

Inmunocitopatía Monoclonal Tipo «M»

Unidad de Inmunología Clínica F. de Medicina – U.C.V.

*Elizabeth Feo F., Gloria E. de Pérez,
Dietrich W. Zschaeck, Raúl Suárez Ch., y
Nicolás Bianco C.*

La Macroglobulinemia es una discrasia de células plasmáticas caracterizada por la síntesis anormal de inmunoglobulina "M" con un incremento en los niveles séricos de esta proteína y el consecuente desarrollo de un complejo cuadro clínico cuya descripción original fue reportada por Waldstrom en 1944 (1).

La Macroglobulinemia, el Mieloma Múltiple, la enfermedad por "cadena liviana", la amiloidosis primaria, el líquen mixedematoso y la enfermedad por "cadena pesada", constituyen un grupo específico de enfermedades, las cuales se les ha agrupado bajo la denominación de inmunocitopatías monoclonales, cuya característica fundamental es la síntesis exagerada y anormal de gammaglobulina o parte de su estructura molecular (enfermedad por "cadena pesada") por un determinado grupo celular i.e.: células plasmáticas, siendo la expresión electroforética la de una estrecha banda ubicada generalmente en la región que corresponde a las gammaglobulinas y a la que se le denomina banda o componente "M". (Fig. 1).

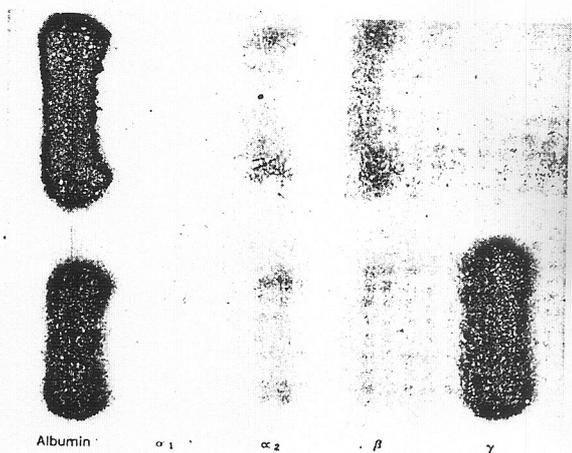


Fig. 1. Banda o componente "M" (electroforesis en acetato).

La causa de este tipo de enfermedad permanece desconocida; básicamente cualquier estímulo antigénico puede originar la producción de anticuerpos (proteínas con estructuras molecular característica de las denominadas inmunoglobulinas) y cuya heterogeneidad molecular es expresión de ser sintetizadas por diversos grupos celulares, lo cual trae como consecuencia que cada inmunoglobulina posea ciertas características específicas de grupo así como comparata otras tantas con el resto de ellas; dicha heterogeneidad molecular se pone de manifiesto cuando por métodos serológicos o físico-químicos, dichas proteínas son sometidas a procesos de aislamiento y caracterización.

A pesar de poseer algunas características similares al Mieloma Múltiple o a la Leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia posee características propias que la ubican como una entidad aparte; entre éstas se encuentran:

- Infiltración de Linfocitos plasmocitoides cuyas características citológicas son diferentes a las de las células plasmáticas vistas en el Mieloma Múltiple.
- Sus propiedades como proteínas expresadas a través de métodos serológicos o físicos.
- Lo infrecuente de las lesiones osteolíticas.
- Las anomalías cromosómicas que acompañan a esta enfermedad.
- La no respuesta a programas terapéuticos bien establecidos para Mieloma Múltiple o para la Leucemia Linfocítica crónica.

Sin embargo es interesante destacar que la Macroglobulinemia puede coexistir con el Mieloma Múltiple (2), Linfoma (3), otras neoplasias (4), Amiloidosis (5), crioglobulinemia (6) y el síndrome de Sjögrens (7).

ASPECTOS ETIOLOGICOS Y FISIOPATOLOGICOS:

La Macroglobulina producida en exceso en estos pacientes es muy similar estructuralmente a aquella que se encuentra en personas normales y se le clasifica dentro de las inmunoglobulinas del tipo M; sin embargo y a pesar de sintetizar grandes cantidades de macroglobulina monoclonal, el paciente con enfermedad de Waldstrom posee niveles reducidos de otras inmunoglobulinas (6,A); esta característica los ubica como pacientes con inmunodeficiencias secundarias. En estos pacientes, existe la producción en exceso de Macroglobulinas así como de Proteinemia y proteinuria de Bence-Jones, la cual ocurre en un 20% de los casos (8). La proteína de Bence-Jones representa la síntesis anormal y exagerada de cadenas livianas.

Elaborando estos aspectos en una forma más amplia, es importante tener en cuenta, que cada inmunoglobulina posee dentro de su estructura molecular dos fragmentos fundamentales que le dan propiedades biológicas específicas así como individual comportamiento inmunológico; dichos fragmentos son denominados Fc y Fab (Fig. 2); en el fragmento Fab se halla ubicado la porción de la molécula la cual es capaz de combinarse con proteínas o glico-proteínas (antígenos) cuya estructura química y estereoquímica estén ensambladas de tal forma que sean capaz de inducir la síntesis de proteínas (anticuerpos) los cuales se unirán en forma específica y a través de dicho fragmento (Fab) con el antígeno.

Una de las grandes interrogantes en inmunología ha sido sobre si la Macroglobulina presente en estos pacientes posee actividad de anticuerpo, si se toma en consideración que su estructura molecular es muy similar a la normal (9).

