Macroglobulinemia de Waldenström

Waldenström's Macroglobulinemia

Enrique M. Ocio; Ramón García-Sanz

Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL) y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC). Universidad de Salamanca. España

emocio@usal.es

Fecha de recepción:27/08/2014
Fecha de aprobación:15/09/2014

CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA
Número Extraordinario: 58-62
Octubre 2014

Palabras claves: Macroglobulinemia Waldenström
Linfoma Linfoplasmositico
Ig M

Keywords: Waldenstrom's Macroglobulinemia,
lymphoplasmacytic lymphoma,
Ig M

1. Definición y Diagnóstico diferencial

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una entidad clínico-patológica definida por: infiltración de la médula ósea (MO) por linfoma linfoplasmocítico y la presencia de un componente monoclonal IgM en suero.[1] Es importante, diferenciar la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) tipo IgM, que presenta el componente monoclonal IgM en suero pero no evidencia de infiltración en la biopsia ósea (aunque sí podría detectarse por técnicas más sensibles como el inmunofenotipo) y ausencia de síntomas); La MW puede clasificarse en asintomática o sintomática. Esta distinción es muy relevante, ya que únicamente la MW sintomática requiere tratamiento. 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.

2. 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.[2] Afecta sobre todo a pacientes de edad media (55-65 años) y es más frecuente en varones (70%) de raza blanca. Existe una influencia genética o familiar, ya que hasta el 19% de los pacientes con MW cuenta con algún familiar con MW y otro SLP.

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.[3] Por otro lado, las células de la MW acumula 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,(4, 5) y que parece ser la responsable de la incapacidad de la MW para hacer switching.

3. Clínica

La MW es de curso crónico y puede permanecer estable durante años sin síntomas importantes. Además, como se ha mencionado, es importante clasificar la MW entre formas sintomáticas y asintomáticas, ya que tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.[2]

3.1. Manifestaciones Clínicas

3.1.1. Primer síntoma

El síntoma inicial más frecuente es astenia progresiva, seguido de hemorragias, manifestaciones neurológicas y adenopatías. 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 de GMSI-IgM previa.

3.1.2. 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. Puede haber citopenias periféricas por infiltración de la MO, en especial anemia, que es el signo más frecuente de la MW sintomática. 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. 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.

3.1.3. Manifestaciones clínicas dependientes de la paraproteína monoclonal

La molécula de IgM es muy grande y tiene a formar pentámeros, por lo que si la concentración sérica es alta, puede producir un síndrome de hiperviscosidad, que aparece en el 10-20% del total de las MW. La clínica pueden resumirse en: cefalea, confusión, vértigo, somnolencia y estupor, y al final convulsiones y coma paraproteinémico. Además puede producir insuficiencia cardiaca, sobre todo en ancianos, importante si se transfunden concentrados de hematíes, o hemorragias.

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 produciendo hemorragias, trombosis, hemólisis, polineuropatía, amiloidosis, u otras manifestaciones.

4. Diagnóstico y exploraciones complementarias

4.1. Estudio de médula ósea

La biopsia ósea es un requisito indispensable para el diagnóstico de MW,[1] donde se demuestre infiltración por LNH linfoplasmacítico. Este se caracteriza por la presencia de linfocitos pequeños con plasmocitos y linfoplasmocitos. El patrón de infiltración más frecuente es el intertrabecular y generalmente difuso y es muy característica la presencia de mastocitos.

Respecto al patrón inmunofenotípico de la MW no es patognomónico pero es característica la coexistencia de linfoplasmocitos y CP junto a los linfocitos tumorales, cuyo patrón inmunofenotípico es el siguiente:[6] expresión constante de antígenos pan B ($CD19^{++}$, $CD20^{++}$, $CD22^{+}$ y CD79a+) y de inmunoglobulinas de superficie (sIg); CD5- y CD23- en ~80% de los casos; CD10-; CD103- y CD11c- ; y FMC7+. Hay que remarcar el patrón $CD25^{+}/CD22^{+débil}$ muy característico de la MW. Finalmente, las CP de la MW tienen un perfil antigénico ($CD38^{++}CD19^{++/-}$ $CD56^{-}CD45^{++}$ $CD20^{+}$) diferente al de las células plasmáticas mielomatosas.

Los estudios citogenéticos requieren la técnica de Hibridación In Situ Fluorescente (HISF), dado el bajo rendimiento del cariotipo. Aunque no existen alteraciones específicas de la MW, la del(6q) es

la alteración más recurrente (22-60% de los casos).[7] 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[8] En la actualidad estos hallazgos están quedando atrás por la importancia que están adquiriendo las mutaciones en los SLP, como es el caso de MYD-88 que parece altamente específica de la MW.[4, 5]

4.2. Proteinograma sérico y urinario

Las proteínas totales están aumentadas por la paraproteína IgM, con elevación de la VSG. La inmunoelectroforesis o inmunofijación identifican el componente monoclonal IgM.[2] 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) puede ser útil y además parece tener valor pronóstico en la MW.

