

# Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general

## RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström es un tipo de linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad y de progresión lenta que afecta a los linfocitos B. Es una enfermedad poco común que comienza con una o más mutaciones del ADN de un linfocito B. Su causa exacta se desconoce, aunque se cree que la determinan factores genéticos. A pesar de que es incurable, el tratamiento es con quimioterapia con un solo fármaco o con combinaciones de varios. En la actualidad, se realizan ensayos clínicos y estudios controlados con distribución al azar que tratan de investigar la seguridad y la eficacia de nuevos tratamientos, con la finalidad de controlar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin.

Alicia Morales-González<sup>1</sup>  
Alejandro Santos-Lozano<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de León, Campus de Ponferrada, Ponferrada, España.

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de León, León, España.

<sup>3</sup> Instituto de investigación i+12, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España.

# Waldenstrom's macroglobulinemia: An overview

## ABSTRACT

Waldenstrom's macroglobulinemia is a type of non-Hodgkin lymphoma of low-grade malignancy and slow progression of lymphocytes B. It is a rare disease that begins with one or more mutations in the DNA of a lymphocyte B. Its cause is unknown, although genetic factors may determine it. While it is incurable, treatment is based on chemotherapy with a single or combined drugs. Currently, ongoing clinical and randomized controlled trials attempt to investigate the safety and efficacy of new therapies and treatments as well being able to control the symptoms of the disease and improve the quality of life of patients.

**Key words:** Waldenstrom's macroglobulinemia, non-Hodgkin lymphoma.

Recibido: 29 de mayo 2014

Aceptado: 5 de agosto 2014

### Este artículo debe citarse como

Morales-González A, Santos-Lozano A. Macroglobulinemia de Waldenström: una visión general. Rev Hematol Mex 2014;15:184-189.

## ANTECEDENTES

El linfoma no Hodgkin se produce por la proliferación maligna de los linfocitos B, T o *natural killers* en los órganos linfáticos periféricos (ganglios linfáticos, bazo y tejido linfoide asociado con mucosas). Estas neoplasias pueden diseminarse a órganos y tejidos extraganglionares adyacentes o a distancia por la linfa y, finalmente, por vía sanguínea.<sup>1,2</sup>

La edad de aparición de este tipo de linfomas es de 40 a 70 años.<sup>2,3</sup> Se desconoce su causa, aunque se ha asociado frecuentemente con diversas infecciones, como las provocadas por el virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa.<sup>3</sup>

Hay aproximadamente 60 subtipos de linfomas no Hodgkin, clasificados en función de su malignidad.<sup>1,2</sup> Los más comunes son el linfoma folicular, el de Burkitt y el difuso de grandes células B, aunque también hay otros menos comunes, como la macroglobulinemia de Waldenström.<sup>1,2</sup>

### Macroglobulinemia de Waldenström

En 2009, la Organización Mundial de la Salud clasificó la macroglobulinemia de Waldenström como un tipo de linfoma no Hodgkin,<sup>4,5</sup> por lo que puede definirse como un tipo de cáncer con origen linfático producido por la proliferación descontrolada y maligna de los linfocitos B.<sup>5-8</sup> Es una enfermedad poco frecuente, que se diagnostica a tres millones de personas al año y que representa 1 a 2% de los cánceres hematológicos.<sup>5</sup>

Este tipo de neoplasia se distingue por la existencia de IgM monoclonal en el plasma sanguíneo<sup>5-11</sup> y la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocitoides, con características intermedias entre linfocitos y células plasmáticas.<sup>5,7-10</sup>

Las inmunoglobulinas o anticuerpos son sustancias que circulan por la sangre y tienen como objetivo la defensa del organismo frente a organismos y sustancias extrañas. Cada inmunoglobulina consta de dos cadenas pesadas [gamma (IgG), alfa (IgA), mu (IgM), delta (IgD) o épsilon (IgE)] y dos cadenas ligeras (kappa o delta).

Debido a la proliferación incontrolada de linfocitos B, productores de inmunoglobulinas, las concentraciones de IgM aumentan. Esta inmunoglobulina se produce de manera alterada, sólo está formada por un tipo de cadena pesada o ligera, en este caso la mu, por lo que se denomina monoclonal. A pesar de que se trata de una enfermedad incurable,<sup>5,10</sup> la supervivencia media de las personas que la padecen es de 5 a 10 años.<sup>12,13</sup>

Según Bianchi y su grupo,<sup>13</sup> los años de supervivencia deben estimarse con base en dos razones: calculando la supervivencia global de los pacientes teniendo en cuenta todos los meses y años durante los que los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström asintomática permanecen en vigilancia sin tratamiento y teniendo en cuenta la mortalidad asociada con el propio cáncer, no con otras complicaciones derivadas.

