

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la Macroglobulinemia de Waldenström

## Cuadernos de Hematología

*Dr. Ramón García Sanz<sup>1,2</sup>*

*Dra. Cristina Jiménez Sánchez<sup>3</sup>*

*Dr. Enrique María Ocio Ocio San Miguel<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Servicio de Hematología  
Hospital Universitario de Salamanca*

*<sup>2</sup>Profesor Asociado del Departamento  
de Medicina de la Universidad de  
Salamanca*

*<sup>3</sup>Centro de Investigación del Cáncer  
Salamanca*

## Resumen

---

- La macroglobulinemia de Waldenström es una neoplasia linfoproliferativa rara con infiltración de médula ósea por linfoma linfoplasmocítico y presencia de componente monoclonal IgM en suero.
- Se cree que la MW deriva de un proceso multifásico de transformación que acumula fenómenos oncogénicos secuenciales en el que el más llamativo es la mutación L265P del gen MYD88 (~90% de las MM).
- La MW suele tener un curso crónico, pudiendo permanecer asintomática durante años. La variante quiescente o *smoldering* engloba casos asintomáticos que cuando tienen Hb >12,5 g/dl y  $\beta$ 2-microglobulina normal generalmente nunca precisan tratamiento.
- El motivo de consulta más frecuente es astenia progresiva, generalmente debida a anemia, seguido de síntomas B, manifestaciones por hiperviscosidad y linfadenopatía.
- Hay anemia en las 2/3 de los pacientes sintomáticos. No suele haber otras citopenias.
- Es obligatorio demostrar siempre un componente monoclonal tipo IgM, con migración gamma pero muy frecuentemente beta e incluso alfa-2. Los niveles de IgG e IgA son normales con frecuencia.

- La población linfoide tumoral es CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD23-, CD10-, CD103-, CD138-. El patrón CD25+, CD22+d es muy característico.
- Los pacientes asintomáticos deben permanecer sin tratamiento y ser controlados periódicamente (semestralmente) para detectar progresión de la enfermedad. Se iniciará tratamiento sólo si hay síntomas, independientemente del nivel del componente M.
- El pronóstico de la MW se evalúa con el IPSS (*International Prognostic Scoring System*): hemoglobina  $\leq 115$  g/l, plaquetas  $\leq 100 \times 10^9$ /l, Componente M  $> 70$  g/l, edad  $> 65$  años) y  $\beta 2$ -microglobulina  $> 3$  mg/l. 3 grupos:
  - 1) bajo riesgo, con ausencia de todas estas alteraciones o la presencia de una, excluyendo la edad (14 años),
  - 2) riesgo intermedio, con edad  $> 65$  ó dos alteraciones (8 años) y
  - 3) alto riesgo, cuando hay más de dos alteraciones (4 años).
- Los fármacos más útiles en MW son: anti-CD20, alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida), análogos de purinas (fludarabina, 2Cda), esteroides (prednisona, dexametasona), bendamustina y bortezomib. Lo más conveniente es una combinación de fármacos, donde la más aceptada es DRC. El trasplante se puede considerar en 2.ª línea o posterior.

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

## Definición

La macroglobulinemia de Waldenström es una neoplasia poco frecuente en la que hay un clon de células linfoides B pequeñas (linfocitos), linfoplasmocitos y células plasmáticas que infiltran a médula ósea (MO) y ocasionalmente ganglios linfáticos, bazo u otros órganos, capaces de producir y liberar al suero inmunoglobulina M (IgM) monoclonal<sup>1</sup>. Para un diagnóstico completo es necesario descartar otras neoplasias linfoides de células B pequeñas en las que también puede haber cierta diferenciación plasmocítica, en especial leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC) y linfomas de la zona marginal (LZM). También es necesario descartar el diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico (LLP), que se asocia a paraproteína monoclonal en 2/3 de los casos. En este caso, el LLP carecería de infiltración de la MO o el componente monoclonal no sería IgM.

No obstante, la presencia de un componente IgM añade otros problemas diagnósticos, ya que hay situaciones como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) tipo IgM que tiene unos límites respecto a la MW muy difíciles de precisar. Además, hay casos con criterios de MW que carecen de sintomatología y no requieren tratamiento. Estos problemas han sido superados tras el 2º *Workshop Internacional* de MW de Atenas, octubre de 2002, donde se delimitó el concepto de MW con mucha exactitud como entidad clínico-patológica con varios criterios diagnósticos (tablas I y II)<sup>1</sup>, que han sido aceptados en la clasificación actual de la OMS<sup>2</sup>.