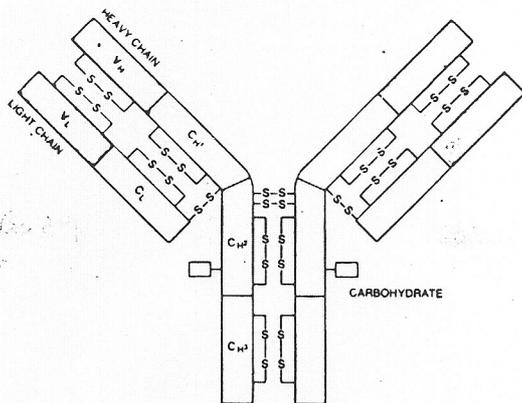


Fig. 2. Estructura molecular de las Inmunoglobulinas.

Iniciales descripciones en este sentido fueron hechas en un paciente con Macroglobulinemia cuya Macroglobulina poseía características de Factor Reumatoide, es decir capaz de reaccionar con el fragmento Fc de la gammaglobulina G: en los últimos años, intensa investigación ha proporcionado evidencia de que la Macroglobulina de estos pacientes es capaz de reaccionar con gammaglobulina G (IgG) ya sea del tipo Humano o de primates, siendo inclusive capaz de poseer especificidad de especie al no reaccionar con la misma molécula proveniente de otras especies de animales. (10).

Aún más, este tipo de Macroglobulina es igualmente capaz de reaccionar con grupos nitrofenólicos los cuales actuando como Haptenos estimulan dicha propiedad (11).

En la tabla No. 4 se ha resumido las diferentes propiedades que como anticuerpos se le ha descrito a no sólo la Macroglobulina presente en estos pacientes, sino también a las gammaglobulinas monoclonales presentes en exceso, en pacientes con Mieloma Múltiple.

TABLA No. 4
COMPONENTES "M"

PROPIEDADES COMO ANTICUERPOS

ANTICUERPO	ANTIGENOS
1. Factor Reumatoide	Inmunoglobulina G.
2. Anti-Lipoproteínas	Lipoproteínas
3. Anti-Estreptolisinas	Estreptolisina
4. Anti-Haptenos	Grupos Nitrofenólicos

Estos hallazgos han sido objeto de continúa discusión, especialmente cuando se plantean interrogantes sobre qué mecanismo está envuelto en la producción anormal de estas proteínas. La etiología de la macroglobulinemia de Waldstrom así como de las otras Inmunocitopatías monoclonales permanece desconocida. Evidencias recientes han indicado que la estimulación crónica del sistema Retículo-endotelial y/o factores genéticos y ambientales (virales?) juegan papel importante en el desarrollo de estas enfermedades. (12).

Cambios inflamatorios crónicos han producido en ratones Balb, la aparición de todos los estadios de proliferación del sistema Retículo-endotelial, con-

cluyendo en la formación de neoplasias a células plasmáticas (13).

Aún más, generaciones inmediatas a estos ratones pueden desarrollar estos tipos de tumores en forma espontánea sobre todo en ratones de avanzada edad (14). Ha sido bien establecido que la irritación crónica no específica del sistema Retículo—endotelial (inyección intra—peritoneal de aceite, adyuvante de Freund, plástico) ocasiona formación de tipo granulomas, luego aumento progresivo de la celularidad (células redondas) e hipergammaglobulinemia policlonal y más adelante en períodos de 6—12 meses esta proliferación reactiva se transforma en células plasmáticas autónomas con la elaboración de proteínas mielomatosas e hipergammaglobulinemia monoclonales. Estos tumores, pueden ser transplantados a recipientes normales y continuar su proliferación. Ciertas drogas como los esteroides retardan y disminuyen la aparición del tumor, probablemente al bloquear el proceso inflamatorio inicial. (15) Otro modelo experimental que presenta características inmunopatológicas peculiares son los ratones NZB/W los cuales desarrollan en forma espontánea anemia hemolítica auto—alérgica, nefritis a complejos inmunológicos y algunos presentan estimulación del Sistema Retículo—endotelial sostenida, con hipergammaglobulinemia que en ocasiones puede ser monoclonal; en estos ratones puede encontrarse neoplasias linfo—reticulares que incluyen tumores a células plasmáticas, sarcomas a células reticulares y linfomas.

En el humano existen ciertas asociaciones como: procesos inflamatorios crónicos (pielonefritis, tuberculosis, osteomielitis) y discrasias a células plasmáticas; así mismo, ciertas enfermedades como infecciones crónicas, artritis reumatoidea, etc., pueden asociarse a Amiloidosis. De todo lo antes expuesto puede concluirse que la probable etiopatogenia de las discrasias a células plasmáticas no obedece a un mecanismo único y que por el contrario la combinación de factores ambientales y genéticos juegan papel determinante (Fig. 3).

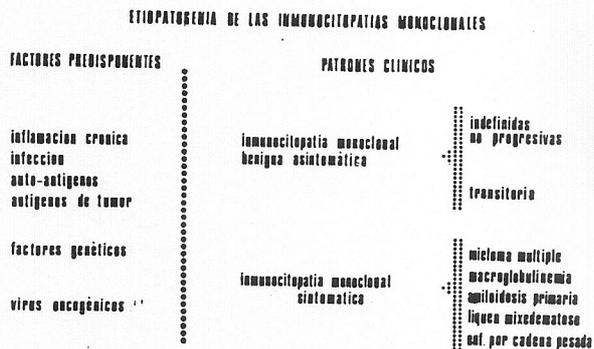


Fig. 3. Posible mecanismo etiopatogénico de las discrasias a células plasmáticas ("Inmunocitopatías").

ASPECTOS CLINICOS:

Waldestrom (1) describió esta enfermedad por primera vez en 1944, desde entonces aproximadamente 300 casos han sido reportados en la literatura. En una serie de 693 pacientes con componentes "M", 4,5% fueron casos de Macroglobulinemia (16); una predisposición genética ha sido sugerida en esta enfermedad, ya que existen anomalías en inmunoglobulinas así como una variedad de enfermedades inmunológicas en familiares de pacientes con macroglobulinemia. No existe una predilección por sexo determinado, observándose con igual frecuencia tanto en hombre como en mujeres.

