

Trastornos de las Células Plasmáticas

Los trastornos de las células plasmáticas representan un grupo de neoplasias monoclonales relacionadas que se originan de progenitores comunes de la línea celular de linfocitos B. Este documento explora en profundidad el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, y las enfermedades de cadenas pesadas, proporcionando una comprensión integral de su patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento.



Fundamentos de las Inmunoglobulinas

Estructura Molecular

Las moléculas de anticuerpos están formadas por dos cadenas pesadas (peso molecular ~50,000) y dos cadenas ligeras (peso molecular ~25,000). Cada cadena consta de una porción constante y una región variable que constituye el sitio de reconocimiento antigénico.

Isotipos de Cadenas

- Cinco isotipos de cadenas pesadas: M, G, A, D, E
- Dos isotipos de cadenas ligeras: κ (kappa), λ (lambda)
- Cada clon produce una sola clase de moléculas

Determinantes Antigénicos

Las inmunoglobulinas presentan tres categorías de variaciones estructurales utilizadas para su clasificación:

01

Isotipos

Distinguen las principales clases de anticuerpos, iguales en todos los individuos normales de una especie

02

Alotipos

Reflejan pequeñas diferencias constantes entre individuos de la misma especie

03

Idiotipos

Exclusivos de las moléculas elaboradas por un determinado clon de células productoras

Componente M y Diagnóstico Electroforético

El análisis electroforético permite separar los componentes de las proteínas séricas. Las inmunoglobulinas forman un pico ancho en la región gamma que aumenta en pacientes con tumores de células plasmáticas, apareciendo un pico agudo llamado **componente M** (M de monoclonal).



Detección Mínima

Concentración mínima de 5 g/L (0.5 g/100 mL) para detección electroforética, equivalente a $\sim 10^9$ células productoras



Confirmación

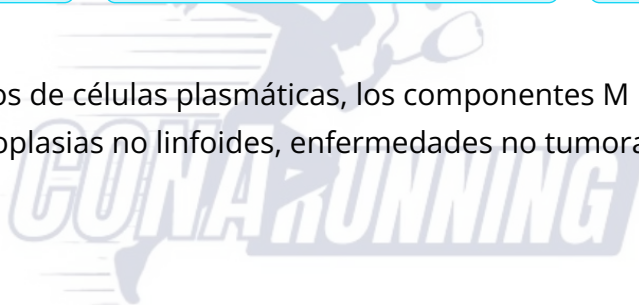
La inmunolectroforesis confirma la monoclonalidad y determina el tipo de inmunoglobulina presente



Marcador Tumoral

El componente M sérico es una medida fiel de la masa tumoral, útil para orientar el tratamiento

Además de los trastornos de células plasmáticas, los componentes M pueden detectarse en otras neoplasias linfoides, neoplasias no linfoides, enfermedades no tumorales diversas y procesos autoinmunitarios.



Mieloma Múltiple: Definición y Etiología

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos que incluyen dolores óseos, fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y manifestaciones neurológicas.



Factores de Riesgo

Mayor frecuencia en individuos expuestos a radiación nuclear, campesinos, carpinteros, curtidores y trabajadores con productos del petróleo



Alteraciones Cromosómicas

Hiperdiploidía (~50% de pacientes) y translocaciones que afectan el cromosoma 14q32, incluyendo t(11;14), t(4;14) y t(14;16)



Citocinas

La interleucina-6 (IL-6) participa en la proliferación de células de mieloma

Incidencia y Prevalencia

En 2021 se diagnosticaron en Estados Unidos 34,920 casos de mieloma; 12,410 personas fallecieron. La mediana de edad al diagnóstico es de 69 años. Afecta más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que en caucásicos. Las tasas de incidencia por 100,000 habitantes son de 6.1 en caucásicos y 13.6 en personas de raza negra.

Patogenia del Mieloma Múltiple

Las células del mieloma múltiple se unen mediante moléculas de adhesión a células de estroma de médula ósea y a la matriz extracelular, lo que incita su proliferación, supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea.