## Epidemiología y etiopatogenia

La MW es una enfermedad poco frecuente. En España, se ha estimado su incidencia en 3,1 por millón de habitantes y año<sup>3</sup>. No obstante, su aumento paulatino con la edad hace que llegue a casi 30 a los 80 años<sup>4</sup>. Representa el 3% de todas las gammapatías monoclonales (17% de las gammapatías IgM), el 2% de los linfomas<sup>4</sup>, y el 6% de los SLP-B leucémicos. Afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada (65-75 años) y es más frecuente en varones (70%) de raza blanca.

Se conoce su causa, pero hay una influencia genética o familiar, ya que se han descrito familias con varios miembros diagnosticados de MW u otros SLP. Así, se sabe que hasta el 19% de los pacientes con MW cuenta con algún familiar con MW y otro SLP. Un estudio escandinavo ha observado que los familiares de primer grado de los pacientes con MW tienen un riesgo hasta 20 veces superior a la población general de padecer esta enfermedad<sup>5</sup>. En mayores de

**Tabla I**

**Criterios diagnósticos de macroglobulinemia de Waldenström<sup>a</sup>**

<b>Criterios absolutos</b>	- Componente monoclonal IgM en cualquier concentración - Infiltración en la biopsia ósea por LNH linfoplasmocítico <sup>b</sup>
<b>Criterios relativos<sup>c</sup></b>	- Patrón de infiltración intertrabecular en la biopsia ósea - Inmunofenotipo de población tumoral característico

<sup>a</sup> Definidos en el panel consenso de la 2.<sup>a</sup> reunión internacional de MW.

<sup>b</sup> En aquellos casos en que no es posible realizar biopsia ósea, es preciso demostrar infiltración en el aspirado de MO. En nuestra opinión, aunque en la reunión de Atenas no se fijó un límite determinado, probablemente un punto de corte del 20% permita discriminar con bastante fiabilidad la MW de las linfocitosis reactivas.

<sup>c</sup> No son imprescindibles para el diagnóstico, pero su presencia puede ayudar en casos dudosos.

En el futuro, la presencia de la mutación L265P del gen MYD88 probablemente será otro criterio añadido.

**Tabla II**

**Diagnóstico diferencial de las entidades relacionadas con la MW<sup>a</sup>**

	Ig monoclonal	Infiltración medular	Síntomas por IgM	Síntomas por infiltración tumoral
Macroglobulinemia de Waldenström sintomática	IgM	(+)	(+)	(+)
Macroglobulinemia de Waldenström indolente	IgM	(+)	(-)	(-)
Trastornos asociados a IgM	IgM	(-) <sup>b</sup>	(+) <sup>c</sup>	(-)
Gammapatía Monoclonal de significado incierto IgM	IgM	(-) <sup>b</sup>	(-)	(-)
Linfoma linfoplasmocítico <sup>d</sup>	IgM > IgG > IgA o ausente	(+/-)	(+/-)	(+/-)

<sup>a</sup> Definidos en el panel consenso de la 2.<sup>a</sup> reunión internacional de MW.

<sup>b</sup> En ocasiones, con otras técnicas más sensibles como el inmunofenotipo o la biología molecular se pueden detectar pequeñas poblaciones de células linfoides B clonales en pacientes asintomáticos sin infiltración evidente por anatomía patológica o morfología. Estos casos, hasta que se lleven a cabo nuevos estudios, deben ser diagnosticados de GMSI o de enfermedad relacionada con IgM.

<sup>c</sup> Estos pacientes suelen presentar síntomas como crioglobulinemia, amiloidosis o fenómenos autoinmunes como neuropatía periférica o enfermedad por aglutininas frías.

<sup>d</sup> Este concepto como entidad anatomoclínica se reserva para aquellos pacientes que, teniendo una lesión extramedular con diagnóstico histológico de linfoma linfoplasmocítico, no cumplen los criterios de MW (carecen de componente IgM y/o infiltración medular). Al igual que la MW y otros linfomas indolentes pueden carecer de síntomas derivados de infiltración (y del componente M si lo tuvieron).

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

80 años ello supondría hasta 55 nuevos casos por 100.000 habitantes y año, incidencia similar a la del cáncer de pulmón. También hay datos que avalan una etiología asociada a estimulación antigénica persistente (infección por VHC, autoinmunidad,...).

Hoy se piensa que la MW podría originarse en un proceso multifásico de transformación neoplásica que acumula fenómenos oncogénicos secuenciales. Ello se ve apoyado por cambios genéticos entre diagnóstico y progresión (evolución clonal) y la aparición de subclones cada vez menos secretores, más proliferativos y más resistentes al tratamiento<sup>6</sup>. El reordenamiento de los genes de las Igs indica que la célula clonogénica de la MW es un linfocito B que han sufrido hipermutación somática pero que es incapaz de llevar a cabo el proceso de cambio de clase con preferencia por ciertos segmentos VH en el reordenamiento, como VH3-23<sup>7</sup>. Por otro lado, las células de la MW acumulan mutaciones en numerosos genes como TAP2 (23%), CXCR4 (20%), LRP1B (17%), MSLN (13%), ARID1A (10%), HIST1H1E (10%) y RAPGEF3 (10%), destacando la mutación L265P en MYD88, que aparece en cerca del 90% de las MM<sup>8</sup>, y que parece ser la responsable de la incapacidad de la MW para hacer *switching*.