La gran mayoría de los casos suelen aparecer después de los 50 años, aunque en raras ocasiones pueden verse casos entre los 35 y los 40 años; tomando como base una serie de 227 casos (17) los principales síntomas y signos de esta enfermedad pueden agruparse como se expresa en la tabla No. 1 y 2.

TABLA No. 1

FRECUENCIAS DE SINTOMAS EN MACROGLOBULINEMIA (Síntomas de comienzo)

	227 Casos
Debilidad y fatiga	119
Hemorragias	
Múltiples	20
Epistaxis	61
Gastrointest.	10
Dental	7
Hemoptisis	2
Pérdida de peso	52
Trast. Visuales	20
Disnea	19
Adenopatías	11
Dolor abdominal	4
Infecciones	15
Artralgias	6
Trast. Neurolog.	24
Fenómeno de Raynaud	8
Ninguno	13

Tomado de: McCalliester, B.D., et al: Primary Macroglobulinemia in Am. J. of Med. 43:394, 1967.

TABLA No. 2
FRECUENCIA DE SIGNOS
EN MACROGLOBULINEMIA

	227 Casos
Signos Oculares	84
Hepatomegalia	84
Esplenomegalia	84
Adenopatías	62
Púrpura	35
Neurológicos	
C. Vasc.	8
Neuropatía	9
Derrame Pleural	10
Neumonías	9
Ninguno	23

Tomado de: McCallister, B.D., et al: Primary Macroglobulinemia in Am. J. of Medicine 43: 394, 1967.

Es interesante destacar ciertos aspectos clínicos que son particularmente característicos de la macroglobulinemia, incluyéndose entre otros los siguientes:

a) Cambios Oculares:

Son observados con relativa frecuencia, existiendo ciertas facetas clásicas tales como: Hemorragias retinales, microaneurismas y el éxtasis venoso que se traduce en tortuosidad de los trayectos venosos tomando en un aspecto en "Salchicha"; estos cambios son consecuencia del aumento de viscosidad sanguínea producida por el desproporcionado nivel sérico de macroglobulina. Esta complicación no es únicamente vista en pacientes con macroglobulinemia sino en Mieloma Múltiple, Policitemia Vera, ciertas formas de Leucemia y Artritis Reumatoidea severa donde igualmente puede existir un trastorno de la viscosidad sanguínea (18).

b) Cambios Neurológicos:

Son igualmente diversos y la mayoría son consecuencia de la hiperviscosidad sanguínea; las principales alteraciones vistas en estos pacientes son las hemorragias cerebrales o subaracnoideas o bien polineuropatías radicales y periféricas y la mononeuritis periféricas múltiples.

c) Cambios Oseos:

Aunque en raros casos, lesiones osteolíticas han sido reportadas (19); su muy poca frecuencia es rasgo diferencial con el Mieloma Múltiple; la lesión ósea más frecuente en caso de macroglobulinemia es la de osteoporosis generalizada

d) Cambios Cardio-Pulmonares:

Insuficiencia cardíaca, especialmente asociada a hiperviscosidad sanguínea es relativamente frecuente en estos casos, siendo en muchas oportunidades refractaria a pesar de la aplicación de los medios terapéuticos usuales para dicha complicación; como veremos más adelante la reducción de la viscosidad sanguínea puede verse asociada con una significativa mejoría del cuadro clínico típico visto en casos de insuficiencia cardíaca.

El derrame pleural es también relativamente frecuente y suele verse asociada a insuficiencia cardíaca, sin embargo en algunas oportunidades estudios de autopsias en estos pacientes revela infiltración de células plasmocitoideas, características de esta enfermedad (20).

Una tercera complicación importante y muy frecuente es la neumonía generalmente a bacterias tales como estreptococo, estafilococo y en algunos casos de etiología viral o micótica, especialmente cuando el paciente se encuentra bajo tratamiento inmunosupresivo.

e) Cambios Renales:

Existen diversas manifestaciones de trastornos renales en estos pacientes, proteinuria ocurre en un 30 a 35% de los casos, siendo la proteinuria de Bence-Jones un hallazgo frecuente (20%).

Insuficiencia Renal aguda puede ocurrir (21) aunque no tan a menudo como en los casos de Mieloma Múltiple; dicha complicación en la macroglobulinemia es probablemente debida a la combinación de factores tales como la deshidratación y disminución del volumen sanguíneo asociado con incremento de la viscosidad sanguínea; dicha asociación repercute en la circulación capilar con obvia disminución del filtrado glomerular, de allí que resulta imperativo reconocer con prontitud estas situaciones y especialmente ser cautelosos al indicar exámenes tales como la urografía de eliminación que presupone un período preparatorio de deshidratación; esta afirmación es particularmente válida para aquellos casos en los cuales el nivel sérico de macroglobulinas se encuentra francamente elevado con valores de seis o más gramos por ciento

Otro de los aspectos interesantes en estos pacientes es la aparición de un cuadro que cursa con Acidosis Metabólica, hipercloremia, azotemia moderada y orina alcalina y que recuerda los cambios típicos de la Acidosis Tubular Renal; en algunos casos se le asocia un trastorno adicional, la nefropatía por pérdida de potasio; la causa de estos trastornos hidroelectrolíticos y Acido básico se desconoce y suele verse no sólo en pacientes con macroglobulinemia sino en pacientes con significativa hipergammaglobu-

linemia; la explicación más satisfactoria es aquella que presupone una disfunción del túbulo distal con la pérdida de los mecanismos de concentración y transporte de hidrogeniones (22).

f) Cambios Hematológicos:

Diversos fenómenos hematológicos son observados en estos pacientes, predominando la tendencia a la hemorragia; dicha tendencia suele manifestarse bien en forma de púrpura, pequeños sangramientos en fosas nasales, encías, estómago o bien por hemorragias masivas ya sean de tracto digestivo superior o inferior. Igualmente como se ha mencionado existen diversas formas de hemorragias cerebrales en estos pacientes; cuando la macroglobulinemia es sintomática la anemia es quizás la manifestación inicial más frecuente, siendo a menudo severa (valor de hemoglobulina: 4-6 grs%) siendo el resultado de varios factores precipitantes tales como: acelerada destrucción de glóbulos rojos, pérdida sanguínea, disminución de la eritropoyesis; en algunos casos no es posible identificar anomalía alguna al examen microscópico de la médula ósea, de manera que teniendo en cuenta dicha posibilidad resulta de mayor potencialidad diagnóstica la biopsia medular en lugar de la simple aspiración de médula ósea; esto, debido básicamente a que en algunas ocasiones la hiper celularidad de la médula asociada con incremento del líquido medular hace imposible la obtención de tejido cuando la simple aspiración medular es aplicada.

Al examen de la médula ósea la célula predominante es el linfocito plasmocitoideo y en la gran mayoría de los casos las células plasmáticas no se encuentran en gran número.

La tendencia hemorrágica de estos pacientes parece ser consecuencia de dos factores: moderada trombocitopenia y la función anormal plaquetaria, ésta última no se debe a anomalías intrínsecas de la misma, sino a la imposibilidad de ejercer sus funciones como consecuencia de que su superficie se encuentra rodeada por el exceso de macroglobulina circulante, impidiendo en esta forma que factores intrínsecos sean liberados por las plaquetas con alteraciones substanciales en el proceso de coagulación tales como el de agregación y adhesión plaquetaria (23); cuando dicho exceso de macroglobulinas es removido mediante el uso de la plasmaféresis, existe la tendencia a la corrección de dichas anomalías; esto último es un soporte poderoso de la teoría antes mencionada y destaca la importancia de la plasmaféresis como forma de terapia en estos casos (24).

ASPECTOS DIAGNOSTICOS:

I. Aspectos Histopatológicos:

El examen de la médula ósea en estos pacientes

generalmente muestra infiltración de varios tipos celulares los cuales pueden clasificarse en tres distintas categorías:

- 1) Linfocitos Plasmocitoideo
- 2) El pequeño Linfocito
- 3) Células Plasmáticas

Ciertos hechos del examen histopatológicos de secciones de médula ósea merecen destacarse, siendo uno de ellos la posibilidad de que el examen de dicho tejido no muestre anormalidad alguna, sin embargo en la gran mayoría de los casos existen diversas alteraciones de la médula ósea. Básicamente existe una relación directa entre el grado de infiltración celular, el nivel sérico de macroglobulinas y la intensidad de la anemia.

El tipo celular característico es el Linfocito plasmocitoideo; dicha célula posee características tintoriales que son de gran ayuda diagnóstica especialmente cuando la hiper celularidad de la médula conduce a problemas diagnósticos tales como: el Linfoma, la Leucemia Linfocítica o el Mieloma Múltiple; el Linfocito plasmocitoideo posee un material intranuclear el cual es fácilmente teñible con Acido Periódico (PAS) mostrando un aspecto globular por lo que se le ha denominado células en forma de "uva" (25); dicho tipo celular suele infiltrar en igual forma a los ganglios linfáticos con destrucción de la arquitectura nodal así como también el Bazo. Existe la posibilidad de que dicho material sea similar a la macroglobulina circulante (26); este último punto merece ser destacado en forma más amplia debido a su interrelación con aspectos de síntesis y función de la inmunoglobulinas; así las células plasmáticas han sido indicadas como el lugar de síntesis de la gammaglobulina existiendo evidencias que soportan la estrecha correlación entre el número de células plasmáticas, la capacidad de formar anticuerpos, los niveles de gammaglobulinas séricas así como se ha encontrado una disminución considerable del número de células plasmáticas en pacientes con Hipo o a gammaglobulinemia; el caso contrario es también ilustrativo y es que en casos de Mieloma Múltiple con el incremento considerable de la concentración séricas de gammaglobulina monoclonal, existe un marcado aumento de células plasmáticas; soporte adicional a estos hechos es la demostración a través de estudios con inmunofluorescencia de la presencia de inmunoglobulina G (7S) en dichas células (27); aún más, dicha inmunoglobulina puede ser sintetizada in vitro por células plasmáticas (28).

Estos mismos estudios inmunofluorescentes han demostrado la síntesis de macroglobulina por el linfocito plasmocitoideo. Dichos estudios han demostrado que en estos casos no existe un incremento

de células plasmáticas y que los niveles de IgG sérico están a menudo disminuídos.

II. LABORATORIO:

a) Anemia: casi invariablemente presente en estos pacientes (80 a 90%); existen diversos mecanismos para explicar su presencia; estos son: disminución de la vida media de los eritrocitos, hemolisis e insuficiencia medular con eritropoyesis defectuosa.

b) Sedimentación globular: frecuentemente elevada; en algunos casos valores oscilan entre 140 y 160 mm; este incremento de la sedimentación globular se asocia a la tendencia de los glóbulos rojos de agruparse en pequeñas masas (formación Roleaux) despidables en sangre periférica, la cual es fácilmente reconocible al microscopio. Este fenómeno no es específico de pacientes con Macroglobulinemia y suele observarse en pacientes con hiperviscosidad sanguínea.

c) Plaquetas: trombocitopenia puede estar presente en grado moderado o severo, así como algunos trastornos de coagulación cuyos mecanismos ya fueron mencionados y se traducen en: aumento del tiempo de sangría, del tiempo de generación de tromboplastina y elevación del tiempo de protombina.

