar una importante destrucción de glóbulos rojos y provocar anemia. Las crioaglutininas se pueden detectar en cantidades bajas en pacientes sanos, pero suelen ser insignificantes. La presencia de crioaglutininas se utiliza para ayudar en el diagnóstico de algunos tipos de neumonías atípicas y determinadas anemias hemolíticas.

Se usan varias pruebas para diagnosticar la enfermedad por crioaglutininas y determinar cualquier posible enfermedad asociada. Entre ellas, figuran el hemograma, el recuento de reticulocitos, el análisis de orina, el valor de las crioaglutininas, las pruebas seroquímicas y la prueba directa antiglobulina (también denominada prueba directa de Coombs). Las pruebas adicionales pueden consistir en pruebas serológicas para enfermedades infecciosas y autoinmunitarias, electroforesis de proteínas séricas, biopsia y aspiración de médula ósea y citometría de flujo. Algunas pruebas hematológicas se ven afectadas si se realizan a temperatura ambiente en el laboratorio y es posible que haya que repetir las después de calentar las muestras.

Crioglobulinemia

Las crioglobulinas significan literalmente «anticuerpos fríos en la sangre» y hacen referencia al hecho de que los anticuerpos implicados precipitan a una temperatura inferior a 37 °C (temperatura corporal) y después vuelven a disolverse al elevar la temperatura. A diferencia de los autoanticuerpos de crioaglutininas, las crioglobulinas no se unen a los eritrocitos. Las crioglobulinas pueden producir una variedad de síntomas porque el anticuerpo precipitado obstruye físicamente los vasos sanguíneos más pequeños. Los pacientes con WM con crioglobulinemia pueden experimentar dolor, cianosis y adormecimiento de los dedos de las manos y pies cuando se exponen al frío. La enfermedad clínica también puede asociarse a la formación de depósitos de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos crioprecipitables) en los riñones y otros tejidos.

Se han descrito tres tipos de crioglobulinemia: tipo I (crioglobulinas monoclonales); tipo II (inmunocomplejos mixtos de IgM monoclonal-IgG policlona), que también puede verse en enfermedades autoinmunitarias; tipo III (inmunocomplejos mixtos con IgM policlona-IgG policlona), que puede verse con enfermedades autoinmunitarias, infecciones y otras enfermedades.

Durante el diagnóstico, se debería descartar la presencia de crioglobulinemia en los pacientes con MW, ya que no solo puede complicar el tratamiento, sino que puede afectar los resultados de otras pruebas de laboratorio usadas en el tratamiento de la enfermedad. Para la prueba de crioglobulinas, se obtiene una muestra de sangre en tubos calientes (37 °C) y se mantiene caliente mientras se elimina el suero mediante centrifugación. La muestra de suero se incuba entonces a 4 °C y se observa el posible desarrollo de un precipitado. El tipo I tiende a precipitar durante las primeras 24 horas, mientras que el tipo III puede tardar hasta 7 días. Existen otras pruebas que pueden ayudar a caracterizar el tipo y la gravedad de la crioglobulinemia presente. Entre ellas, se encuentra la detección de factor reumatoide y otros autoanticuerpos, valores séricos para infecciones víricas y de otro tipo, análisis de orina, análisis del complemento, electroforesis de proteínas séricas, viscosidad del suero, estudios de la función hepática y biopsia de tejido.

Neuropatía periférica (NP)

La neuropatía periférica es un estado clínico en el que existe un problema permanente o temporal en la función de los nervios fuera de la médula espinal. En el caso de la WM, la neuropatía puede deberse a la unión de IgM monoclonales a componentes del nervio, como la vaina de mielina, a los que atacan, o puede deberse a determinados tratamientos para la MW que son neurotóxicos. Los síntomas de una neuropatía pueden incluir adormecimiento, debilidad, dolor urente y pérdida de reflejos. El dolor puede ser leve o grave y discapacitante.

