

Macroglobulinemia de Waldenström con transformación a Linfoma del manto

Waldenström Macroglobulinemia with Transformation to Mantle Cell Lymphoma

M. Martínez Gabarrón, J.J. Castellanos Monedero, M.A. Galindo Andúgar, A. Martín Castillo

Servicio de Medicina Interna. Hospital la Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

Resumen

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una enfermedad infrecuente con una incidencia de tres casos por millón de habitantes al año aproximadamente¹ y cuyo diagnóstico siempre plantea importantes dudas. La edad media de diagnóstico es de 64 años siendo más frecuente en varones (60%) y en la raza caucásica². Se considera una patología progresiva, crónica y en general de curso lento. La causa más frecuente de muerte son las segundas neoplasias y de todas ellas la transformación a linfoma inmunoblástico causa un pequeño porcentaje de ellas. Exponemos el caso de una mujer diagnosticada de Macroglobulinemia de Waldenström que a pesar de una respuesta inicial completa a la quimioterapia presentó una transformación a linfoma del manto con rápida y nefasta progresión.

Palabras Clave: Macroglobulinemia. Waldenström. Linfoma. Masas abdominales.

Abstract

Waldenström's Macroglobulinemia (MW) is an uncommon disease with an approximate incidence of three cases per million population per year and whose diagnosis presents always important difficulties. The average age of diagnosis is 64 years being more frequent in males (60%) and in the Caucasian race. It is considered a progressive, chronic disease and with a generally slow course. Second malignancies are the most frequent cause of death being transformation to Immunoblastic Lymphoma a small percentage of them. We present the case of a woman diagnosed with Waldenström's Macroglobulinemia who despite an initial complete response to chemotherapy presented a transformation to mantle cell lymphoma with quick and grim progression.

Key words: Macroglobulinemia. Waldenström. Lymphoma. Abdominal masses.

Introducción

La MW fue descrita en 1944 por Jan Waldenström³, se trata de una proliferación monoclonal de linfocitos B con infiltración de médula ósea y órganos linfoides. Cursa con secreción en sangre periférica de un pico monoclonal de IgM. Su causa se desconoce, no se ha encontrado asociación con factores sociodemográficos, patologías o tratamientos previos, consumo de alcohol, profesión, exposición a radiaciones o historia familiar de cáncer. Algunos estudios han sugerido su asociación con enfermedades autoinmunes y estimulación inmune crónica⁴. Aunque parece ser una enfermedad de aparición esporádica en la mayoría de los casos, se ha observado una predisposición familiar en más de un 20% de los pacientes⁵. Es importante mencionar que algunos estudios recientes han demostrado que la presencia de la mutación MYD88 L265P aparece hasta en un 90% de los casos, esto puede ser importante para distinguir esta entidad de otras patologías linfoides⁶.

Durante su evolución pueden aparecer signos y síntomas por la infiltración de tejidos hematopoyéticos y por el pico de IgM monoclonal en sangre. Clásicamente sus signos y síntomas han sido la astenia por anemia y las hemorragias por hiperviscosidad, adenopatías y esplenomegalia en un 25% y con menor frecuencia neuropatía periférica y amiloidosis primaria. En la mayoría aparecen síntomas constituciona-

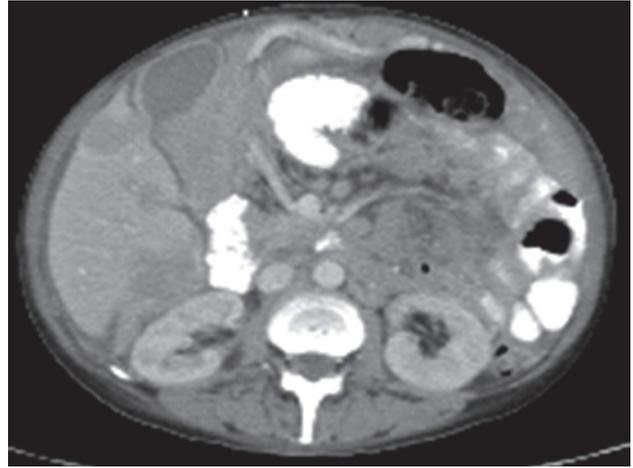
les inespecíficos, pudiendo ser asintomática al diagnóstico hasta en un 25% de los pacientes. Las características de presentación más comunes incluyen debilidad, fatiga, pérdida de peso y epistaxis o gingivorragias recurrentes, asociándose también a infecciones por una disminución relativa de otras inmunoglobulinas. Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son: elevación de beta-2 microglobulina, anemia, LDH elevada, neutropenia y trombocitopenia. El aspirado y biopsia de médula ósea con evidencia de infiltración y la detección de un pico monoclonal sérico de IgM son importantes para el diagnóstico. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras gammopatías monoclonales y linfomas como son la gammapatía monoclonal IgM de significado incierto, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y linfoma de células del manto.