## Patología

### *Biopsia ósea*

Para el diagnóstico de MW es obligatoria la demostración de LNH linfoplasmocítico en la biopsia ósea. El patrón de infiltración más frecuente es el intertrabecular y generalmente difuso<sup>9</sup>, aunque hay casos con infiltración nodular o intersticial, caracterizado por la presencia de linfocitos pequeños mezclados con una proporción variable de plasmocitos y linfoplasmocitos. Es muy característica la presencia de mastocitos o células cebadas en la biopsia ósea en la MW, y probablemente tienen algún papel en la patogenia de la enfermedad.

### *Medulograma*

En el aspirado medular de la MW vemos una población linfoide polimorfa, en cantidad variable, con linfocitos, linfoplasmocitos y células plasmáticas (CP). En los linfoplasmocitos pueden haber cuerpos de Russell y Dutcher. Si hay más de un 10% de CP, hay que descartar un MM IgM. Son frecuentes los mastocitos.

## **Ganglios linfáticos y otros tejidos**

Es recomendable biopsiar cualquier adenopatía accesible para descartar otros tipos de de LNH. En tal caso, el diagnóstico de MW exige que la histología ganglionar sea de linfoma linfoplasmocítico<sup>2</sup>. Para diagnosticar un LLP no puede haber centros de proliferación como los típicos de la LLC/linfoma de linfocitos pequeños, ni zonas de diferenciación de aspecto pálido propios del LZM.

## **Características inmunofenotípicas**

El patrón inmunofenotípico de la MW no es patognomónico pero facilita el diagnóstico. Es característica la coexistencia de linfoplasmocitos y CP junto a los linfocitos tumorales, cuyo patrón inmunofenotípico es el siguiente<sup>10</sup>: expresión constante de antígenos pan B (CD19<sup>++</sup>, CD20<sup>++</sup>, CD22<sup>+</sup> y CD79a<sup>+</sup>) y de inmunoglobulinas de superficie (slg) (más frecuentemente IgM y kappa, nunca IgD) y, en el caso de linfoplasmocitos y células plasmáticas, de citoplasma (generalmente IgM); CD5- y CD23- en ~80% de los casos (diferencia con LLC y LNH del manto); CD10- (diferencia con el linfoma folicular); CD103- y CD11c- (diferencia con tricoleucemia), y FMC7+. Hay que remarcar el patrón CD25<sup>+</sup>/CD22<sup>+débil</sup> muy característico de la MW y que permite el diagnóstico diferencial con otros SLPc semejantes, como el LEZM<sup>10</sup>. Finalmente, CP de la MW tienen un perfil antigénico (CD38<sup>++</sup> CD19<sup>++/-</sup>CD56<sup>-</sup> CD45<sup>++</sup> CD20<sup>+</sup>) diferente al de las células plasmáticas mielomatosas.

## **Citogenética**

El bajo índice proliferativo de la célula tumoral hace que la información cariotípica sea pobre en la MW. La mayoría de los estudios han utilizado la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (HISF). Aunque no existen alteraciones específicas de la MW, la del(6q) es la alteración más recurrente (22-60% de los casos). Menos frecuentes (5-10%) son traslocaciones en IgH (14q32) (3-15%) y deleción del gen del retinoblastoma y de p53, esta última de mal pronóstico<sup>11</sup>. En la actualidad estos hallazgos están quedando atrás por la importancia que están adquiriendo las mutaciones en los SLP<sup>8</sup>, aunque aún es pronto para llegar a saber bien su verdadero alcance.

Todos estos hallazgos sugieren que la contrapartida normal es probablemente una célula B post-folicular previa a la diferenciación a célula plasmática.

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

## Clínica y pronóstico

La MW es de curso crónico y puede permanecer estable durante años sin síntomas importantes. Ello obliga a clasificar la MW entre formas sintomáticas y asintomáticas, con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

## Manifestaciones clínicas

### Primer síntoma

El síntoma inicial más frecuente es astenia progresiva, seguido de hemorragias, manifestaciones neurológicas y adenopatías. Hasta un 20% de los casos tienen manifestaciones iniciales inusuales: respiratorias, oculares, insuficiencia renal, síntomas cutáneos, etc. El diagnóstico también puede ser casual, al ver un proteinograma con componente M o una VSG elevada en un estudio realizado por otra causa. Finalmente, un 10% de las MW provienen de una GMSI-IgM previa.