Se pueden realizar varias pruebas para determinar la causa y la extensión de la neuropatía, y se usan junto con el cuadro clínico del paciente:

Electromiografía (EMG): la electromiografía mide las descargas eléctricas por minuto producidas en el músculo esquelético, tanto en descanso como durante la contracción voluntaria, y se usa para diagnosticar la enfermedad neuromuscular. El electrodo de la EMG se inserta a través de la piel y se registra la descarga eléctrica o potencial de la unidad motora resultante. Al mismo tiempo pueden realizarse los estudios sobre conducción nerviosa, que constituyen un protocolo diagnóstico separado. Los estudios sobre conducción nerviosa miden la velocidad a la que los nervios transportan las señales eléctricas y suelen usarse para diagnosticar la neuropatía periférica, así como el síndrome del túnel del carpo.

Biopsia de nervio: este tipo de biopsia se usa para valorar las neuropatías primarias o secundarias o enfermedades sistémicas como la amiloidosis. Se pueden llevar a cabo varios estudios especiales en una biopsia de nervio, como un análisis bioquímico, microscopia electrónica, histología, inmunoquímica, diversos estudios moleculares y virología. El lugar seleccionado para la biopsia es fundamental y debería encontrarse en una zona de enfermedad activa. El nervio safeno externo de la parte inferior de la pierna es el lugar preferido para la neuropatía periférica asociada con MW.

Estudios sobre conducción nerviosa: estos estudios son un método no invasivo de valorar la capacidad de un nervio para transportar un impulso nervioso y su velocidad de transmisión. Los grandes nervios periféricos sensibles y motores se estimulan eléctricamente a distintos intervalos junto con un nervio motor. Normalmente, se colocan dos placas metálicas sobre la piel separadas la una de la otra. Un estímulo eléctrico pasa a través de una placa y hace que el nervio se estimule, lo que origina un potencial de acción muscular «compuesto» que puede medirse y registrarse.

Trastornos visuales

La MW puede afectar la visión, especialmente si un paciente presenta signos de hiperviscosidad debido a niveles altos de IgM. Algunas pruebas usadas para hacer un seguimiento de los trastornos visuales incluyen lo siguiente:

Angiografía fluoresceínica: es una técnica usada para diagnosticar enfermedad de la coroides o de la retina. Se inyecta fluoresceína por vía intravenosa y se observan los detalles anatómicos y vasculares en la retina. El patrón de distribución de la fluoresceína puede verse y fotografiarse con una cámara de fondo ocular debido a su fluorescencia intrínseca.

Fundoscopia (examen del fondo de ojo, oftalmoscopia): se refiere al examen de la parte posterior del ojo (fondo ocular) con un oftalmoscopio y forma parte de la exploración rutinaria del paciente. La oftalmoscopia permite una evaluación ampliada de los vasos sanguíneos, nervios y de la retina. Las hemorragias retinianas, los desprendimientos de retina y la inflamación de los vasos sanguíneos, que pueden verse en pacientes con un aumento de la viscosidad del suero y otras anomalías, pueden detectarse fácilmente con esta técnica.

Tonometría: esta técnica mide la presión intraocular (en mmHg) mediante presión directa o un soplido de aire en el globo ocular. La tonometría se usa para diagnosticar y controlar el glaucoma y la hipertensión ocular. Se usa en la exploración ocular habitual. La presión intraocular normal oscila entre 15 y 20 mmHg.

Declaración de la visión de la IWWMF

Apoyo a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenstrom mientras se avanza en la búsqueda de una cura.

Declaración de la misión de la IWWMF

Ofrecer apoyo mutuo y aliento a la comunidad de macroglobulinemia de Waldenstrom y a otros con un interés en la enfermedad.

Proporcionar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes.

Promover y apoyar a la investigación para conducir a mejores tratamientos y, en última instancia, a la cura.

Editado por la Fundación del Waldenstrom Macroglobulinemia Internacional (IWWMF)

Esta información se proporciona sin costo alguno para usted. Por favor, considere unirse y / o contribuir con la IWWMF para que podamos seguir ofreciendo materiales como este y apoyar la investigación hacia mejores tratamientos y una cura para la macroglobulinemia de Waldenstrom. Usted puede inscribirse y / o contribuir desde nuestro sitio web, www.iwwmf.com, o puede enviar su contribución a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwwmf.com
Email: info@iwwmf.com

IWWMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos,
la Fed ID es #54-1784426.

Revisado octubre 2016