Unión Celular

Adhesión a células de estroma (BMSC) y matriz extracelular (ECM)



Señalización

Inducción de citocinas: IL-6, IGF-1, VEGF, SDF-1 α



Cascadas de Señales

Activación de Ras/Raf/MAPK, PI3-K/Akt, proteína cinasa C



Proliferación

Crecimiento tumoral, resistencia a fármacos y migración celular

Microambiente de Médula Ósea

Otros elementos celulares impactan significativamente en el crecimiento y supervivencia de células de mieloma. Las principales interacciones de apoyo corresponden a células endoteliales y osteoclastos. Las células inmunitarias como células dendríticas plasmocitoides (pDC), células supresoras derivadas de células mieloides (MDSC) y linfocitos T colaboradores 17 (Th17) se incrementan y apoyan el crecimiento del mieloma, mientras que las respuestas inmunitarias contra el mieloma muestran supresión.

Manifestaciones Clínicas del Mieloma

Dolor Óseo (70%)

Síntoma más frecuente. Dolor localizado y persistente indica fractura patológica. Lesiones líticas por proliferación tumoral y activación de osteoclastos

Infecciones Recurrentes

Neumonía y pielonefritis más comunes. Patógenos: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*. >75% padece infección grave

Insuficiencia Renal (25%)

Hipercalcemia es causa más frecuente. Lesiones tubulares por excreción de cadenas ligeras. Síndrome de Fanconi del adulto



Lesiones óseas características: El cráneo muestra las típicas lesiones "en sacabocado" del mieloma múltiple, representando lesiones osteolíticas puras con poca o nula actividad osteoblástica.

Anemia (80%)

Normocítica y normocrómica. Secundaria a sustitución de médula sana, inhibición de hematopoyesis y reducción de eritropoyetina renal

Hiperviscosidad

Síntomas con viscosidad >4 cP. Cefalea, fatiga, trastornos visuales, ataxia, vértigo, retinopatía, somnolencia

Neuropatía

Compresión medular, infiltración de nervios periféricos por amiloide, síndrome del túnel del carpo

Diagnóstico y Estadificación del Mieloma

Para confirmar el diagnóstico de mieloma debe ocurrir plasmocitosis medular (>10%), un componente M en suero, orina o ambos, y al menos uno de los fenómenos definitorios de mieloma. Los plasmocitos de médula ósea son CD138+ y muestran una cadena ligera positiva kappa o lambda monoclonal.

MGUS	SMM	Mieloma Activo
Gammapatía monoclonal de importancia incierta. Afecta 1% de población >50 años, 10% de >75 años. ~1% anual evoluciona a mieloma	Mieloma múltiple latente. Evolución indolenta, progresión lenta. Factores de riesgo: plasmocitosis >10%, razón anormal de cadenas ligeras, proteína sérica >30 g/L	Requiere plasmocitosis medular >10%, componente M y eventos definitorios: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas

Sistema de Estadificación Internacional (ISS)

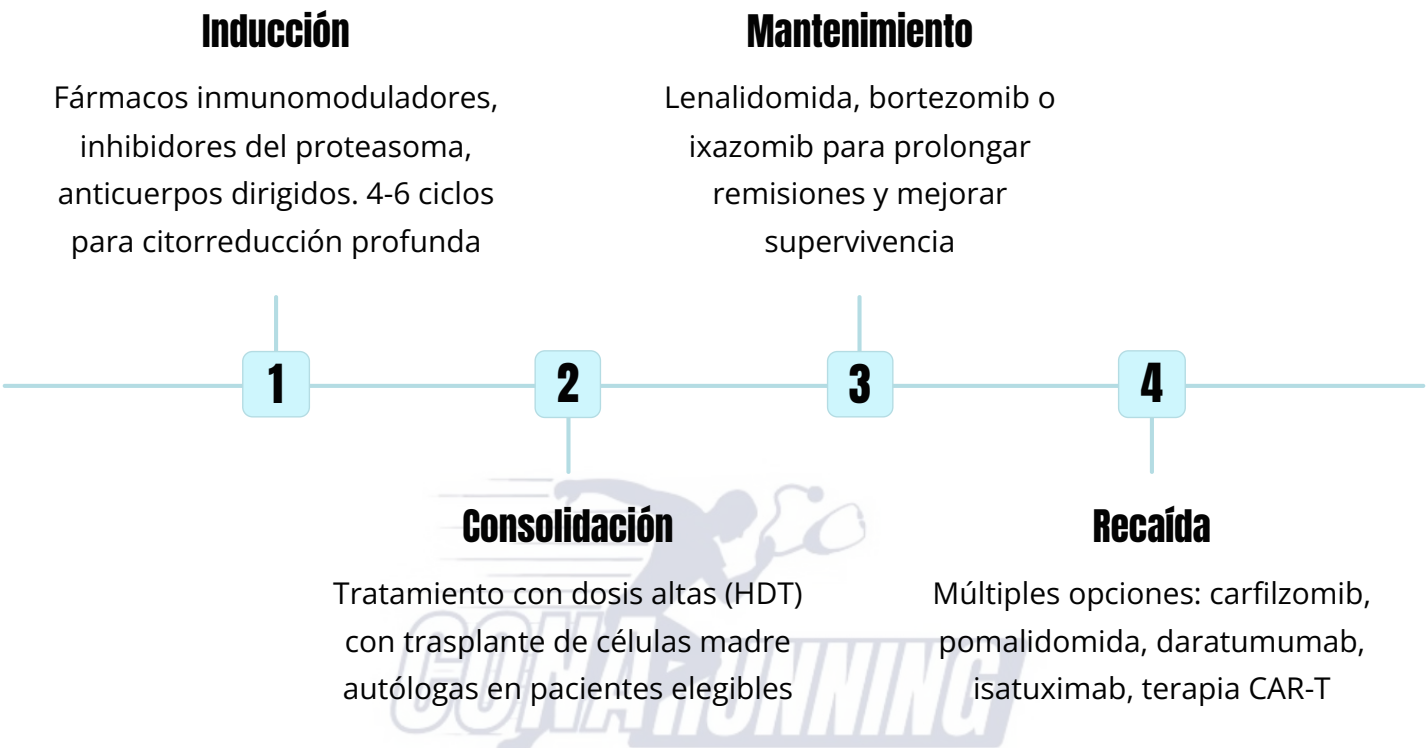
La β_2 -microglobulina sérica es el factor de predicción más poderoso para pronosticar la supervivencia. La combinación de las concentraciones séricas de β_2 -microglobulina y albúmina constituyen la base del ISS en tres estadios que pronostica la supervivencia.