## Sintomatología y semiología

Los síntomas y signos clínicos de la MW se deben al crecimiento e infiltración tumoral o a la presencia de la paraproteína IgM.

### Manifestaciones clínicas por crecimiento o infiltración tumoral

Le enfermedad es poco agresiva por lo que los síntomas suelen ser leves. El 25-50% de los pacientes presentan un **cuadro constitucional** (astenia, anorexia, pérdida de peso) más o menos evidente<sup>3</sup>. Puede haber citopenias periféricas por **infiltración de la MO**, en especial anemia, que es el signo más frecuente de la MW sintomática. No olvidar que puede ser por hemodilución secundaria a hipervolemia o hiperviscosidad (puede reducir el hematocrito hasta un 30%). Neutropenia y trombopenia son poco frecuentes y, si existen, poco acusadas.

El 15-30% de los casos tiene **infiltración de órganos linfoides**: hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías palpables, moderadas en casi todos los casos.

La **infiltración extraganglionar** es poco frecuente y generalmente con poca repercusión clínica<sup>3</sup>. Se han descrito casos aislados de afectación en pleura y pulmón, parénquima renal (aumento asintomático del volumen renal) y piel. La afectación infiltrativa de hueso, tracto gastrointestinal y tejido nervioso son raras.



## Manifestaciones clínicas dependientes de la paraproteína monoclonal

La molécula de IgM es muy grande y tiende a formar pentámeros, por lo que si la concentración sérica es alta, aumenta la viscosidad sanguínea. Además, la IgM por sí sola o con otras proteínas, puede comportarse como crioglobulina o anticuerpo (Ac), provocando clínica específica.

La alteración más llamativa por componente M es el **síndrome de hiperviscosidad**, que aparece en el 10-20% del total de las MW<sup>3</sup>. No hay una relación directa entre cantidad de paraproteína y el desarrollo del síndrome, pero no suele aparecer con concentraciones de IgM inferiores a 30 g/l. Las manifestaciones clínicas pueden resumirse en:

- Manifestaciones neurológicas y oculares: cuadro clínico progresivo, con cefalea, confusión, vértigo, somnolencia y estupor, y al final convulsiones y coma paraproteinémico. El cuadro se agrava si aparecen trombosis o hemorragias intracraneales. Puede aparecer neuropatía periférica por oclusiones vasculares de los *vasa nervorum* (*síndrome de Bing & Neel*). En la retina es posible observar imágenes vasculares con dilataciones y restricciones (en “ristra de salchichas”), así como exudados, hemorragias, desprendimientos serosos, microaneurismas, papiledema y oclusión de la vena central.
- Manifestaciones cardíacas: insuficiencia cardíaca, sobre todo en ancianos, importante si se transfunden concentrados de hematíes.
- Manifestaciones hemorrágicas por estasis sanguínea y lesión de capilares, más graves cuando hay trombopenia, trombopatía o coagulopatía.

La IgM también puede provocar **crioglobulinemia** ya que puede formar complejos proteicos que precipitan a bajas temperaturas. El 10-20% de los pacientes presentan una paraproteína con características de crioglobulina, pero sólo 1/4 tienen clínica: fenómeno de Raynaud, necrosis acra (oreja, nariz, dedos) y púrpura vascular en extremidades inferiores. Raramente aparece urticaria, acrocianosis, úlceras supramaleolares, *livedo reticularis*, artralgias o insuficiencia renal.

Por último, la IgM puede tener **actividad anticuerpo e interactuar con otras proteínas**:

- Manifestaciones hematológicas: tendencia hemorrágica por alteraciones plaquetarias, defectos de coagulación (interacción IgM vs. factores), actividad antifosfolípida (se comporta como anticoagulante lúpico)

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

dando riesgo trombótico), aglutinina fría (actividad Ac frente a Ag eritrocitarios, dando fenómeno de Raynaud y anemia hemolítica) o interferencia con proteínas del complemento.

- Manifestaciones neurológicas: actividad Ac frente a glicoproteína asociada a mielina (MAG): polineuropatía periférica desmielinizante crónica, simétrica, sensitiva y de predominio en extremidades inferiores.
- Manifestaciones renales: alteración predominantemente glomerular (muy rara).
- Amiloidosis: 2-5% de las gammopatías IgM, con predominio por corazón, pleura y pulmón.
- Otras manifestaciones: poliartralgias, edema angioneurótico, malabsorción intestinal y lesiones cutáneas (depósito intradérmico o urticaria conocida como *síndrome de Schnitzler*<sup>3</sup>).

## Exploraciones complementarias

### Recuento celular

El 50-70% de los enfermos tienen anemia normocítica y arregenerativa<sup>3</sup>, aunque también puede haber un componente periférico (pérdidas sanguíneas, aglutininas frías o hemodilución). Los leucocitos son normales, pero en la tercera parte de los pacientes hay linfocitosis ( $>4 \times 10^9/l$ ), frecuentemente monoclonal, y no es rara la neutropenia. La trombopenia sólo aparece en  $<20\%$  de los casos. En el frotis es característico el hallazgo de hematíes en pilas de monedas (fenómeno de *rouleaux*) debido a la paraproteinemia.