### Diagnóstico

Los criterios para determinar si se trata de un caso de macroglobulinemia de Waldenström son los siguientes:<sup>14</sup> 1) fatiga, 2) antecedente familiar de macroglobulinemia de Waldenström o enfermedades inmunológicas, 3) existencia en suero sanguíneo de IgM monoclonal, 4) síntomas de hiperviscosidad, 5) linfadenopatías y esplenomegalia, 6) 30-50% de eliminación 6q y 90% de existencia de la mutación MYD88 L625P, 7) 83% de confirmación de hepatoesplenomegalia con tomografía axial computada,

8) eliminación del cromosoma 6q, y 9) biopsia de médula ósea: infiltrado linfoplasmacítico (células plasmáticas, linfocitos plasmacitoides o ambos) con inmunofenotipos CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD5<sup>±</sup>, CD138<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD103<sup>-</sup>, CD23<sup>-</sup> y slg<sup>+</sup>.

### Mutaciones, herencia y predisposición genética

Según Ghobrial,<sup>9</sup> existe una posible relación entre una mutación cromosómica y la macroglobulinemia de Waldenström, porque se encuentra en 90% de las personas con esta enfermedad. En concreto, se produce una sustitución de la leucina por la prolina en la posición 265 (L265P) en la banda 2, de la región 2, del brazo corto del cromosoma 3 (3p22.2). Esta mutación está activada en el gen *MYD88*.<sup>15</sup> Otra mutación característica de esta enfermedad que se encuentra en 40 a 50% de los pacientes es la eliminación de parte del cromosoma 6.<sup>13,14,16,17</sup> Uno de los genes asociados con el mismo es el *BLIMP1*, un gen supresor de tumores. Por tanto, la pérdida parcial o completa de este cromosoma puede dar lugar a este tipo de neoplasia.<sup>16</sup>

También existen cambios o defectos importantes en otras células de la médula ósea que pueden causar la proliferación excesiva de células tumorales. Por ejemplo, la interleucina 6 (IL-6) es una proteína formada por células de la médula ósea que tiene como función ayudar a que se multipliquen las células plasmáticas y los linfocitos linfoplasmacíticos. Por tanto, la producción excesiva de IL-6 puede ser un factor de riesgo de aparición de la macroglobulinemia de Waldenström.<sup>13,16,17</sup>

A pesar de que la mayoría de los casos de macroglobulinemia de Waldenström son esporádicos, puede existir cierta predisposición genética. Bianchi y colaboradores, al estudiar familias con al menos dos miembros afectados

por el mismo tipo de linfoma, descubrieron la existencia en los pacientes de mutaciones en 152 genes implicados en la apoptosis o la reparación del ADN.<sup>13</sup>

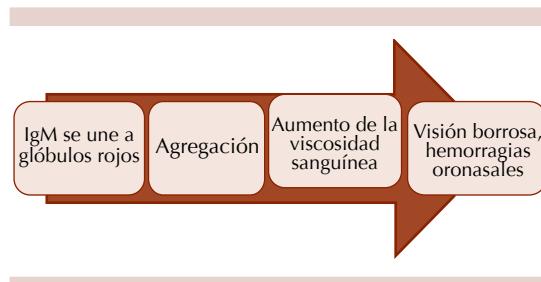
Además, recientemente se concluyó que la eliminación en parte del brazo largo de los cromosomas 1, 3 o 4 es potencialmente responsable de la predisposición genética para padecer macroglobulinemia de Waldenström.<sup>13</sup> Existen otras mutaciones activadas en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en el gen *CXCR4* (presente en 27% de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström) y *ARID1A* (presente en 17% de los enfermos con macroglobulinemia de Waldenström).<sup>16</sup>

### Síntomas

El más común de todos los síntomas es la fatiga, relacionada con la anemia<sup>6,7,9,18</sup> y se debe al desplazamiento de las líneas celulares, entre las que se encuentran los glóbulos rojos por parte de las células tumorales.<sup>19</sup> Otros síntomas son: fiebre, sudoración nocturna, disminución de peso, esplenomegalia, hepatomegalia y neuropatía periférica, síntomas típicos de la mayor parte de las neoplasias.<sup>6,9,18</sup>

