

Desafío diagnóstico: Macroglobulinemia de Waldenström- Mieloma múltiple IgM

Diagnostic Challenge:
Waldenström macroglobulinemia - IgM multiple myeloma

Majeric V, Navarrete D, Patronella V, Quarchioni M.

*Instituto de Investigaciones Hematológicas
"Mariano R. Castex". Academia Nacional de Medicina.*

micaquar@hotmail.com

Fecha de recepción: 01/01/2016
Fecha de aprobación: 29/02/2016



**ATENEO
ANATOMOCLÍNICO**

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 1: 110-114
Enero - Abril 2016

Palabras clave: mieloma múltiple IgM,
Macroglobulinemia de Waldenström,
MGUS IgM.

Keywords: IgM multiple myeloma,
Waldenström macroglobulinemia,
IgM MGUS.

Resumen:

El mieloma múltiple IgM (MM) y la macroglobulinemia de Waldenström (MW) son dos entidades hematológicas que tienen como hallazgo común una gammopatía monoclonal IgM.

Es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial, ya que el enfoque terapéutico y el pronóstico difieren.

La MW es un trastorno de los linfocitos B con diferenciación plasmocítica, cuya terapia de primera línea incluye rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de linfocitos B CD20. En contraste, la inmunoterapia anti-CD20 no posee beneficios en MM.

Presentamos el caso de una paciente de nuestro servicio, el cual nos planteó un desafío diagnóstico.

Abstract:

IgM multiple myeloma (MM) and Waldenström's macroglobulinemia (MW) are two hematological entities whose common finding is IgM monoclonal gammopathy.

It is essential to make an appropriate differential diagnosis, since the therapeutic approach and prognosis differ.

The MW is a B cell disorder with plasma cell differentiation, as first line therapy includes rituximab, a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen of B-lymphocytes. In contrast, the anti-CD20 immunotherapy in MM has no benefits.

We report the case of a patient of our service, which we raised as a diagnostic challenge.

Introducción:

Mieloma múltiple (MM) IgM y macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) son dos entidades hematológicas distintas con el hallazgo común de una gammapatía monoclonal IgM. Distinguir estas dos entidades es fundamental, ya que el enfoque terapéutico y el pronóstico son muy diferentes. En general el curso clínico y el pronóstico de MW tiende a ser más indolente que MM, estas disparidades en el tratamiento y el pronóstico crean la necesidad de un enfoque preciso en el diagnóstico de estos dos procesos. La presencia de gammapatía monoclonal IgM, la proliferación de células plasmáticas en la biopsia de la médula ósea, y los datos clínicos coherente con mieloma, (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas) clásicamente distinguen entre MM IgM y MW. Sin embargo, algunos pacientes pueden no tener todos estos hallazgos, haciendo difícil el diagnóstico. Los recientes avances en citogenética pueden ayudar a establecer las diferencias entre MM IgM y MW sugiriendo que estos hallazgos, en conjunto con las características clínicas, pueden ser útiles en la definición de ambas entidades.

Caso clínico

Mujer de 56 años, con diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado incierto IgM kappa (CM 0.92 g/dL) en 2004.

Luego de dos años de seguimiento, presenta elevación del componente monoclonal y anemia.

Examen físico: sin particularidades.

Laboratorio: Hematíes $2.80 \times 10^{12}/L$, leucocitos $7.3 \times 10^9/L$ (N 47%, L 45%, M 6%, plasmocitos 2%), Hb 8.4 g/dL, Hto 27.4%, VCM 87 Fl, plaquetas $192 \times 10^9/L$, LDH 228 UI/L, creatinina 1 mg/dL, urea 54 mg/dL, Ca⁺ 9,7 mg/dl.

Proteinograma electroforético: Proteínas totales 10.9 g/dL, albúmina 4.3 g/dL, α_1 0.15 g/dL, α_2 0.30 g/dL, β 0.20 g/dL, γ gammaglobulinas 5.72 g/dL.

Componente monoclonal: 5.7 g %. Proteinuria: 297 mg en 24 horas. IF sérica: IgM kappa.

Biopsia de médula ósea: Celularidad del 60%, con 80 % de infiltración por proceso linfoide correspondiente principalmente a plasmocitos maduros, linfocitos con diferenciación plasmocitoide. (**Figuras 1 y 2**). Neoplasia clonal de células plasmáticas con diferenciación B. CD20+, CD138+, IgM+ (**Figuras 3 y 4**)

Citometría de flujo de médula ósea: Se evidencian 15% de plasmocitos clonales en médula ósea, con restricción de cadena liviana kappa intracitoplasmática, que expresan: CD38 ++, CD138 ++, CD20+, con ausencia en la expresión de CD19, CD45, CD56.