III. METODOS SEROLOGICOS:

Los diferentes cambios en las proteínas séricas en la Macroglobulinemia son de particular interés no sólo por su valor diagnóstico sino que los niveles séricos son la mejor guía para el tratamiento y la evolución de estos pacientes.

a) Niveles séricos (macroglobulina): elevados como expresión de la síntesis exagerada de estas proteínas; los límites suelen ser variables y poseen un rango de 4 a 15 gramos%; dichos cambios son fácilmente detectables con la determinación de proteínas séricas y especialmente la electrofóresis de proteínas (ver Fig. 1).

Sin ser una prueba diagnóstica o específica para la macroglobulinemia el test de Sia (32), igualmente traduce la elevación de estas proteínas. Es fácilmente realizable en la siguiente forma: en un tubo de ensayo el cual contenga agua destilada se añaden una o dos gotas del suero del paciente; cuando el suero contiene cantidades anormales de macroglobulinas un precipitado blanco puede observarse; esta prueba suele ser positiva no sólo en casos de Macroglobulinemia sino también en pacientes con Cirrosis Hepática, Kala azar, Paludismo crónico, Lupus eritematoso sistémico y Tuberculosis.

Debido a la alta frecuencia de falsos positivos (33), esta prueba no puede suplantar a aquellas como la Electrofóresis o Inmuno-difusión en gel que constituyen métodos más específicos para el diagnóstico de esta enfermedad.

b) Electroforesis de proteínas:

La capacidad de migración eléctrica de las proteínas ha sido ampliamente utilizada no sólo con propósitos de estudios de sus propiedades biológicas sino como medio efectivo para el diagnóstico de ciertas enfermedades que cursan con alteraciones de las proteínas séricas.

Existen diversas formas de registrar dichas propiedades eléctricas en diversos medios (electrofóresis en papel, en bloques de almidón, en agarosa y en geles tales como el de Poliacrilamida) los cuales han probado ser de gran utilidad y eficiencia.

Realizando la electrofóresis en papel o en otros medios como celulosa, una información inicial muy valiosa es suministrada cuando el suero de estos pacientes es sometido a dicho procedimiento; dicha información está representada en la localización en la zona de migración de las gammaglobulinas de un homogéneo pico denominado banda o componente "M". Como es obvio suponer a través de este procedimiento no es posible la identificación de clase de inmunoglobulina anormal, sin embargo como método escrutador es de valiosa ayuda. La identificación cualitativa y la cuantificación del componente "M" se realiza utilizando métodos como la inmuno-electrofóresis y la inmuno-difusión radial.

c) Ultracentrifugación:

Como hemos visto con anterioridad, otra de las propiedades de la macroglobulina es su alto peso molecular con una elevada constante de sedimentación y valores de 18 a 19S (Unidades Svedberg); la inmunoglobulina G posee una constante de sedimentación de 7S y la IgA con una constante de 11S, estas diferencias pueden ser demostradas fácilmente a través de Ultracentrifugación analítica del suero a velocidades variando entre 50.000 y 100.000 r.p.m.

Cromatografía: (Gel)

Este es otro método para la separación de estas proteínas de alto peso molecular; dicha separación se lleva a cabo a través de filtración en gel utilizando Dextran (Sefadex) como medio de filtración en su variedad G-200, cuyo límite de exclusión es de moléculas de peso molecular de 200.000 y por lo tanto es capaz de separar a la macroglobulina con peso molecular cerca de 1×10^6 de moléculas como IgG cuyo peso molecular es inferior a 200.000.

La correlación de estos diversos métodos puede verse en Fig. No. 4.

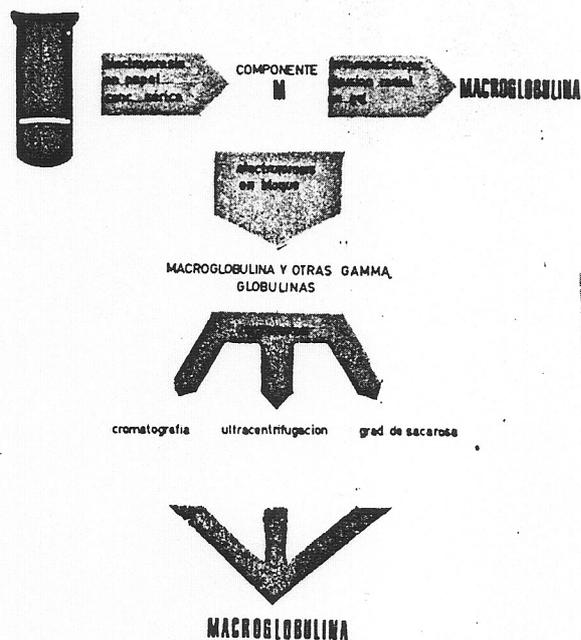


Fig. 4. Identificación y aislamiento de la Macroglobulinemia.

Complicaciones:

Estos pacientes son susceptibles a dos grandes complicaciones:

- 1) Infecciones
- 2) Síndrome de Hiperviscosidad Sanguínea

1) Una de las principales causas de muerte en estos pacientes lo constituyen los procesos infecciosos, especialmente de origen bacterianos; estos pacientes poseen una definitiva reducción en la cantidad total de gammaglobulinas (inmunodeficiencias secundarias) y especialmente en los valores de IgG, los que los convierte en incapaces de contrarrestar infecciones comunes; en estos pacientes proceso infeccioso de piel, infecciones respiratorias superiores, otitis, etc., se convierten en severas complicaciones como neumonías, septicemias, etc.

Es importante destacar que la respuesta inmunológica en su aspecto Humoral que traduce la formación de anticuerpos se encuentra igualmente comprometida (29).

