

## Macroglobulinemia de Waldenström

P. KHOSRAVI SHAHI, A. DEL CASTILLO RUEDA<sup>1</sup>, V. M. DÍAZ MUÑOZ DE LA ESPADA

*Servicios de Oncología Médica y <sup>1</sup>Medicina Interna II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

### WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA

#### RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström es un trastorno linfoproliferativo de fenotipo B infrecuente, que se define por la presencia de infiltración de médula ósea por un linfoma linfoplasmocitoide, aunque en ocasiones se trata de un linfoma extramedular (ganglionar), asociado a una paraproteinemia IgM (monoclonal), que debe de diferenciarse de la gammopatía monoclonal de significado incierto y de los trastornos asociados a IgM. La supervivencia mediana de esta enfermedad es de unos 5 años. Los casos asintomáticos no requieren tratamiento. Para el tratamiento de la enfermedad sintomática se puede recurrir a los agentes alquilantes, a los análogos de purinas (fludarabina, cladribina) y al anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab). La plasmáferesis tiene su papel en el tratamiento del síndrome de hiperviscosidad, y de la neuropatía periférica asociados a la macroglobulinemia de Waldenström.

**PALABRAS CLAVE:** Macroglobulinemia. Waldenström. Linfoma linfoplasmático. IgM. Hiperviscosidad.

#### ABSTRACT

*Waldenström's macroglobulinemia is an uncommon B-cell lymphoproliferative disorder characterized by bone marrow infiltration of lymphoplasmatic lymphoma, although sometimes there is an extramedullary lymphoma (nodal), with demonstration of an IgM monoclonal gammopathy. It must be distinguished from monoclonal gammopathy of undetermined significance and IgM-related disorders. The median survival of patients with Waldenström's macroglobulinemia averages 5 years. Asymptomatic cases should not be treated. Symptomatic cases could be treated with alkylating agents, nucleoside analogues (fludarabine or cladribine), and the monoclonal antibody rituximab. For the management of hyperviscosity and neuropathies plasmapheresis could be used successfully.*

**KEY WORDS:** Macroglobulinemia. Waldenström. Lymphoplasmatic lymphoma. IgM. Hyperviscosity.

*Khosravi Shahi P, del Castillo Rueda A, Díaz Muñoz de la Espada VM. Macroglobulinemia de Waldenström. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 291-293.*

#### INTRODUCCIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un síndrome linfoproliferativo crónico raro de fenotipo B. Esta enfermedad es más frecuente en varones que en mujeres (1). La MW es propia de edad media y avanzada, con una mediana de edad de 65 años (2), y con una supervivencia mediana de 5 años (3).

La MW se define por la presencia de infiltración medular por un linfoma linfoplasmocitoide (LLP) según la clasificación de OMS (4) y de la REAL, con patrón predominantemente intertrabecular, y la presencia de una paraproteinemia IgM monoclonal de cualquier concentración.

Es por tanto una entidad clínico-anatomopatológica definida, que se debe de diferenciar de:

1. Gammopatía monoclonal de significado incierto tipo IgM (GMSI) (5): caracterizado por la presencia de una paraproteinemia monoclonal IgM (generalmente < 3 g/dl), asintomático y por la ausencia de infiltración medular por LLP. No requiere tratamiento, sólo debe realizarse seguimiento cada 6 meses con hemograma, B-2-microglobulina (B2M), y determinación de IgM sérica.

2. Trastornos asociados a IgM monoclonal: caracterizado por la presencia de una paraproteinemia IgM monoclonal sintomática (hiperviscosidad, neuropatía periférica, etc.), en ausencia de infiltración medular por LLP (6).