### Bioquímica

La bioquímica de los pacientes con MW suele ser normal. Las alteraciones en la función renal, aunque pueden darse en pacientes con MW, orientan más hacia el diagnóstico de MM IgM. El perfil bioquímico, también nos puede dar información acerca de la presencia de hemólisis o de lesiones de otros órganos secundarias o no a la MW.

### Proteinograma sérico y urinario

Las proteínas totales están aumentadas por la paraproteína IgM, con elevación de la VSG. La electroforesis pone de manifiesto la existencia de una banda monoclonal IgM cuya identificación se hace por inmunoelectroforesis o inmunofijación y, a diferencia del MM, los niveles de las restantes Igs (IgG e IgA) suele ser normales aunque pueden estar ligeramente disminuidas<sup>3</sup>. El 30-

50% de los pacientes presentan proteinuria de Bence-Jones que, en general, es escasa (<2 g/24 horas).

La determinación de cadenas ligeras libres (FLC) también es un estudio útil en la MW, ya que evita los problemas derivados de la polimerización de la cadena IgM. De momento ya se sabe que tiene valor pronóstico, puesto que los pacientes con más de 60 mg/l de la cadena ligera involucrada tienen menos Hb y más  $\beta$ 2M, pero no una asociación con el nivel de IgM. Por otro lado, Itzykson y cols. observaron que los pacientes con >80 mg/l de cadena ligera afectada tenían enfermedad más progresiva y menor supervivencia libre de tratamiento.

### Otras exploraciones complementarias

Aparte de los estudios histológicos, fenotípicos y genéticos ya comentados, otras exploraciones complementarias que pueden realizarse durante el diagnóstico son:

- estudio de fondo de ojo para valorar signos de hiperviscosidad;
- estudio de amiloide (tinción con rojo Congo) bien en la biopsia de la médula ósea, en la grasa peritoneal o en la mucosa rectal;
- test de Coombs, para descartar la presencia de anemia hemolítica, y
- determinación de crioglobulinas séricas.

En función de la clínica del paciente también puede estar indicado efectuar un estudio neurológico mediante electromiograma y biopsia del nervio sural con búsqueda de Ac, tanto depositados en el nervio como circulantes en el suero, serie ósea para descartar lesiones líticas (indicativas de MM) en caso de dolores óseo-musculares y un estudio radiológico baritado intestinal y biopsia de mucosa intestinal si existen datos de malabsorción.

### Pronóstico

La MW tiene un curso crónico y progresivo, con una supervivencia media superior a 5 años y con al menos un 30% de pacientes vivos a los 10 años del diagnóstico<sup>3,12</sup>. No obstante, su evolución es variable. Así, hay casos que permanecen estables durante años y otros con comportamiento clínico agresivo y supervivencia inferior a 1 año. Hasta el momento se han propuesto varios sistemas para estratificar el pronóstico de los pacientes con MW<sup>12</sup> y en estos estudios, la presencia de enfermedad sintomática, edad avanzada, anemia, albúmina baja y beta2-microglobulina alta confieren un pronóstico adverso. Recientemente se ha publicado el IPSS (*International Prognostic Scoring*

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

System) para WM en el que 7 variables demostraron influir negativamente en el pronóstico: descensos de cualquiera de las tres series sanguíneas (hemoglobina  $\leq 115$  g/l, plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/l$ , neutrófilos  $\leq 1.5 \times 10^9/l$ ), dos parámetros proteicos (hipoalbuminemia  $< 35$  g/l y componente M  $> 70$  g/l) y un parámetro tradicional (edad  $> 65$  años) y otro moderno ( $\beta 2$ -microglobulina  $> 3$  mg/l). En conjunto todos suman 3 grupos:

- 1) bajo riesgo, con ausencia de todas estas alteraciones o la presencia de una, excluyendo la edad,
- 2) riesgo intermedio, con edad  $> 65$  o dos alteraciones, y
- 3) alto riesgo, cuando hay más de dos alteraciones. Las medianas de supervivencia de estos tres grupos se situaron en torno a 14, 8 y 4 años para los grupos de pronóstico bueno, medio y malo, respectivamente.

Hasta un tercio de los pacientes fallecen por causas no relacionadas con la MW. El resto se relacionan con la progresión de la enfermedad (hiperviscosidad, hemorragia, anemia hemolítica, etc.) y los procesos infecciosos secundarios a la inmunosupresión propia de la enfermedad y su tratamiento<sup>3</sup>. Otras causas de muerte son la infiltración amiloidótica y el desarrollo de mielodisplasia, leucemias agudas secundarias y otras segundas neoplasias, entre las que destacan el cáncer de pulmón, el síndrome mielodisplásico y el cáncer de colon.