53%	25%	20%	1%
IgG	IgA	Cadenas Ligeras	IgD
Componente M más frecuente en mieloma	Segundo isotipo más común	Solo cadenas ligeras en suero y orina	Isotipo menos frecuente

Las alteraciones citogenéticas incluyen delección 17p, translocaciones t(4;14), (14;16), t(14;20) y amplificación de 1q34, todas asociadas con mal pronóstico.

Tratamiento del Mieloma: Estrategia General

El tratamiento del mieloma incluye un régimen de inducción inicial seguido de fases de consolidación, mantenimiento o ambas. En la evolución posterior, se inician medidas contra la recidiva de la enfermedad. El tratamiento depende de la edad y cuadros patológicos coexistentes del paciente.



Tres Clases Principales de Fármacos

Inmunomoduladores

- Talidomida
- Lenalidomida
- Pomalidomida

Tasas de respuesta >80% con dexametasona

Inhibidores del Proteasoma

- Bortezomib
- Carfilzomib
- Ixazomib

Respuesta cercana a 100% en combinaciones

Anticuerpos Dirigidos

- Daratumumab (anti-CD38)
- Isatuximab (anti-CD38)
- Elotuzumab (anti-SLAMF7)

Mejoran respuesta y supervivencia

Tratamiento con Dosis Altas y Trasplante

El tratamiento en dosis altas (HDT) con melfalán y trasplante de células madre autólogas es práctica corriente en la mayoría de pacientes elegibles. Los estudios han indicado que con HDT se logran tasas altas de respuestas globales, respuestas completas adicionales en 25-40% de casos y supervivencia prolongada sin evolución.



Recuperación de Células Madre

Evitar fármacos alquilantes como melfalán antes de la recuperación. Con lenalidomida, recuperar células madre dentro de 6 meses

Tratamiento con Dosis Altas

Melfalán en dosis altas con apoyo de células madre hematopoyéticas. Tasas de respuesta completa de 25-40%




Trasplantes en Tandem

Dos HDT sucesivos más eficaces que uno aislado, pero beneficios solo en subgrupo sin respuesta completa inicial

Mantenimiento Post-Trasplante

Lenalidomida prolonga remisiones y mejora supervivencia sin progresión y supervivencia global

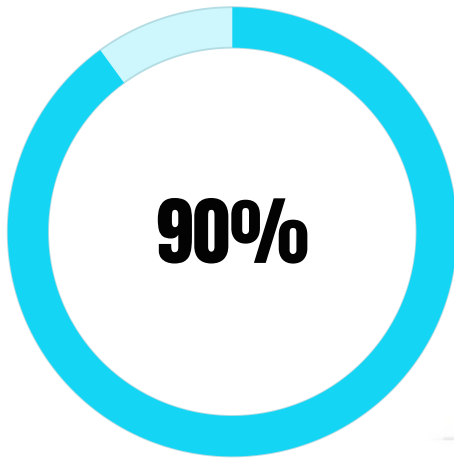
 **Consideración importante:** Los alotrasplantes pueden causar tasas altas de respuesta pero con toxicidad considerable. El alotrasplante no mieloablativo está en valoración para disminuir efectos tóxicos, pero solo se recomienda en contexto de estudios clínicos.