Existe una serie de síntomas típicos de la macroglobulinemia de Waldenström, la IgM monoclonal es la causante de la mayor parte de los mismos, como el síndrome de hiperviscosidad.<sup>6</sup> Éste se manifiesta cuando esta inmunoglobulina acumulada en la sangre se une electrostáticamente a los glóbulos rojos produciendo agregación de los mismos, aumentando de esta forma la viscosidad de la sangre y causando problemas circulatorios en todo el organismo (Figura 1).<sup>18</sup>

El síndrome de hiperviscosidad también da lugar a citopenias, linfadenopatías, visión borrosa, hemorragias oronasales, gingivales o del tubo gastrointestinal, vértigo o dolor de cabeza.<sup>6,9,18</sup>



**Figura 1.** Resumen del síndrome de hiperviscosidad.

Puede haber también crioglobulinemia,<sup>20</sup> que se produce cuando la IgM monoclonal en la sangre se vuelve espesa y se gelifica al exponerse a temperaturas frías, lo que da lugar a problemas circulatorios en áreas corporales expuestas directamente al frío, como las yemas de los dedos o las orejas.<sup>20</sup> Puede derivar, incluso, en artralgias, problemas renales o lesiones en la piel, todo a causa de los problemas en la circulación sanguínea.<sup>20</sup>

Otro síntoma característico de la macroglobulinemia de Waldenström es el síndrome de aglutininas frías,<sup>10,18,19</sup> un tipo de anemia hemolítica adquirida debido a la destrucción de los glóbulos rojos por la IgM monoclonal cuando un paciente se encuentra en un ambiente a baja temperatura.<sup>10,18</sup>

### Factores pronóstico

Existe una serie de factores pronóstico de tipo adverso, como:<sup>6,7,18</sup> 1) sexo masculino, 2) edad avanzada del paciente: a mayor edad peor pronóstico, 3) anemia: concentraciones de hemoglobina inferiores a 10-12 g/dL, 4) neutropenia: concentraciones de neutrófilos inferiores a 1,000-1,800/mm<sup>3</sup>, 5) trombocitopenia: concentraciones de plaquetas inferiores a 100,000/mm<sup>3</sup>, 6) crioglobulinemia, 7) elevada infiltración de la médula ósea por células tumorales, 8) hepatomegalia y linfadenopatías, 9) pérdida de peso y 10) duración de la enfermedad mayor a un año.

Según Chen,<sup>6</sup> la supervivencia de pacientes con más de dos de estos factores es mucho menor a la de pacientes con menos de dos.

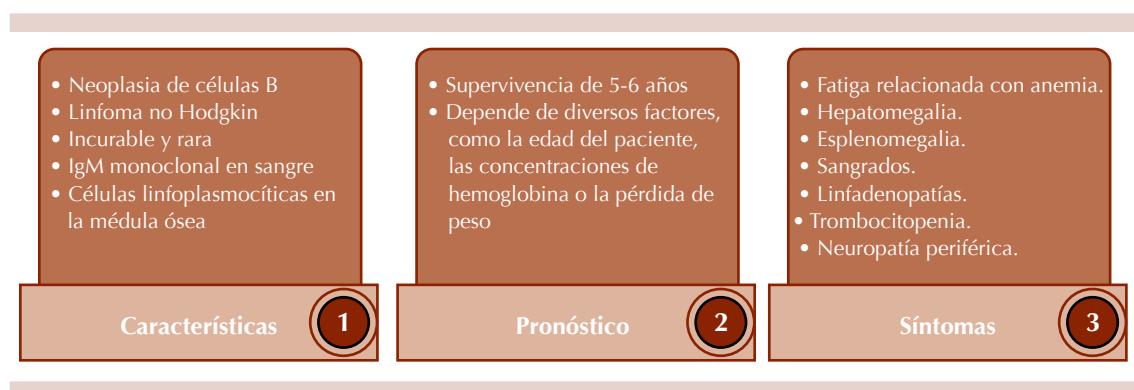
En la Figura 2 se resumen las características básicas de la enfermedad, los factores pronóstico y los síntomas más frecuentes de la misma.

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström es un tipo de linfoma incurable, su tratamiento está dirigido a paliar los síntomas, con la finalidad de conseguir una mejor calidad y esperanza de vida de las personas que la padecen.