## Tratamiento

### Indicaciones terapéuticas

No todos los pacientes tienen que tratarse. Los criterios aceptados<sup>13</sup> se basan en la aparición de algunos de los siguientes síntomas o signos:

- síntomas B o fatiga;
- hiperviscosidad;
- linfadenopatía sintomática o voluminosa ( $\geq 5$  cm);
- hepatomegalia y/o esplenomegalia sintomática;
- organomegalia sintomática y/o infiltración de tejidos y órganos;
- neuropatía periférica por MW;
- crioglobulinemia sintomática;
- anemia por crioaglutinina;
- trombocitopenia y/o anemia hemolítica inmune;
- nefropatía relacionada con MW;

- amiloidosis relacionada con MW;
- hemoglobina  $\leq 10$  g/dl;
- recuento de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ .

Los pacientes sin ninguno de estos criterios tienen una MW indolente y sólo deben ser controlados cada 3-6 meses para detectar una eventual progresión. La cantidad de IgM *per se* no es criterio de inicio de tratamiento, aunque el aumento progresivo de la paraproteína podría hacer razonable el inicio de alguna terapia.

El segundo aspecto importante es determinar el mejor esquema terapéutico para los pacientes con MW, para lo que se han definido recomendaciones de tratamiento<sup>14</sup>. Quizá lo más importante del último consenso es que se ha conseguido adoptar una serie de recomendaciones para el tratamiento de primera línea en pacientes con MW, dejando de lado las de 2.<sup>a</sup> línea, más complejas. En primera línea existen tres grupos de fármacos recomendados: agentes alquilantes (clorambucil y ciclofosfamida), análogos de las purinas (fludarabina y cladribina) y anti-CD20, aunque parece que lo más recomendable es usarlos en combinación. En los últimos años han irrumpido con fuerza nuevas posibilidades de tratamiento que muchos ya emplean en primera línea (R-CHOP, DRC, combinaciones con talidomida, bortezomib o bendamustina, etc...).

El tratamiento de rescate se basa en los mismos fármacos: se reutiliza el mismo agente si la respuesta previa fue buena, o se cambia a uno alternativo, combinaciones o nuevos agentes. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogos y alogénicos es una posibilidad a tener en cuenta, pero nunca en primera línea. Por eso, en los pacientes candidatos a trasplante autólogo debe limitarse el uso de clorambucil, melfalán y purinas, con el fin de no dificultar la obtención de progenitores.

## **Fármacos y combinaciones activos**

### **Agentes alquilantes**

Son de primera elección, probablemente los más utilizados por su comodidad de uso y escaso coste. El principal es el clorambucil en pauta continua o intermitente. Se utilizan bien solos o en combinación con prednisona<sup>14</sup>. En un estudio comparativo llevado a cabo en la Clínica Mayo, ninguna de las diferentes pautas de tratamiento con alquilantes (continuo o intermitente, con o sin esteroides) obtuvo beneficios respecto al resto<sup>15</sup>. Con este tratamiento responden el 50-70% de los pacientes con una duración media de la respuesta de 4-5

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

años y un 43% de pacientes libres de progresión a 5 años (28% a 10 años)<sup>15</sup>. Las respuestas son generalmente lentas (mantener mínimo 6 meses de tratamiento antes de suspender por falta de respuesta), por lo que no son aconsejables para casos agresivos. Sus inconvenientes incluyen riesgo de desarrollar un síndrome mielodisplásico y dificultad para recoger células progenitoras.

## Análogos de las purinas

Tras dar buenos resultados en 2.ª línea, los análogos de las purinas (fludarabina y 2-CdA) pasaron a formar parte del tratamiento de la primera en la MW<sup>16</sup>. En estudios en primera línea proporcionaron resultados ligeramente superiores a los alquilantes, con respuestas del 40-85% de unos 40-50 meses de duración. En un estudio de comparación aleatorizada directa con más de 400 pacientes, tanto la respuesta como la supervivencia fueron superiores con fludarabina respecto a clorambucil, incluyendo una mayor tasa de segundas neoplasias en el brazo con el alquilante<sup>17</sup>. Respecto a fludarabina o cladribina (2-CdA), no se han observado diferencias importantes, pero las respuestas publicadas son algo mejores con la 2.ª. Las respuestas con estos fármacos son muy rápidas, lo que les hace especialmente útiles en pacientes muy sintomáticos, con síndrome de hiperviscosidad evidente o gran infiltración tumoral<sup>18</sup>. Su mayor desventaja radica en su mielotoxicidad y la inmunosupresión que producen, con alto riesgo de infecciones oportunistas que ello conlleva. Al igual que los alquilantes, se asocian a elevado riesgo de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda mieloblástica (LAM) secundarios y mayor incidencia de transformación a síndrome de Richter.

