

Macroglobulinemia de Waldenström

Ramón García Sanz, Hospital Universitario de Salamanca

El diagnóstico de una Macroglobulinemia de Waldenström requiere la presencia de una proliferación monoclonal de linfocitos B que infiltran la médula ósea y los órganos linfoides, con capacidad para sintetizar y secretar a la sangre cantidades elevadas de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal.^{1,2} Fue descrita por Jan Waldenström en 1944 como un síndrome caracterizado por “anemia, diátesis hemorrágica, linfadenopatías, infiltración linfoplasmocitaria en médula ósea y elevación de globulinas séricas (macroglobulinas)”. Un diagnóstico exacto requiere descartar otras neoplasias linfoides de células B pequeñas en las que también puede haber cierta diferenciación plasmocitaria, en especial leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC) y linfomas de la zona marginal (LZM). También hay que descartar el linfoma linfoplasmocítico (LLP) puro, que se asocia a paraproteína monoclonal en 2/3 de los casos: el LLP carece de infiltración de la MO o el componente M no es IgM.

La MW es poco frecuente. En España ronda los 3,1 casos por millón de habitantes y año.³ No obstante, su aumento paulatino con la edad hace que llegue a casi 30 a los 80 años. Representa el 3% de todas las gammopatías monoclonales (17% de las gammopatías IgM), el 2% de los linfomas, y el 6% de los SLP-B leucémicos. Afecta sobre todo a pacientes de edad avanzada (mediana 71 años) y es más frecuente en varones (70%) de raza blanca.

Se cree que la MW se debe a un proceso multifásico de transformación neoplásica que acumula fenómenos oncogénicos secuenciales. Hay cambios genéticos entre diagnóstico y progresión (evolución clonal), de modo que van apareciendo subclones cada vez más proliferativos, menos secretores y más resistentes al tratamiento.⁴ El primer evento oncogénico sería la aparición de la mutación MYD88 L265P en una célula con reordenamiento de los genes de las Igs que ha sufrido la hipermutación somática IgH pero que es incapaz de llevar a cabo el proceso de cambio de clase sobre el que se van acumulando mutaciones en numerosos genes como CXCR4 (40%), CD79B (n=5, 8%), HIST1H1E (n=4, 7%), MYBBP1A (n=3, 5%), ARID1A y HIST1H1B (n=2, 3% para ambos).^{5,6}

Para el diagnóstico de MW es obligatoria demostrar un linfoma linfoplasmocítico (LLP) en la *biopsia ósea*. En el *aspirado medular* de la MW se ve una población polimorfa, con cantidad variable de linfocitos y linfoplasmocitos, así como algunas células plasmáticas, y son frecuentes los mastocitos. Si hay alguna adenopatía accesible, es recomendable biopsiarla para descartar otros tipos de linfoma, en especial si hay adenopatías hipercaptantes en el PET-TC.

La MW tiene un curso crónico y puede permanecer estable durante años sin síntomas importantes. El primer síntoma suele ser astenia progresiva, seguido de hemorragias, manifestaciones neurológicas y adenopatías.³ 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.

Es necesario hacer una evaluación detallada por sistemas para tener un buen control de los pacientes. Los síntomas y signos clínicos de la MW se deben al crecimiento e infiltración tumoral o a la presencia de la paraproteína IgM. La 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.³ Puede haber citopenias periféricas, en especial anemia, agravada por hemodilución secundaria a hipervolemia o hiperviscosidad. Sólo un 15-30% de los casos tiene hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías palpables. La infiltración extraganglionar es poco frecuente y generalmente con poca repercusión clínica.³

Las concentraciones elevadas de IgM aumentan la viscosidad sanguínea y provocar un **síndrome de hiperviscosidad** (10-20% de los casos).² No hay relación directa entre cantidad de IgM y síntomas, pero si la concentración es <30 g/L casi nunca hay. Las manifestaciones clínicas son: *i) neurológicas y oculares*: cefalea, confusión, vértigo, somnolencia y estupor progresivos, y al final convulsiones y coma. En el fondo de ojo pueden verse imágenes vasculares en “ristra de salchichas”, así como exudados, hemorragias, desprendimientos serosos, microaneurismas, papiledema e incluso oclusión de la vena central de la retina. Si el SNC está infiltrado, hablamos de *Síndrome de Bing & Neel*.⁷ *ii) cardíacas*, como insuficiencia cardíaca, y *iii) hemorrágicas*, en especial epistaxis.