*Trabajo aceptado:* 2 de febrero de 2006

*Correspondencia:* Parham Khosravi Shahi. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. e-mail: drkhosravi@hotmail.com

## CLINICA Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas (1,2) tales como síntomas B (fiebre sin focalidad, pérdida peso > 10%, y sudoración nocturna profusa), síntomas generales (mal estado general, astenia, anorexia), síndrome de hiperviscosidad (generalmente si el índice de viscosidad sanguínea es mayor de 3-4), citopenias hematológicas, visceromegalias y/o adenopatías, insuficiencia renal, amiloidosis, fenómenos autoinmunes (anemia hemolítica por crioglobulinas), crioglobulinemias tipo I (raro) (7) y tipo II (más frecuente, con vasculitis sistémica que puede afectar a riñones, articulaciones, hígado y piel), y neuropatía periférica sensitivomotriz desmielinizante.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad se reflejan en la tabla I. Se considera como criterio imprescindible para el diagnóstico la presencia de un LLP según la clasificación de OMS y de la REAL (8) a nivel medular o en ocasiones a nivel extramedular. Se caracteriza por ser un linfoma no Hodgkin de linfocitos B pequeños, con diferenciación plasmocitoide/células plasmáticas, con un inmunofenotipo característico (Tabla II). Los casos donde casi la totalidad de las células neoplásicas son células plasmáticas (CD20-,CD138+, IgM intracitoplasmático +) se deben de considerar como mieloma múltiple IgM (9). No existen unas anomalías cromosómicas o genéticas específicas de la enfermedad (10,11).

Por tanto para el diagnóstico de MW es necesario realizar las pruebas diagnósticas que figuran en la tabla III.

TABLA I

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MW

1. Ig M monoclonal sérico, sin importar la concentración.
2. Linfoma linfoplasmocitoide:
  - a) Infiltración de médula ósea por linfoma linfoplasmocitoide (OMS y REAL) de predominio intertrabecular (criterio imprescindible)
  - b) En ocasiones hay un linfoma linfoplasmocitoide extramedular (ganglionar); y en estos casos hay que descartar otros LNH (linfoma zona marginal)

TABLA II

## INMUNOFENOTIPO DEL LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO

1. IgM superficie positivo
2. Antígenos B positivos: CD19, CD20, CD22, CD79a
3. CD5, CD10, CD23, CD103, CD138 negativos
- 4 5-20% de los casos son CD5 positivos: hay que diferenciarlos de linfoma Manto [CD5+ y t(11;14)] y de leucemia linfática crónica (CD5+,CD23+,CD103+)

TABLA III

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

1. Hemograma, bioquímica con B2M y coagulación.
2. Índice de viscosidad sanguínea.
3. Biopsia de médula ósea.
4. Biopsia de ganglios accesibles.
5. Inmunolectroforesis (IEF) con inmunofijación de sangre y orina de 24 horas.
6. Crioglobulinas y crioglobulinas.
7. VIH, VHB y VHC
8. TAC toraco-abdomino-pélvico
9. Serie ósea: descartar lesiones osteolíticas (mieloma múltiple)
10. Examen oftalmoscópico

## TRATAMIENTO

Los criterios que se consideran necesarios para iniciar el tratamiento son los siguientes (1,2):

1. La GMSI y la MW asintomática (smoldering/indolente) no requieren tratamiento (12). Sólo se debe realizar seguimiento cada 3-6 meses, con exploración física (adenopatías, hepatoesplenomegalia), inmunolectroforesis de sangre y orina de 24 horas, hemograma y bioquímica con B2M.

2. En los casos de MW sintomático se requiere para iniciar el tratamiento alguno de los siguientes criterios (13):

—Hemoglobina <10 g/dl y/o plaquetas < 100.000/ul debido a la infiltración medular.

—Síntomas generales o B.

—Crecimiento o síntomas por hepatoesplenomegalia y/o adenopatías.

—Cualquier manifestación asociada a MW: hiperviscosidad, insuficiencia renal, amiloidosis, crioglobulinemia o neuropatía periférica.

Entre los fármacos que se pueden emplear en el tratamiento de MW en primera línea destacan los alquilantes, los análogos de nucleósidos (14) y rituximab, sin que ninguno de ellos se pueda considerar de primera elección.

Los esquemas más empleados en primera línea de tratamiento son:

1. Monoterapia con alquilantes (clorambucil), análogos de purinas (fludarabina y cladribina) (15,16) o rituximab. Si es necesario obtener una respuesta rápida, parece que esto se consigue mejor con el empleo de los análogos.