2) Síndrome de Hiperviscosidad Sanguínea:

Es una de las complicaciones más severas y a menudo fatales en pacientes con macroglobulinemia; de allí que su reconocimiento precoz es imperante ya que la aplicación pronta de terapia adecuada puede salvar la vida al paciente.

El conjunto de síntomas y signos que componen este síndrome derivan de un incremento de la viscosidad sanguínea; la relativa viscosidad de una solución protéica es función de las propiedades físicas y de la concentración de las mismas; la macroglobulina (IgM) posee un peso molecular de aproximadamente 1×10^6 con una relación elevada entre su longitud axial y el ancho de la forma molecular; esta combinación de factores explica que el incremento de esta inmunoglobulina traiga como consecuencia el aumento de la viscosidad sanguínea (30); en el caso de la inmunoglobulina G su peso molecular es de 1×10^5 y su relación longitud axial ancho de la molécula es mucho menor que la inmunoglobulina M; este último hecho explica por qué el síndrome de hiperviscosidad sanguínea es menos frecuente en pacientes con Mieloma Múltiple en los cuales existe una elevación monoclonal de gammaglobulina G o A; sin embargo, existen varios reportes en los cuales dicho síndrome ha estado presente en casos de Mieloma Múltiple de la variedad IgG (31). Estos últimos casos poseen un mecanismo de producción de hiperviscosidad sanguínea un tanto diferente, consistiendo básicamente, en que la molécula sufre dos alteraciones principales que son: asimetría y la formación de agregados con incremento del peso molecular y de la constante de sedimentación de 7S a 12S, estas dos alteraciones en la forma de la molécula asociada con el incremento en la concentración de las mismas ocasiona el aumento de la viscosidad sanguínea. (32).

Es interesante destacar que en el caso de la macroglobulina (IgM) no existe una relación lineal entre el aumento de su concentración y el aumento de la viscosidad sanguínea; en otras palabras cuando la concentración sérica es moderada elevada (2-4 grs%), cambios bruscos de concentración no alteran en forma inmediata la viscosidad y por consiguiente no existe agravamiento del cuadro clínico; sin embargo cuando la concentración está elevada considerablemente (límite inferior de 6 a 7 grs%) cambios bruscos en concentración por pequeños que sean, provocan una agravación del conjunto sintomático y pueden precipitar la muerte del enfermo.

El síndrome de hiperviscosidad sanguínea presente en estos pacientes constituyen una emergencia médica y su presencia debe ser reconocida con prontitud, existen pocas series reportadas a la literatura; en un grupo de 25 casos (33) (tabla No. 3) los síntomas y signos observados con más frecuencia fueron:

a) Hemorragias con o sin trombocitopenia: es un síntoma cardinal en estos casos siendo las más frecuentes: Epistaxis, sangramiento profuso después de cirugía menor o dental, hemorragias retinales con

perdida de la visión en forma progresiva y con imágenes en "Salchicha" en la fundoscopia; otras formas de sangramiento son la hemorragia digestiva con dolor abdominal y rectorragia así como accidentes cerebro-vasculares.

b) Insuficiencia Cardíaca: la cual frecuentemente es refractaria al tratamiento convencional y sólo responde a la disminución de la viscosidad sanguínea.

c) Accidentes cerebro-vasculares y coma. Como se comprende, el tratamiento de este síndrome tiene como base fundamental la reducción progresiva y sostenida de la viscosidad sanguínea; en la sección de tratamiento se hará un detallado programa que envuelve básicamente la plasmaféresis y quimioterapia.

TABLA No. 3

**SINDROME DE HYPERVICOSIDAD SANGUINEA
FRECUENCIA DE SINTOMAS Y SIGNOS**

	25 Casos
Hemorragias	
Epistaxis	10
Gingivorragias	3
Sangra. rectal	2
Menorragia	1
nt. Oculares	
Hemorra. Retiniana	11
Pérdida de la visión	3
Sint. Neurológicos	
Vértigo	5
Neuopa. periférica	5
Ninguno	7

Tomado de: Fahey, J.L. et al: Serum Hyperviscosity Syndrome J.A.M.A. 192: 120, 1965.

Como hemos visto la determinación de la viscosidad relativa de la sangre en estos pacientes es la mejor guía en la aplicación adecuada de esta forma de terapia; la medida de la viscosidad sanguínea se efectúa utilizando un viscosímetro de Ostwald (ver Fig. No. 5) cuyo uso es verdaderamente simple; en líneas generales el procedimiento es como sigue: se suspende el viscosímetro en un recipiente que contenga agua a 37°C, la mitad del viscosímetro debe estar sumergida en el agua; 5cc de suero del paciente son introducidos a través de la abertura 1 hasta que alcance el reservorio A, luego succión es aplicada por la abertura II hasta que el menisco superior de líquido haya pasado por el reservorio B y haya alcanzado la mitad inferior del reservorio C; luego la succión cesa y se deja que el líquido se mueva libremente

hacia el reservorio B nuevamente; el tiempo que tarda el menisco superior de ir del punto 1 al 2 (ver diagrama) es medido y la relación se establece con el tiempo empleado por un volumen similar de agua destilada de la siguiente forma:

$$\text{Viscosidad relativa: } \frac{\text{T tiempo del Flujo del suero}}{\text{T tiempo del flujo del agua}}$$

Los valores normales fluctúan entre 1.4 y 1.8 unidades relativas; con este parámetro es posible estimular la utilidad y efectividad de la plasmaféresis en remover la macroglobulina en exceso, así como establecer la necesidad de repetir el procedimiento. Aunque cada paciente posee su umbral específico con relación a la aparición de síntomas, generalmente por encima de 6 unidades relativas la posibilidad de aparición de ellos aumenta.