La IgM se comporta como **crioglobulina** en el 10-20% de los pacientes, pero sólo de clínica en la cuarta parte de ellos en forma de fenómeno de Raynaud, necrosis acra (oreja, nariz, dedos) y púrpura vascular. Más raras son urticaria, acrocianosis, úlceras supramaleolares, “*livedo reticularis*”, artralgias o insuficiencia renal.

Por último, la IgM puede tener actividad anticuerpo y provocar diátesis hemorrágica por alteraciones plaquetarias, defectos de coagulación (IgM anti-factores), anticoagulante lúpico dando riesgo, crioaglutinina fría (fenómeno de Raynaud, anemia hemolítica) o déficit del complemento. También puede producir polineuropatía periférica desmielinizante crónica, en especial si tiene comportamiento anti-MAG, alteraciones renales o Amiloidosis. Finalmente, puede haber poliartralgia, edema angioneurótico y malabsorción intestinal. El síndrome de Schnitzler es una urticaria crónica por depósito intradérmico de IgM que se trata con Anakinra (anti-IL6).³

En el hemograma, el 50-70% de los enfermos tiene anemia de etiopatogenia múltiple. No suele haber anomalías de leucocitos, pero hay linfocitosis monoclonal en el 20% de los pacientes. Neutropenia y trombopenia aparecen en <20% de los casos, generalmente leves. En el frotis es característico el hallazgo de hematíes apilados por la paraproteinemia (fenómeno de *rouleaux*). La bioquímica de los pacientes con MW suele ser normal. Hay hipergammaglobulinemia monoclonal y VSG aumentada. La IgM está elevada y se identifica bien por inmunoelectroforesis o inmunofijación. No suele haber inmunoparesis.³ La proteinuria Bence Jones es poco frecuente (<30%) y escasa (<2 g/24 horas). Las cadenas ligeras libres (FLC) son menos útiles en MW que en MM, aunque pueden tener valor pronóstico.

El inmunofenotipo de la MW no es patognomónico, pero facilita el diagnóstico. En la médula ósea es característica la coexistencia de CP y linfoplasmocitos cuyo patrón es CD19⁺⁺, CD20⁺⁺, CD22⁺, CD79a⁺, sIgM⁺, cIgM⁺, CD5⁻, CD23⁻, CD103⁻, CD11c⁻, CD10⁻, CD25⁺, CD22^{débil}.⁸ El perfil de la CP en la MW es CD38⁺⁺CD19^{++/-}CD56⁻CD45⁺⁺ CD20⁺, casi normal, salvo por restricción de cadena ligera.

El 22-60% de los casos tienen del(6q), siendo más raras otras alteraciones: traslocaciones IgH, del(13q) y del(17p). El gen *MYD88* está mutado en >90% de los casos, casi siempre como L265P. También está presente en el 50-80% de las GMSI de tipo IgM, 2% de las LLC y 20% de linfomas difusos de célula B grande (sobre todo tipo ABC). CXCR4 está mutado en 40% de los casos.

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. El IPSS (*International Prognostic Scoring System*) incluye que 5 variables con mal pronóstico: anemia ($Hb \leq 115$ g/L), trombopenia ($\leq 100 \times 10^9/L$), componente M >70 g/L, edad >65 años y $\beta 2$ -microglobulina >3 mg/L.

Los criterios de tratamiento se basan en la aparición de algunos de los siguientes síntomas o signos: 1) 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 $<100 \times 10^9/L$.

Hay dos grupos de fármacos para la MW:⁹ 1) tradicionales, con Anti-CD20 sólo o en asociación, incluyendo alquilantes, bendamustina o inhibidores del proteasoma; y 2) nuevos, que incluyen inhibidores de la Tirosín Kinasa de Bruton (Ibrutinib, Acalabrutinib y Zanubrutinib), inmunomoduladores e inhibidores de *mTOR*. Se puede considerar también el mantenimiento y trasplante. El último consenso da como primera opción de tratamiento Anti-CD20, en monoterapia, o mejor combinado, para el tratamiento de primera línea en pacientes con MW. Si los pacientes no son candidatos a quimioinmunoterapia, se puede usar ibrutinib. El tratamiento de rescate se basa en los mismos fármacos, variando si recaída tardía o precoz, o resistencia primaria. En el primer caso, se reutiliza el mismo agente si la respuesta fue buena, aunque se puede cambiar. En el segundo caso es necesario cambiar, pero aquí es muy recomendable usar Ibrutinib, el mejor fármaco por ahora en 2ª línea.