### Tratamiento

A pesar de que es una enfermedad incurable y de lento avance, se continúan estudiando diversos tratamientos, entre los que destacan la combinación de quimioterapia con trasplante de células madre, agentes alquilantes, análogos de nucleótidos o anticuerpos monoclonales como rituximab, fludarabina, bortezomib o interferón.<sup>5,6,18</sup> Es posible que casi todos los pacientes sufran recaídas o su enfermedad se vuelva resistente al tratamiento, por lo que los tratamientos de primera línea, dirigidos a paliar los primeros síntomas de la enfermedad, serán desplazados por los de segunda línea a medida que avanza.<sup>21</sup>

La quimioterapia combinada de agentes alquilantes y análogos de nucleótidos es útil en pacientes que necesitan el control rápido de la enfermedad. Los agentes alquilantes atacan al ADN de las células cancerosas, interfiriendo en la reproducción celular. El tratamiento con anticuerpos monoclonales está dirigido a una serie de proteínas específicas anómalas presentes en las neoplasias en la superficie de los linfocitos B, en este caso, por ejemplo, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> o CD22<sup>+</sup>.<sup>6,8</sup> El bortezomib es un fármaco del grupo de los inhibidores del proteasoma, que actúa bloqueando ese complejo enzimático e induciendo



**Figura 2.** Aspectos generales de la macroglobulinemia de Waldenström.

la apoptosis de los linfocitos linfoplasmacíticos de la médula ósea en la macroglobulinemia de Waldenström.<sup>6</sup>

Sin embargo, en casos en los que la enfermedad se vuelve resistente a otros fármacos, la fludarabina se administra como quimioterapia de segunda línea,<sup>5,8</sup> así como el trasplante de células madre, dirigido a pacientes jóvenes con macroglobulinemia de Waldenström avanzada o a pacientes con edades más avanzadas que han sufrido recaídas.<sup>5,7</sup>

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström se convierte en una enfermedad resistente a los tratamientos, los ensayos clínicos y estudios controlados con distribución al azar cobran gran importancia porque tratan de identificar el tratamiento más eficaz para disminuir las tasas de muertes tempranas y aumentar la tasa de supervivencia de los pacientes.

## CONCLUSIONES

La macroglobulinemia de Waldenström, un tipo de linfoma no Hodgkin, es una enfermedad poco frecuente, diagnosticada a tres millones de personas al año, que representa 1 a 2% de los cánceres hematológicos. Se distingue por

la existencia de IgM monoclonal en el plasma sanguíneo y la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocitoides.

A pesar de ser incurable, el tratamiento basado en quimioterapia trata de controlar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

- Ruiz Argüelles GJ. Fundamentos de Hematología. 4<sup>a</sup> ed. Editorial Médica Panamericana, 2009.
- Moraleda JM. Hematología: patología médica. 2<sup>a</sup> ed. Madrid: Luzán, 1996:153-168.
- Ribatti D, Nico B, Ranieri G, Specchia G. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas. *Neoplasia* 2013;15:231-238.
- Campo E, Swerdlow HS, Harris NL, Pileri S, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2009;117:5019-5032.
- Leleu X, Gay J, Roccaro AM, Moreau AS, et al. Update on therapeutic options in Waldenström macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2009;82:1-12.
- Chen CI. Treatment for Waldenström macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004;15:550-558.
- Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096-5103.
- Neparidze N, Dhodapkar MV. Waldenström macroglobulinemia: Recent advances in biology and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:677-681, 687-690.

9. Ghobrial IM. Choice of therapy for patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2013;31:291-293.
10. Ghobrial IM, Witzig TE. Waldenström macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:239-247.
11. Ruiz-Arguelles GJ, Ramirez-Cisneros FJ, Flores-Martinez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström macroglobulinemia is infrequent in Mexican mestizos: experience of a hematological diseases referral center. *Rev Invest Clin* 2000;52:497-499.
12. HL, AA, IG. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:238-240.
13. Bianchi G SA, Kumar S, Rossi G, Ghobrial I, Roccaro A. Candidate genes of Waldenström macroglobulinemia: current evidence and research. *Appl Clin Genet* 2013;6:33-42.
14. IM G. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:586-594.
15. Poulain S RC, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2013;121:4504-4511.
16. Hunter ZR XL, Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 2014;123:1637-1646.
17. Hassler MR SA, Egger G. Combating the epigenome: epigenetic drugs against non-Hodgkin's lymphoma. *Epigenomics* 2013;5:397-415.
18. Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenström macroglobulinemia. The oncologist: Fundamentals of cancer. *Medicina* 2000;5:63-67.
19. Leleu X, Roccaro AM, Moreau AS, Dupire S, et al. Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Lett* 2008.
20. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 1994;83:1452-1459.
21. Health NCIaNlo. Diccionario de cáncer EEUU2012 [citado: 2013 febrero 9]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?CdrID=346513>.