La MW se considera una enfermedad incurable y la mitad de los pacientes mueren por progresión de la enfermedad siendo la mediana de supervivencia de unos 5 años. Suele diagnosticarse en pacientes de avanzada edad, y por ello hasta el 50% mueren por otras causas sin relación con la MW. Como consecuencia a todo esto, la decisión de tratar a los pacientes y la elección del tratamiento puede ser compleja⁷. Presentamos el caso de una mujer de 64 años con antecedente de un cáncer de mama que se trató con quimio y radioterapia (agentes potencialmente lesivos para el ADN)

Figura 1. Masa torácica en ángulo cardiofrénico derecho. Moderado derrame pleural derecho.



Figura 2. Masas peritoneales con infiltración de asas intestinales; ascitis; lesión hipodensa en lóbulo hepático izquierdo



y que más tarde fue diagnosticada de MW siendo tratada con Clorambucil con respuesta completa. La paciente debutó a los dos años tras el tratamiento con rápida progresión y aparición de voluminosas masas supra e infradiaphragmáticas diagnosticándose de linfoma del manto.

Caso clínico

Exponemos el caso de una mujer de 64 años con antecedentes personales de depresión y herpes zoster, que se diagnosticó 7 años antes de carcinoma lobulillar infiltrante de mama izquierda con receptores hormonales positivos, Her-2 negativo por lo que recibió quimioterapia neoadyuvante, en un estadio T2 N0 inicial, con Doxorubicina y Ciclofosfamida seguido de taxol; después se sometió a mastectomía radical no objetivándose metástasis ganglionares. Posteriormente recibió radioterapia (50 Gy). En ese momento se encontraba en tratamiento con Letrozol, considerándose la enfermedad en remisión completa. En este contexto, tras varias consultas por astenia e infecciones recurrentes respiratorias, se detecta IgM sérica de 3,5 g/dl, anemia, trombocitopenia y esplenomegalia siendo diagnosticada de Macroglobulinemia de Waldenström tras realización de aspirado de médula ósea que demostró infiltración linfoplasmocítica. El estudio de mutaciones genéticas t(11;14),(q13;q42), t(9;14) y (p13;q32) resultó negativo. Debido a la anemia (Hb 9 mg/dl) y trombocitopenia (90.000/ml) se decide inicio de tratamiento con clorambucil observándose respuesta completa. Desde entonces se realiza seguimiento de la paciente en consultas. Actualmente se encontraba en tratamiento únicamente con Letrozol y Vitamina D.

La mujer acude al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor abdominal con aumento de su perímetro y sudoración de varios días de evolución asociado a alteración del ritmo intestinal, astenia y anorexia. En la exploración física llama la atención la palidez mucocutánea, hipoventilación en base derecha y abdomen distendido con palpación dolorosa y múltiples masas de localización difusa. El resto de la exploración fue normal.

Las alteraciones analíticas que pudieron observarse fueron: Hemoglobina 8,9 g/dl [12-16], GOT 108 U/l [10-40], GPT 139 U/l

[10-40], Bilirrubina total 1,6 mg/dl [0,2-1,1], Bilirrubina directa 1,1 mg/dl [0,1-0,4], PCR 11,8 mg/dl [0-0,5] y sodio 125 mEq/l. El resto fue normal.

La radiografía de tórax mostró un aumento de densidad en el seno cardiofrénico derecho (Figura 1). En la radiografía de abdomen destacó la escasa presencia de gas. Se realizó una ecografía de abdomen urgente que objetivó grandes masas adenopáticas y lesiones hepáticas sugestivas de metástasis.