Enfermedad en Recaída

El mieloma recidivante se trata con diversos fármacos. El carfilzomib y la pomalidomida han resultado eficaces en MM recidivante y resistente incluso en MM insensible a lenalidomida y bortezomib. Tres anticuerpos aprobados incluyen daratumumab, isatuximab y elotuzumab. Nuevos fármacos con mecanismos singulares incluyen selinexor (inhibidor de exportina) y melflufeno (fármaco alquilante conjugado). La terapia CAR-T contra BCMA (idecabtagene vicleucel) se aprobó como tratamiento de cuarta línea con tasa de respuesta de 73% y respuesta completa de 33%.

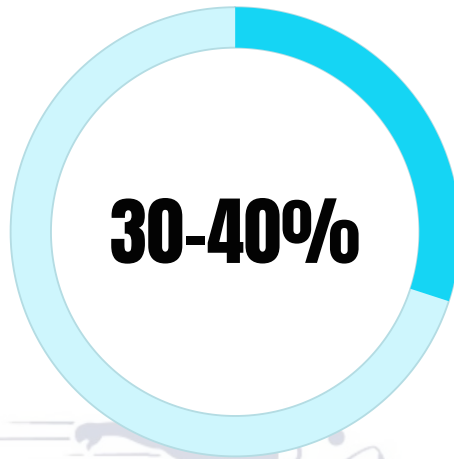
Macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström es una neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretan IgM. A diferencia del mieloma, se asocia a linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, siendo la principal manifestación clínica el síndrome de hiperviscosidad. Proviene del centro posgerminal de linfocitos B que ha experimentado mutaciones somáticas.



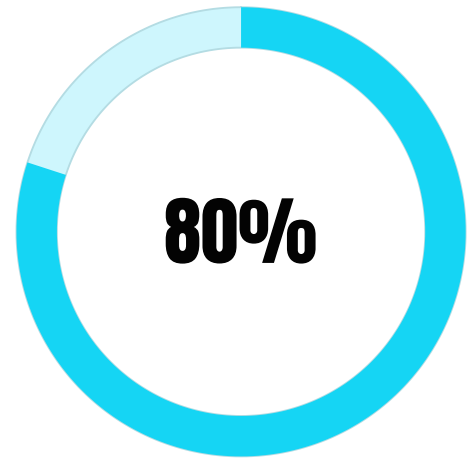
Mutación MYD88

Mutación somática L265P MYD88 presente en >90% de pacientes con WM y mayoría de MGUS por IgM



Mutación CXCR4

Frecuencia de mutaciones CXCR4, relacionadas con mayor carga de enfermedad medular



Cadenas Ligeras Kappa

El isotipo de cadenas ligeras es kappa en 80% de los casos

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes presentan debilidad, fatiga e infecciones recurrentes similares al mieloma, pero otros síntomas son más frecuentes:

- Epistaxis y trastornos visuales
- Neuropatía periférica
- Mareos y cefalea
- Paresias transitorias
- Linfadenopatía y hepatoesplenomegalia
- Segmentaciones vasculares retinianas

Características de Laboratorio

Anemia normocrómica, normocítica con eritrocitos en pilas de monedas. Prueba de Coombs positiva más frecuente que en mieloma. Linfocitos malignos observables en sangre periférica. ~10% de macroglobulinas son crioglobulinas.

Mediana de supervivencia: aproximadamente 50 meses, aunque muchos pacientes tienen enfermedad de evolución lenta sin necesidad de tratamiento.

Tratamiento de Macroglobulinemia y Síndrome POEMS

Tratamiento de Macroglobulinemia de Waldenström

No se inicia tratamiento antes de que la enfermedad genere síntomas o se observen anemia creciente, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia. Las manifestaciones graves de hiperviscosidad se controlan rápidamente mediante plasmaféresis, ya que 80% de la paraproteína IgM es intravascular.