## Anti-CD20

El clon tumoral de la MW expresa CD20 de forma intensa, lo que permite la utilización de anti-CD20. En monoterapia en la MW, el rituximab proporciona respuestas del 30 al 60% en 1.ª ó 2.ª línea. Además, facilita la recuperación hematológica y es mucho menos tóxico que la quimioterapia convencional. Sin embargo, la duración de la respuesta es corta (7-16 meses)<sup>16</sup>. En ocasiones, las respuestas al rituximab tardan meses en aparecer y se han descrito aumentos transitorios de la IgM al principio del inicio del rituximab (*flare* o “llamarada”), que dura 1-3 meses<sup>18</sup>. Es importante no olvidarlo porque si el componente monoclonal inicial es muy alto, la “llamarada” puede provocar un síndrome de hiperviscosidad, y no hay que caer en el error de interpretar este incremento paradójico como progresión bajo tratamiento.

## Combinaciones

Actualmente es el tratamiento más aconsejado <sup>16</sup>. Combinando rituximab con agentes alquilantes y/o purinas, la tasa de respuestas globales sube a cerca del 90% y no son raras las respuestas completas (~20%). El esquema R-CHOP logra una tasa de respuesta global del 91% (9% completas) con una duración >4 años. No obstante, la utilidad de la adriamicina es cuestionable ya que algunas comparaciones retrospectivas muestran similar eficacia para CHOP-R, COP-R y CP-R con evidente menor toxicidad al eliminar fármacos <sup>19</sup>. Así, el esquema más aceptado es DRCX (dexametasona, rituximab y ciclofosfamida): respuesta global, 83% (7% completa) y duración del 80% a 2 años.

## Nuevos fármacos

La talidomida es eficaz tanto en refractarios como en primera línea, sobre todo asociada con rituximab (78% de RP, 4% RC), pero su neurotoxicidad parece excesiva <sup>16</sup>. Su cambio por lenalidomida reduce dicha toxicidad, pero provoca anemia, perjudicando sus resultados. Bendamustina asociada a rituximab es tan eficaz como R-CHOP, pero menos tóxica y mejora las curvas de supervivencia libre de progresión.

El fármaco más interesante parece bortezomib. En 2.<sup>a</sup> línea y posteriores proporciona respuestas del 35-70%, aunque con importante neurotoxicidad <sup>18</sup>. En primera línea tiene excelentes resultados con dexametasona y rituximab (BRD), reduciendo la toxicidad al pasar a esquemas semanales. La respuesta es de ~90% (23% completas).

## Otras alternativas

Las altas dosis de quimioterapia y TPH autólogos o alogénicos son factibles, pero resulta muy complejo interpretar sus resultados. En casos bien seleccionados la mortalidad del procedimiento es <4% y la SG y SLE a 5 años es del 69 y 40%, respectivamente. Con alogénico la mortalidad no derivada de recaída es mayor (33% a 3 años con acondicionamiento convencional y 23% con el de intensidad reducida); la respuesta global es del 76% (17% completas) y tasa de recaída/progresión a 3 años del 11% para el alotrasplante convencional y 25% para el alotrasplante con acondicionamiento de intensidad reducida. Estos datos necesitan ser corroborados en ensayos prospectivos, pero son suficientes para considerar el TPH como una alternativa posible en MW a partir de 2.<sup>a</sup> ó 3.<sup>a</sup> línea.

Finalmente, hay también fármacos dirigidos frente a dianas específicas y la MW no está exenta de este tipo de ensayos. En una reciente publicación, se

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel

revisan la mayoría de estos fármacos, entre los que se incluyen alemtuzumab (anti-CD52), perifosina y enzastaurina (inhibidores de AKT), everolimus (inhibidor de mTOR), vorinostat y panobinostat (inhibidores de histona deacetilasas), Zevalín® (Ibritumomab tiuxetan), (anti-CD20 marcado con itrio radiactivo), epratuzumab (anti-CD22), sildenafilo, resveratrol, u otros compuestos que interfieren diferentes vías de señalización.