4.3. Hemograma y Bioquímica

El 50-70% de los enfermos tienen anemia normocítica y arregenerativa. Otras alteraciones son menos frecuentes. En el frotis es característico el hallazgo de hematíes en pilas de monedas (fenómeno de rouleaux) debido a la paraproteinemia. 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.[2]

4.4. Otras exploraciones complementarias

Otras exploraciones complementarias que pueden realizarse en durante el diagnóstico son: TC para valorar adenopatías o megalias; biopsia de adenopatías accesibles para descartar otros tipos de LNH; estudio de fondo de ojo para valorar signos de hiperviscosidad; estudio de amiloide (tinción con Rojo Congo); test de Coombs, para descartar la presencia de anemia hemolítica; y determinación de crioaglutininas 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 osteo-musculares y un estudio radiológico baritado intestinal y biopsia de mucosa intestinal si existen datos de malabsorción.

5. 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.[2] Recientemente se ha publicado el IPSS (International Prognostic Scoring System) para WM en el que 7 variables demostraron influir negativamente en el pronóstico: descensos de cualquiera de las tres series sanguíneas (hemoglobina ≤115 g/L, plaquetas ≤100x109/L, neutrófilos ≤1•5x109/L), dos parámetros proteicos (hipoalbuminemia <35 g/L y Componente M >70 g/L) y un parámetro tradicional (edad >65 años) y otro moderno (β2-microglobulina >3 mg/L).[9]

6. Tratamiento

6.1. Indicaciones terapéuticas

Los criterios aceptados para iniciar tratamiento son1) síntomas B o fatiga; 2) hiperviscosidad; 3) linfadenopatía sintomática o voluminosa (≥ 5 cm); 4) hepatomegalia y/o esplenomegalia sintomática; 5) organomegalia sintomática y/o infiltración de tejidos y órganos; 6) neuropatía periférica por MW; 7) crioglobulinemia sintomática; 8) anemia por crioaglutinina; 9) trombocitopenia y/o anemia hemolítica inmune; 10) nefropatía relacionada con MW; 11) amiloidosis relacionada con MW; 12) hemoglobina ≤10 g/dL; 13) recuento de plaquetas <100 x 109/L.

6.2. Tratamiento de 1ª Linea

Respecto a los fármacos de elección, en primera línea existen tres grupos de fármacos recomendados: agentes alquilantes (clorambucilo y ciclofosfamida), análogos de las purinas (fludarabina y cladribina) y anti-CD20, aunque parece que lo más recomendable es usarlos en combinación. De hecho la combinación de rituximab con agentes alquilantes y/o purinas, obtiene una tasa de respuestas globales 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. Así, el esquema más aceptado es DRC: respuesta global, 83% (7% completa) y duración del 80% a 2 años.[10]

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. 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.[11]

6.3. Tratamiento de Rescate

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 autólogos y alogénicos son posibilidades a tener en cuenta, pero nunca en primera línea. Por eso, en los pacientes candidatos a trasplante autólogo, debe limitarse el uso de clorambucilo, melfalán y purinas con el fin de no dificultar la obtención de progenitores.

6.4. Nuevos Fármacos

Además en los últimos años se están utilizando nuevos fármacos, derivados de su actividad en MM. Así, 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. 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 2ª línea y posteriores proporciona respuestas del 35-70%, aunque con importante neurotoxicidad.[11] 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).

6.5. Otras alternativas

Las altas dosis de quimioterapia y TPH autólogos o alogénicos son factibles, pero resulta muy complejo interpretar sus resultados, por lo que debe utilizarse en casos seleccionados a partir de la 2ª-3ª línea.

Finalmente, hay también fármacos dirigidos frente a dianas específicas que se están explorando en ensayos clínicos, como Alemtuzumab (Anti-CD52), Perifosina y Enzastaurina (inhibidores de AKT), Everolimus (inhibidor de mTOR), Vorinostat y Panobinostat (inhibidotes de histona deacetilasas), Zevalín (anti-CD20 marcado con Itrio radioactivo), epratuzumab (anti-CD22), Sildenafilo o Resveratrol.[12]

Declaración de conflictos de interés:
Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Owen RG, Treon SP, Al Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. SeminOncol. 2003;30(2):110-5.

2. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. BrJHaematol. 2001;115(3):575-82.

3. Martin-Jimenez P, Garcia-Sanz R, Balanzategui A, Alcoceba M, Ocio E, Sanchez ML, et al. Molecular characterization of heavy chain immunoglobulin gene rearrangements in Waldenstrom's macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica. 2007;92(5):635-42.

4. Jimenez C, Sebastian E, Chillon MC, Giraldo P, Mariano Hernandez J, Escalante F, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenstrom's macroglobulinemia. Leukemia. 2013;27(8):1722-8.

5. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367(9):826-33.

6. Ocio EM, Hernandez JM, Mateo G, Sanchez ML, Gonzalez B, Vidriales B, et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenstrom's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. Clin Lymphoma. 2005;5(4):241-5.

7. Ocio EM, Schop RF, Gonzalez B, Van Wier SA, Hernandez-Rivas JM, Gutierrez NC, et al. 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. BrJHaematol. 2007;136(1):80-6.

8. Braggio E, Philipsborn C, Novak A, Hodge L, Ansell S, Fonseca R. Molecular pathogenesis of Waldenstrom's macroglobulinemia. Haematologica. 2012;97(9):1281-90.

9. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-70.

10. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. JClinOncol. 2007;25(22):3344-9.

11. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;114(12):2375-85.

12. Garcia-Sanz R, Ocio EM. Novel treatment regimens for Waldenstrom's macroglobulinemia. Expert Rev Hematol. 2010;3(3):339-50.