Tras la administración de rituximab puede producirse un aumento súbito y transitorio de IgM, agravando la hiperviscosidad. Por tanto es necesario en estos casos vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de hiperviscosidad.

2. Poliquimioterapias con esquemas R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona), R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona),

rituximab-fludarabina, rituximab-fludarabina-ciclofosfamida y clorambucil-prednisona.

En segunda línea de tratamiento se puede recurrir a las siguientes opciones:

1. Quimioterapia de alta dosis y trasplante de médula ósea (TMO) autólogo: en estos casos hay que evitar el uso masivo de agentes alquilantes y análogos de purinas previo al TMO. El TMO alogénico sólo se debe de llevar a cabo en el seno de ensayos clínicos (17).

2. Utilizar de nuevo el mismo esquema que en primera línea si la supervivencia libre de enfermedad desde la finalización del tratamiento es mayor a 1 año.

3. Cualquiera de los fármacos de primera línea no usado previamente.

4. Otros fármacos: Talidomida sola o con dexametasona (18) y pulsos de dexametasona (19) (en especial si hay citopenias hematológicas).

En caso de síndrome de hiperviscosidad se debe de recurrir a la plasmáferesis seguida de quimioterapia; y en los casos de neuropatía periférica desmielinizante por IgM suele haber buena respuesta a plasmáferesis y rituximab. La crioglobulinemia responde bien a dosis altas de dexametasona. La esplenectomía podría usarse si hay esplenomegalia masiva sintomática o hipersplenismo (20,21).

## Bibliografía

- Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Mouloupoulos LA Sfikakis P, Dalakas M. Waldenström's macroglobulinemia: Clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 214-26.
- Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LA, Fraumeni JF Jr. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer* 1998; 82: 1078-83.
- Owen RG, Johnson SA, Morgan GJ. Waldenström's macroglobulinemia: Laboratory diagnosis and treatment. *Hematol Oncol* 2000; 18: 41-9.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France, IARC Press, 2001.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1181-201.
- Owen RG, Parapia LA. Clinicopathological correlates of IgM paraproteinemias. *Clin Lymph* 2000; 1: 39-43.
- Andriko JA, Aguilera NS, Chu WS, Nandedkar MA, Cotelingam JD. Waldenström's macroglobulinemia: a clinicopathologic study of 22 cases. *Cancer* 1997; 80: 1926-35.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
- Konda H, Yokoyama K. IgM myeloma: Different features from multiple myeloma and macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1999; 63: 366-8.
- Avet-Loiseau H, Garand R, Lode L. 14q32 translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 153-5.
- Calasanz MJ, Cigudosa JC, Otero MD. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18: 84-91.
- Alexian R, Weber D. Asymptomatic Waldenström's disease. *Semin Oncol* 2003; 30: 206-10.
- Owen RG, Barrans SL, Richards SJ. Waldenström's macroglobulinemia. Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 420-8.
- Kantarjian HM, Alexanian R, Koller CA, Kurzrock R, Keating MJ. Fludarabine therapy in macroglobulinemic lymphoma. *Blood* 1990; 75: 1928-32.
- Dimopoulos MA, Kantarjian H. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2694-703.
- Zinzani PL, Gherlinzoni F, Bendandi M. Fludarabine treatment in resistant Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1995; 54: 120-27.
- Desikan KR, Dhodapkar M, Siegel D. High-dose therapy with autologous peripheral blood stem cell support for Waldenström's macroglobulinemia: a pilot study. *Br J Haematol* 1999; 105: 993-99.
- Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 16-23.
- Jane SM, Salem HH. Treatment of resistant Waldenström's macroglobulinemia with high dose glucocorticosteroids. *Aust N Z J Med* 1988; 18: 77-82.
- xx Humphrey JS, Conley CL. Durable complete remission of macroglobulinemia after splenectomy: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1995; 48: 262-71.
- Takemori N, Hirai K, Onodera R, Kimura S, Katagiri M. Durable remission after splenectomy for Waldenström's macroglobulinemia with massive splenomegaly in leukemic phase. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 387-43.