## Estrategia terapéutica

Tantas posibilidades obligan a utilizar una estrategia adecuada, pudiendo variar entre las más pro-activas como las del grupo de Boston<sup>18</sup> u otras más moderadas como la del IWMWG<sup>14</sup>. Nosotros proponemos una variante de esta segunda (Fig. 1), que se basaría en una división entre pacientes tratados o no tratados y candidatos a trasplante o no candidatos. Así, hay que evitar en primera línea fármacos que dañan la célula *stem*, tales como clorambucil, melfalán y análogos de purinas si se piensa en pacientes donde se podría llegar a un trasplante. Luego, para unos y otros se recomienda un régimen

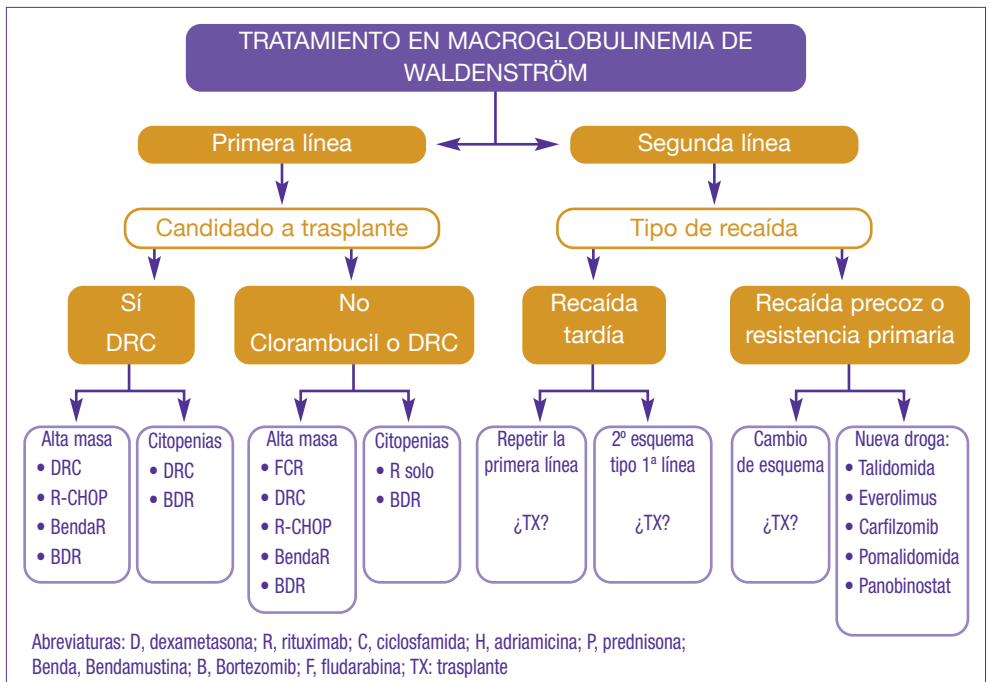


Figura 1. Estrategia de tratamiento en MW.



(DRC), con posibles variantes según la situación específica de cada paciente. Esta es una alternativa discutible y algunos médicos pueden no aceptarla, pero es incuestionable que es una primera opción sobre cómo plantearse la estrategia de tratamiento para cualquier paciente con MW.

## Bibliografía

1. Owen RG, Treon SP, Al Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-5.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of the Haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2008.
3. García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001;115:575-82.
4. Wang H, Zhou Y, Zhang Y et al. Trend and Geographic Variations in the Incidence of Waldenström's Macroglobulinemia in the United States over 17 Years from 1988 to 2004. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2008;8:(Suppl.):101a.
5. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 2008;112:3052-6.
6. García R, Hernández JM, Caballero MD, González M, San Miguel JF. Immunoblastic lymphoma and associated non-lymphoid malignancies following two cases of Waldenström's macroglobulinemia. A review of the literature. *Eur J Haematol* 1993;50:299-301.
7. Martín Jiménez P, García-Sanz R, Balanzategui A et al. Molecular characterization of heavy chain im-munoglobulin gene rearrangements in Waldenstrom's macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2007;92:635-42.
8. Treon SP, Xu L, Zhou Y et al. Whole Genome Sequencing Reveals a Widely Expressed Mutation (MYD88 L265P) with Oncogenic Activity in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:300.
9. Lin P, Bueso-Ramos C, Wilson CS, Mansoor A, Medeiros LJ. Waldenström macroglobulinemia involving extramedullary sites: morphologic and immunophenotypic findings in 44 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1104-13.
10. Ocio EM, Hernández JM, Mateo G et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenstrom's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005;5:241-5.
11. Braggio E, Philipsborn C, Novak A et al. Molecular pathogenesis of Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica*. 2012 Jul 6.
12. Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-70.
13. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116-20.
14. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastridis E et al. Update on Treatment Recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:120-6.

# Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström

*Dr. Ramón García Sanz, Dra. Cristina Jiménez Sánchez y Dr. Enrique María Ocio San Miguel*

15. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA et al. Waldenström's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737-42.
16. García-Sanz R, Ocio EM. Novel treatment regimens for Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2010;3:339-50.
17. Leblond V, Lejeune J, Tournilhac O et al. International Phase III Study of Chlorambucil Versus Fludarabine As Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinemia and Related Disorders: Results in 414 Patients on Behalf of FCG CLL/ WM, GOELAMS, GELA, NCRI, ALLG. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:776.
18. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-85.
19. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-9.