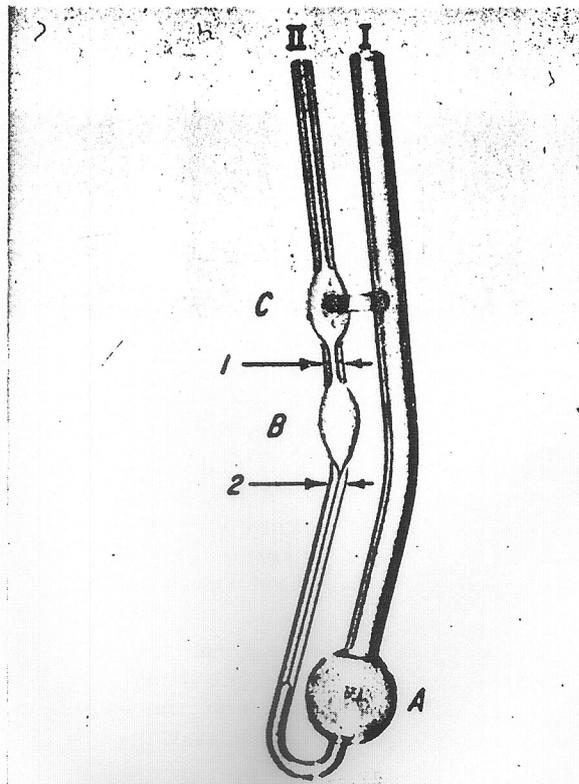


Fig. 5. Viscosímetro de Ostwald.

Aspectos Terapéuticos:

Como en cualquier enfermedad de causa desconocida y la cual posee características de enfermedad neoplástica, su pronóstico y curso suelen ser progresivos e impredecibles, con una sobrevida de relativa

corta duración; (average de 5.3 años desde el comienzo de la enfermedad y 3.2 años desde que el diagnóstico se ha hecho en forma positiva). Sin embargo en raras ocasiones se han logrado sobrevividas de 8 y 10 años después que el diagnóstico ha sido hecho; como es de comprenderse las diversas formas de tratamiento han sido poco efectivas y sólo describiremos subsecuentemente aquellas que en la actualidad han probado ser más eficaces.

Estas pueden agruparse en dos tipos:

- a) Plasmaféresis b) Quimioterapia

El objetivo fundamental de este procedimiento es remover aunque sea en forma temporal el exceso de macroglobulinas circulantes; igualmente representa el único recurso terapéutico en caso de Síndrome de Hiperviscosidad. Está también indicado como adjuvante al tratamiento con quimioterapia; esto básicamente cuando se planean cursos prolongados con el objeto de obtener remisiones tanto clínicas como bioquímicas.

La plasmaféresis como medida terapéutica puede realizarse en forma temporal o bien a intervalos regulares de una o dos semanas y luego cada mes; consiste en la remoción de 500 a 1.000 cc de plasma descartándose el suero y re-infundiéndose las células; suele ser suficiente en aquellos casos cuya concentración de macroglobulinas no sea exorbitante; como indicaciones específicas para la realización de este procedimiento se encuentran: episodios de sangramientos agudos, progresiva pérdida de la visión, accidentes cerebro-vasculares o progresiva limitación neurológica, insuficiencia cardíaca refractaria y en aquellos pacientes con crioglobulinemia asociada con marcada sensibilidad al frío o que presenten complicaciones como la gangrena o úlceras de miembros inferiores; la efectividad de este procedimiento no sólo puede hacerse midiendo la viscosidad relativa sino también realizando determinaciones seriadas de electrofóresis de proteínas o simplemente a través de la determinación cuantitativa de proteínas.

En algunos casos hipotensión y bradicardias pueden aparecer, los cuales son rápidamente reversibles reinfundiendo la sangre extraída o bien a los eritrocitos se añaden 200 a 300 cc. de suero salino.

Quimioterapia:

El uso del clorambucil ha constituido un notable factor en el aumento de sobrevivida de estos pacientes. Así mismo se han reportado beneficios con el uso de la ciclofosfamida. El clorambucil (Leukeran®) debe administrarse a razón de 8 a 10 mgs diarios en forma continua, siendo la plasmaféresis un tratamiento coadjuvante, sobre todo al inicio de la terapia y en presencia de hiperviscosidad sanguínea.

El uso del clorambucil en forma continua ha proporcionado remisiones prolongadas hasta de 8 a 10 años luego del inicio de la terapia.

Está indicado seguir con frecuencia: cuenta blanca y de plaquetas mientras se usa esta droga. (34).

RESUMEN

La inmunocitopatía monoclonal tipo IgM (Macroglobulinemia de Waldstrom) es una neoplasia maligna del sistema linfoide. Factores genéticos, virales y de hiper-estimulación antigénica han sido implicados en la etiopatogenia de esta enfermedad.

El cuadro clínico es proteiforme y sistémico; la inmunodeficiencia humoral (hipogammaglobulinemia) la cual incrementa la susceptibilidad a infecciones así como la hiperviscosidad causada por la hipergammaglobulinemia monoclonal son las principales causas de muerte en estos pacientes.

El diagnóstico se plantea en base a los hallazgos clínicos y se establece con la biopsia de médula ósea y los estudios serológicos que llevan a la identificación y caracterización de la proteína anormal.

El tratamiento va dirigido a la eliminación de la proteína mediante la plasmaféresis y a la inhibición del proceso de división celular con la aplicación de la quimioterapia.

SUMMARY

The IgM type Monoclonal immunocitopathy (Waldstrom Hypergammaglobulinemia) is a malignant neoplasia of the lymphoid system. In which genetic, viral and overt antigenic stimuli may play a roll in its etiopathogenesis.

