

LAS CÉLULAS MONOCLONALES DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM SON CAPACES DE REALIZAR CAMBIO DE ISOTIPO

P. Martín-Jiménez^a, E. Ocio^a, M.E. Sarasquete^a, A. Balanzategui^a, M. Alcoceba^a, M.C. Chillón^a, C. Santamaría^a, A. Armellini^a, L. Marín^a, V. Sandoval^b, L. Guerra^c, R. García-Sanz^a, J.F. San Miguel^a y M. González^a

^aHospital Universitario de Salamanca. Servicio de Hematología y Hemoterapia. ^bComplejo Hospitalario de León. ^cHospital Clínico de Valladolid.

Introducción: La Macroglobulinemia de Waldenström es síndrome linfoproliferativo B caracterizado por la producción de un componente monoclonal (CM) sérico IgM junto infiltración medular por linfoma linfoplasmocítico. El origen clonal de la MW se situaría en un linfocito B que ha sufrido el proceso de hipermutación somática en el centro germinal pero que es incapaz de realizar el cambio de isotipo de cadena pesada, hecho diferencial con el mieloma múltiple. Sin embargo, datos recientes indican que las regiones génicas que intervienen en la recombinación de cambio de clase de Inmunoglobulina (CSR) son normales, y estudios in vitro demuestran que algunas células del clon de MW son capaces de hacer CSR.

Objetivos: Analizar la presencia de CSR en MW mediante el estudio de la posible recombinación de la región clonotípica con isotipos de cadena pesada IgG e IgA.

Material y métodos: Se analizaron 21 casos diagnosticados de MW según los criterios establecidos en el 2º Workshop Internacional sobre MW. Se aisló ARN de muestras tumorales de Médula ósea mediante el método del guanidio-tiocinato. El cDNA se sintetizó mediante transcripción reversa de 1 mg de ARN total, de acuerdo al protocolo aprobado EAC (Leukemia, 2003). El análisis del CSR se levó a cabo mediante RT-PCR seminested utilizando primers familia específico para cada una de las familias VH en la región FR1 junto con primers para las regiones constantes (CH#m, CH#d, CH#a, CH#g), en tubos de reacción separados. El producto amplificado fue purificado y secuenciado determinando la región clonotípica CDR3 específica de paciente y clon.

Resultados: El 100% de los casos mostraron amplificación clonal FR1- CHm, identificando en cada uno de ellos el CDR3 (VH-DH-JH) y el patrón de mutaciones somáticas. Además, al analizar el CSR con isotipos más maduros, se observó que tres casos amplificaron isotipos maduros, 2 IgG y 1 IgA. En todos ellos, el CDR3 de las secuencias obtenidas para los clonotipos maduros coincidía con el CDR3 observado en FR1/CH#m, tanto en composición como en porcentaje y distribución de mutaciones somáticas, confirmando que ambos componentes pertenecen al mismo clon. En estos tres casos, al correlacionar la clínica y el tipo de CM, en el momento del diagnóstico, poseían exclusivamente CM IgM. Sin embargo, en uno de los casos en que por biología molecular se detectó un reordenamiento FR1-CHg, durante su evolución clínica presentó en el proteinograma un segundo CM IgG, además del CM IgM previo.

Conclusión: En este estudio se demuestra por primera vez in vivo que la MW es capaz de llevar a cabo la maduración del isotipo. Además, el porcentaje de casos es significativo (14%), e incluso, el reordenamiento puede ser productivo. Esto sugiere que la falta de CSR que suele haber en la MW se debe a la existencia de algún tipo de regulación negativa que puede ser eludida. Ello descarta que la causa de la baja frecuencia de este fenómeno sean alteraciones estructurales de las regiones CSR o CH.