Durante el ingreso se realizó una ecografía de abdomen donde se observó una lesión de gran tamaño en el lóbulo hepático izquierdo con aspecto infiltrativo de unos 8 cm de diámetro mayor y múltiples masas abdominales, retroperitoneales y en el espacio subhepático. En la TAC de tórax, abdomen y pelvis (Figura 2) se objetivó una masa torácica en el ángulo cardiofrénico de 8 cm, moderado derrame pleural derecho con masas pleurales metastásicas, adenopatías patológicas supraclaviculares izquierdas de hasta 3 cm y en cadena mamaria interna derecha de hasta 2 cm, voluminosas masas peritoneales en raíz de mesenterio y en el omento mayor con infiltración de asas intestinales, lesión hepática hipodensa en lóbulo izquierdo, de unos 10 cm de diámetro máximo y adenopatías patológicas inguinales bilaterales de predominio izquierdo. Ante estos hallazgos se planteó el diagnóstico diferencial entre una afectación metastásica supra e infradiaphragmática del carcinoma de mama y un síndrome linfoproliferativo. Para tratar de llegar al diagnóstico se llevó a cabo una biopsia con aguja gruesa (16 G) guiada por ecografía que se realizó con anestesia local sobre un importante engrosamiento peritoneal a nivel de la fosa ilíaca izquierda. El estudio anatomopatológico inicial resultó compatible con linfoma.

Durante su estancia hospitalaria la paciente presentó una mala evolución clínica con deterioro progresivo de su estado general y parámetros analíticos, destacando una anemización progresiva, leucopenia y sufriendo un empeoramiento de la función renal, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperpotasemia, presentando además elevación de LDH. Ante estos hallazgos se decidió iniciar tratamiento para el síndrome de lisis tumoral y debido a la progresión del cuadro se decidió traslado urgente a un centro con

posibilidades de tratamiento renal sustitutivo e inicio precoz de tratamiento específico para el linfoma.

La paciente caso presentó un empeoramiento progresivo tras el traslado, falleciendo a las 24 horas del mismo sin poder iniciar un tratamiento dirigido al linfoma. El informe definitivo de Anatomía Patológica concluyó que se trataba de un Linfoma de células del manto.

Discusión

La MW es una patología infrecuente cuya evolución puede variar enormemente desde presentar una rápida progresión con una supervivencia menor de 2 años hasta ser su curso lento con una supervivencia mayor de 10 años. La mitad de las muertes ocurren por segundas neoplasias, de todas estas se estima que aproximadamente el 20% se debe a transformación a linfoma inmunoblástico cursando con disminución del componente monoclonal sérico y aumento de las masas tumorales linfoides, siendo esta la causa de un 6% del total de muertes.

Estudios previos han descrito la aparición de tumores sólidos en un 10 a un 14% de los pacientes y la transformación a linfoma de alto grado en aproximadamente un 2%, ocurriendo esto durante su seguimiento⁸ y con menor frecuencia antes del diagnóstico de MW. La incidencia de tumores sólidos se ha estimado en un 17% a los 15 años y de neoplasia maligna secundaria en un 8%. Presentar el diagnóstico de MW se ha asociado con un mayor riesgo de linfoma B difuso de células grandes, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y neoplasias malignas cerebrales⁹. Las neoplasias malignas hematológicas han demostrado presentar un mayor riesgo de presentación en pacientes sometidos a tratamiento, no observándose dicha relación en pacientes no tratados, aunque otros estudios no alcanzaron significación estadística¹⁰. Algunos estudios han mostrado un mayor riesgo de neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda o linfoma) después de recibir tratamiento con un análogo de purinas, sin embargo en otros no se ha observado esta asociación.

En el diagnóstico diferencial es importante considerar Mieloma Múltiple IgM, Linfoma de la zona marginal, Linfoma de células del manto y Linfoma folicular. Una posibilidad en este caso es que desde el inicio se tratara de un Linfoma del manto, que respondió parcialmente con un desenlace fatal.

Los principales factores predictores de mal pronóstico son la edad avanzada, anemia, presentar unos niveles de albúmina sérica bajos, la concentración elevada de $\beta 2$ -microglobulina, leucopenia y trombocitopenia. En un estudio con pacientes sintomáticos se observó que la presencia de edad mayor de 65 años y organomegalia estaban asociadas con mal pronóstico¹¹. Pacientes con ninguno, uno o ambos de estos factores adversos tuvieron tasas de supervivencia estimada a los 10 años de 57, 16 y 5%, respectivamente. Presentar

además una beta-2 microglobulina ≥ 4 mg/L, se asoció con un aumento de tres veces el riesgo de muerte.