The clinical picture is protean and systemic; the humoral immunodeficient state (Hypogammaglobulinemia) which predispose to bacterial infections and hyperviscosity caused by the monoclonal hypergammaglobulinemia are within the main causes of death.

The diagnosis can be suspected on clinical grounds and can be established by the bone marrow biopsy and the serological studies which can identify and characterized the abnormal protein.

The therapy is directed to remove the high concentration of the abnormal protein by the plasmapheresis and to inhibit the synthesis by the application of Chemotherapy.

REFERENCIAS:

- 1) Waldstrom, J: Incipient Myelomatosis or "essential Hyperglobulinemia with fibrinopenia: a

- new Syndrome Act. Med. Scand. 117: 216, 1944.
- 2) Osserman, E.F; The plasmacytic Dyscrasias: plasma cell Myeloma and primary Macroglobulinemia. Am. J. Med. 31: 671. 1961.
 - 3) Fessel, W.J: Clinical Analysis of 142 cases. With high molecular weight serum protein. Acta. Med. Scand: 173: 1, 1962.
 - 4) Hobbs, J.R.: Paraproteinemias. Proc. Roy. Soc. Med. 62: 773, 1969.
 - 5) Rossen, F: The Macroglobulins. New England J. Med: 267: 401, 1962.
 - 6) Ritzmann Se. E. Criopathies: a Review. Arch Inte. Med: 107: 754, 1961.
 - 7) Bloch, K.J: Sjogren Syndrome in immunological diseases. Ad. M. Samter. Little Brown. Boston 1971 P 1172.
 - 8) Olmer, J. Monging, M: Etade de sept cas personnels de Macroglobulinemia de Waldstrom vox Sang: 31: 415, 1960.
 - 9) Kritzman, J. Kunkel, G. McCarthy, J: Studies of a Waldstrom—Type of Macroglobulins with R.F. Properties. J. Lab. Clin. Med: 57: 905, 1961.
 - 10) Stone, M. Metzger, H: Binding properties of a Waldstrom macroglobulin J. of Biolog. Chem. 243: 5977, 1968.
 - 11) Metzger, M: Myeloma proteins and Antibody Am J. Med: 47: 950, 1969.
 - 12) Osserman, E.F., Takatsuki, K. Considerations regarding the pathogenesis the plasmacytic Dyscrasias. Scand. J. Hemat. 4: 28, 1965.
 - 13) Dunn, T.B.: Plasma cell neoplasm in the Stain C3H mice. J. Nat. Cancer Inst. 19: 371, 1957.
 - 14) Potter, M., Fahey, J.L., Pilgram, I.H: Abnormal serum protein and bone destruction in transmissible mouse plasma cell neoplasm. Proc. Soc. Exp. Biol. Med: 94: 327, 1957.
 - 15) Takakura, K., Mason, W.B., Hollander, U.P: Studies on the pathogenesis of plasma cell tumors: I. Effect of cortisol on the development of plasma cell tumors. Cancer Res. 26: 596, 1966.
 - 16) Osserman, E.F: Multiple Myeloma and Related plasma cell Dyscrasia in immunological Diseases Ed. M. Samter Little Brown Co. Boston 1971 P 520.
 - 17) McCalliester, B.D., Bayrd, E: Primary Macroglobulinemia. Am. J. Med. 43: 394, 1967.
 - 18) Carr, R.E., Henkind, P: Retinal findings associated with serum hyperviscosity. Am. J. of path. 56: 23, 1963.
 - 19) Welton, J., Walker, S., Sharp, G: Macroglobulinemia with bone destruction Am. J. Med. 44: 280, 1968.
 - 20) Schur, P., Appel, L: Waldstrom's Macroglobulinemia with pleural effusion. New York. J. Med. 61: 2431, 1961.
 - 21) Argani, I., Kipkie, G.F: Macroglobulinemia nephropaty. Am. J. Med. 36: 151, 1964.
 - 22) Morris, G., Fundenberg, H: Impaired renal Acidification in patients with hyperganmaglobulinemia. Medicine. 46: 57, 1967.
 - 23) Patcher, M.R., Johnson, S.A: Bleeding, platelets and Macroglobulinemia. Am. J. Clin. Path 31: 467, 1959.
 - 24) Schwab, P.J., Fahey, J.L: Treatment of Waldstrom macroglobulinemia by Plasmapheresis. New England J. of Med. 263: 574, 1960.
 - 25) Zlontnick, A: Macroglobulinemia of Waldstrom. Am. J. Med. 24: 461, 1958.
 - 26) Argani, L., Kipkie, G.F: The cellular origin of Macroglobulins. Lab. Investigation 14: 70, 1965.
 - 27) Ortega, L.G., Mellors, R.C: Cellular sites of formation of ganmaglobulins. J. Exp. Med. 106: 627, 1957.
 - 28) Zucker—Franklin, D., Franklin, E. Production of macroglobulins in Vitro and study of their cellular origin. Blood. 20: 56, 1962.
 - 29) Patcher, M., Havey, G: Antibody Deficiency in macroglobulinemia. Am. J. of Clin. pathol 37: 248, 1962.
 - 30) Fahey, J. Solomon, A: Serum Hyperviscosity Syndrome, J.A.M.A. 192: 120, 1965.
 - 31) MacKenzie, M., Fudenberg, H.H: The Hiper-viscosity Syndrome. JCI. 49: 15, 1970.
 - 32) Waldstrom, J: Diagnosis and treatment of Multiple Myeloma Grune stratton, New York, 1970 P 79.
 - 33) Kenny, J. J., Moloney, W.C: Multiple myeloma: diagnosis and management in a series of 57 cases. Ann. Int. Med. 46: 1070, 1957.
 - 34) Waldstrom, J. Studies on conditions associated with disturbed ganmaglobulin formation. Harvey lecture. 56: 211, 1961.