Primera Línea

Inhibidores de BTK: Ibrutinib actúa sobre BTK con activación constitutiva. Respuesta general del 91% en pacientes con una línea terapéutica previa. Mejores respuestas en MYD88 mutado y CXCR4 nativo.

Fármacos Alquilantes

Bendamustina y ciclofosfamida en combinación con rituximab. Considerar plasmaféresis antes de rituximab en pacientes con concentraciones elevadas de IgM.

Inhibidores del Proteasoma

Bortezomib, carfilzomib, ixazomib solos o en combinación con rituximab. Efectivos como tratamiento de primera línea.

Nuevos Inhibidores

Inhibidores novedosos de BTK (acalabrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib), inhibidores de IRAK 1/4 y venetoclax (antagonista de BCL2) en exploración.

Síndrome POEMS

El síndrome POEMS se caracteriza por: **P**olineuropatía, **O**rganomegalias, **E**ndocrinopatías, **M**ieloma múltiple y lesiones cutáneas (**S**kin changes). Los pacientes presentan neuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada a lesiones osteoescleróticas mielomatosas.



Neuropatía

Sensitivomotora grave y progresiva, presente en ~1.4% de mielomas



Organomegalias

Hepatomegalia en 2/3 de pacientes, esplenomegalia en 1/3



Endocrinopatías

Amenorrea, impotencia, ginecomastia, hiperprolactinemia, diabetes tipo 2



Cambios Cutáneos

Hiperpigmentación, hipertriosis, engrosamiento de piel, dedos en palillo de tambor

La patogenia involucra concentraciones altas de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, VEGF, TNF) y concentraciones bajas de TGF- β . El tratamiento del mieloma puede mejorar las otras manifestaciones. En pacientes con lesiones escleróticas aisladas, los síntomas neuropáticos desaparecen después de radioterapia local del plasmocitoma.

Enfermedades por Cadenas Pesadas

Las enfermedades por cadenas pesadas son neoplasias linfoplasmocíticas raras donde los pacientes secretan una cadena pesada defectuosa con fragmento Fc íntegro y supresión en la región Fd, sin cadenas ligeras. Se han descrito enfermedades de cadenas pesadas gamma, alfa y mu.

Enfermedad por Cadenas Pesadas Gamma



Enfermedad de Franklin: Afecta diversos grupos de edad y países. Caracterizada por linfadenopatías, fiebre, anemia, hepatoesplenomegalia. Síntoma característico: edema del paladar por afectación del anillo de Waldeyer. Componente M sérico anómalo (<20 g/L) que reacciona con anti-IgG pero no con reactivos anticadenas ligeras. Evolución rápida, tratamiento con combinaciones de fármacos para linfoma de baja malignidad. Rituximab ha mostrado eficacia.

Enfermedad por Cadenas Pesadas Alfa



Enfermedad de Seligmann: Más frecuente de las enfermedades de cadenas pesadas. Relacionada con linfoma del Mediterráneo, afecta personas jóvenes de región mediterránea, Asia y Sudamérica. Infiltración de lámina propia del intestino delgado con células linfoplasmocitoides que secretan fragmentos de cadenas alfa. Diarrea crónica, pérdida de peso, malabsorción, adenopatías mesentéricas. Algunos casos mejoran con antibióticos (30-70% de remisión completa). Quimioterapia combinada para pacientes sin respuesta a antibióticos.

Enfermedad por Cadenas Pesadas Mu



Secreción exclusiva de cadenas pesadas mu en subgrupo raro de pacientes con leucemia linfocítica crónica. Manifestaciones distintivas: vacuolas en linfocitos malignos y excreción de cadenas ligeras kappa por orina. Diagnóstico requiere ultracentrifugación o filtración en gel. Células tumorales tienen defecto para ensamblar cadenas ligeras y pesadas. Tratamiento similar a leucemia linfocítica crónica.

La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID) es un linfoma secundario a infección vinculada con *Campylobacter jejuni*. Involucra el tercio proximal del intestino delgado causando malabsorción, diarrea y dolor abdominal. En fase inicial mejora con antibióticos (30-70% de remisión completa).

El análisis de biología molecular de estos tumores ha revelado defectos estructurales genéticos que explican la secreción de cadenas anómalas. La mediana de supervivencia varía según el tipo específico de enfermedad y la respuesta al tratamiento, siendo fundamental el diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario para optimizar los resultados clínicos.