Rituximab solo consigue respuestas del 30-60% y poco tóxico, pero las respuestas son cortas (7-16 meses).⁹ Además, las respuestas tardan y se han descrito aumentos transitorios iniciales en la IgM ("flare" o "llamarada") que duran 1-3 meses. Hay que prevenir síntomas por hiperviscosidad y no hay interpretar erróneamente este fenómeno como progresión. Ofatumumab se puede usar si hay intolerancia al Rituximab.

Para combinar con rituximab, el fármaco preferido es la ciclofosfamida, incluso con purinas, con respuestas globales $>90\%$, incluso completas ($\sim 20\%$), aunque con mucha toxicidad. Con R-CHOP las respuestas globales son del 91% (9% completas), con >4 años de duración. No obstante, sin adriamicina y vincristina la eficacia es semejante y la toxicidad menor. El esquema más común es DRC: respuesta global, 83% (7% RC) y SLP del 80% a 2 años. Rituximab y bendamustina (R-Benda) proporciona del 95% con SLP de 69 meses. Sin embargo, puede producir neutropenias y no es infrecuente tener que usar 4 ciclos en lugar de los 6 recomendados. En 2ª línea, R-benda obtiene respuestas en torno al 80%, de más de 2 años de duración. Rituximab con bortezomib en 2ª línea, obtiene respuesta cercanas al 70%, mientras que en 1ª línea, el esquema BDR (añade dexametasona), da respuestas del 85% ($\sim 20\%$ RC) y SLP de 43 meses.⁹ Dado que con bortezomib puede haber neurotoxicidad, también se puede usar carfilzomib, que combinado con rituximab y dexametasona arroja resultados sin neurotoxicidad y RG del 87% y la SLP $>65\%$ a los 15 meses.

Las altas dosis de quimioterapia y el TPH autólogo o alogénico son factibles, pero resulta muy complejo interpretar sus resultados. Son para ser considerados como una alternativa posible en MW a partir de 2ª ó 3ª línea.

En cuanto a los nuevos tratamientos, aunque hay varias posibilidades (inmunomoduladores, inhibidores de mTOR, inhibidores de BCL2), sólo hablaremos de los inhibidores de BTK. Ibrutinib es el primero disponible, muy eficaz en síndromes linfoproliferativos similares. La mutación MYD88 L265P es un potente estimulante del BCR, favoreciendo una sobre-activación de BTK y la vía de NF- κ B, por lo que sus inhibidores están muy justificados en MW. Treon et al,¹⁰ mostraron excelentes resultados con ibrutinib en 63 pacientes sintomáticos que habían recibido al menos una línea de tratamiento. La respuesta global fue del 91%, con una proporción de RP del 73%, SLP del 69% y una SG del 95% a los 2 años. La toxicidad fue baja, con neutropenia y trombocitopenia G2-3 en el 22% y 14% de los pacientes, respectivamente. Esta eficacia y tolerancia fue confirmada después en el estudio *INNOVATE* con ibrutinib como agente único en 31 pacientes con MW en recaída/refractaria (RG 90%, con SLP y SG a 18 meses del 86% y 97% respectivamente, y 61% y 84% a los 3 años).¹¹ Estos resultados motivaron un ensayo fase III que comparó un grupo control tratado con rituximab y otro con rituximab más ibrutinib. Las respuestas fueron superiores con ibrutinib (Globales, 95% vs 48%; Mayores, 78% vs 32%), así como la SLP (76% vs. 31% a tres años), aunque todavía es pronto para ver diferencias en SG (93% vs 90%, $p > 0.05$).¹² Los resultados son mejores en los pacientes MYD88 positivos y peores en los CXCR4 positivos.

REFERENCIAS

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(2):110-115.
2. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;175(1):77-86.
3. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol.* 2001;115(3):575-582.
4. Jimenez C, Alonso-Alvarez S, Alcoceba M, et al. From Waldenstrom's macroglobulinemia to aggressive diffuse large B-cell lymphoma: a whole-exome analysis of abnormalities leading to transformation. *Blood Cancer J.* 2017;7(8):e591.
5. Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood.* 2014;123(11):1637-1646.
6. Jimenez C, Prieto-Conde MI, Garcia-Alvarez M, et al. Unraveling the heterogeneity of IgM monoclonal gammopathies: a gene mutational and gene expression study. *Ann Hematol.* 2018;97(3):475-484.
7. Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, et al. Central nervous system involvement by Waldenstrom macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol.* 2016;172(5):709-715.
8. Paiva B, Montes MC, Garcia-Sanz R, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia.* 2014;28(1):166-173.
9. Garcia-Sanz R, Jimenez C, Gonzalez De La Calle V, Sarasquete ME. A safety profile of medications used to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(6):609-621.
10. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1430-1440.
11. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):241-250.
12. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2399-2410.