En cuanto al tratamiento, los casos de MW asintomáticos no deben ser tratados inicialmente, debido a su buen pronóstico y a los efectos secundarios del tratamiento a corto y largo plazo. Para los casos sintomáticos, no existe un tratamiento estándar aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) ni por la Agencia Europea del medicamento¹². Las recomendaciones terapéuticas incluyen agentes alquilantes, análogos de purinas, y anticuerpos monoclonales (Rituximab)¹³. Otras medidas terapéuticas son la plasmaféresis o el trasplante autólogo de células hematopoyéticas en casos seleccionados.

La respuesta completa se define como la desaparición de los síntomas, normalización de los niveles séricos de IgM con completa desaparición del pico monoclonal en la inmunofijación, una biopsia de médula ósea sin evidencia de enfermedad y la desaparición de las adenopatías y esplenomegalia. Se considera respuesta parcial y respuesta mínima a las que alcanzan un 50% o de un 25-49% de reducción de los niveles de IgM sérica, respectivamente.

Nos encontramos ante una patología de gran heterogeneidad en cuanto a su pronóstico, debido fundamentalmente a características clínicas del paciente. La decisión de tratar se hace en base a una estimación del riesgo del paciente teniendo en cuenta la presencia de factores predictivos de mala evolución clínica. Nunca debemos olvidar las consecuencias del tratamiento a corto y largo plazo como son el desarrollo de linfomas agresivos o leucemia en un pequeño porcentaje de los pacientes sometidos a tratamiento con análogos de los nucleósidos o agentes alquilantes¹⁴. La administración de Clorambucil, un agente alquilante, se ha asociado con linfomas, leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos, apareciendo dichas alteraciones en un 8% de los pacientes tratados con este fármaco¹⁵. Además, este fármaco es tóxico para las células madre y por lo tanto no es un tratamiento adecuado para los pacientes que son candidatos para trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Se puede considerar en pacientes mayores con una gran carga tumoral no candidatos a Rituximab o tras su fracaso. Consideramos que es muy importante una buena valoración antes del inicio del tratamiento considerando las comorbilidades que pudieran influir en el pronóstico.

Este caso ilustra la posible evolución desfavorable y precoz a pesar de recibir tratamiento con respuesta completa al mismo. Por ello consideramos que la decisión de iniciar el tratamiento y la elección del agente terapéutico, debe ser lo más individualizada posible teniendo en cuenta todos los antecedentes personales y características clínicas del paciente. Creemos que se necesitarían más estudios para aclarar

la asociación de determinadas características clínicas de los pacientes diagnosticados de MW y su relación con el pronóstico. Decidir quiénes son candidatos a tratamiento en esta patología y el fármaco más indicado continúa siendo un reto para el clínico.

Bibliografía

1. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2007; 138:700-20.
2. 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.
3. Waldenström J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944; 117:216-222.
4. Koshiol J, Gridley G, Engels EA, et al. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenström macroglobulinemia. *Arch Intern Med* 2008; 168:1903.
5. Royer RH, Koshiol J, Giambarresi TR, et al. Differential characteristics of Waldenström macroglobulinemia according to patterns of familial aggregation. *Blood* 2010; 115:4464-71.
6. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *The New England journal of medicine*. 2012; 367:826-33.
7. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, Bergsagel PL, Buadi FK, Colgan JP, Dingli D, Dispenzieri A, Greipp PR, Habermann TM, Hayman SR, Inwards DJ, Johnston PB, Kumar SK, Lacy MQ, Lust JA, Markovic SN, Micallief IN, Nowakowski GS, Porrata LF, Roy V, Russell SJ, Short KE, Stewart AK, Thompson CA, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dalton RJ, Rajkumar SV, Gertz MA. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:824-33.
8. Morel P, Monconduit M, Jacomy D et al. Prognostic factors in Waldenström macroglobulinemia: a report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. *Blood*. 2000; 96:852-8.
9. Morel P, Merlini G. Risk stratification in Waldenström macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol*. 2012;5:187-99.
10. Varettoni M, Tedeschi A, Arcaini L, Pascutto C, Vismara E, Orlandi E, Ricci F, Corso A, Greco A, Mangiacavalli S, Lazzarino M, Morra E. Risk of second cancers in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2012 ;23:411-5.
11. Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006; 133:158.
12. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al: Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107: 3442-3446.
13. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al: Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 120-26.
14. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 2009; 27:250-55.
15. Rosner F, Grünwald HW. Multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia terminating in acute leukemia. Review with emphasis on karyotypic and ultrastructural abnormalities. *N Y State J Med* 1980; 80:558-70.