Estudio citogenético de médula ósea: 46 XX.

TAC de tórax-abdomen y pelvis: estructuras ganglionares en proyección submandibular bilateral. Resto sin particularidades.

RMN de médula ósea: Incremento de señal tenue y difusa en la medula ósea del raquis cervical, dorsal y lumbosacro, huesos ilíacos y diáfisis proximales de ambos fémures, esternón y diáfisis proximales de ambos húmeros. Estrechamiento adquirido del canal cervical en C5-C6 y C6-C7 por enfermedad discal degenerativa, más evidente en el raquis lumbar en los niveles L4-L5 y L5-S1.

Con diagnóstico de neoplasia linfoplasmocitaria inicia tratamiento, en marzo del 2010, según protocolo R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina, prednisona).

Luego del tercer ciclo presenta intenso dolor en columna dorsal. Se realiza RMN de columna que informa colapso parcial crónico a expensas de fracturas de D7, D8 y D10.

Biopsia de médula ósea (reevaluación diagnóstica): Persiste infiltrado plasmocitario y linfocitario con diferenciación plasmocitoide, Kappa positivo. (**Figuras 5 y 6**). Se observa negativización de CD20, persistiendo CD138 positivo (**Figuras 7 y 8**).

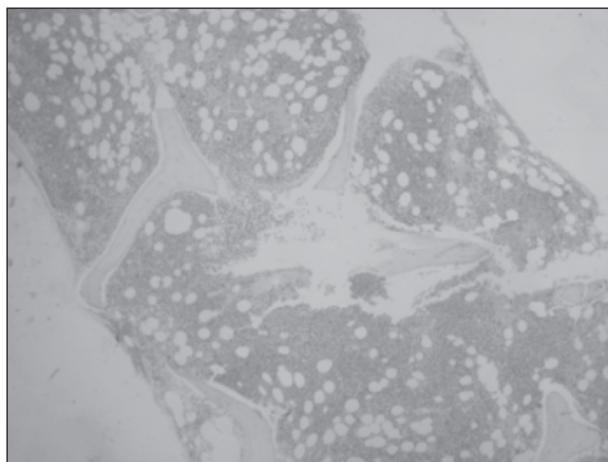
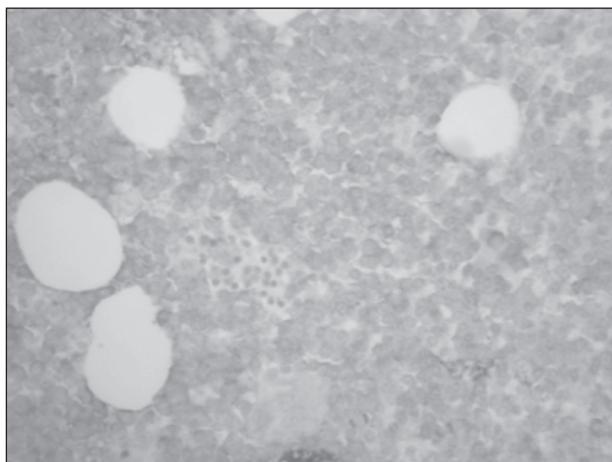
Se reinterpreta el diagnóstico como mieloma múltiple Ig M. Se decide iniciar tratamiento con esquema bortezomib/dexametasona y pamidronato sódico mensual. Por episodios reiterados de epistaxis es evaluada por Servicio de Hemostasia y Trombosis, diagnosticándose enfermedad de Von Willebrand adquirida.

Recibe 6 ciclos de tratamiento logrando muy buena respuesta parcial (CM 0,05 g%, proteinuria fisiológica).

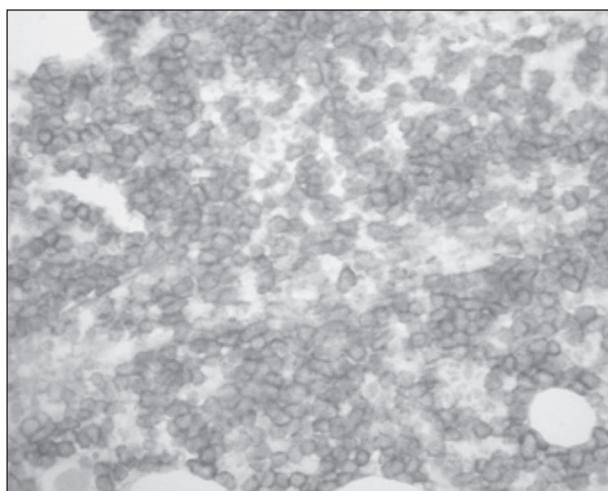
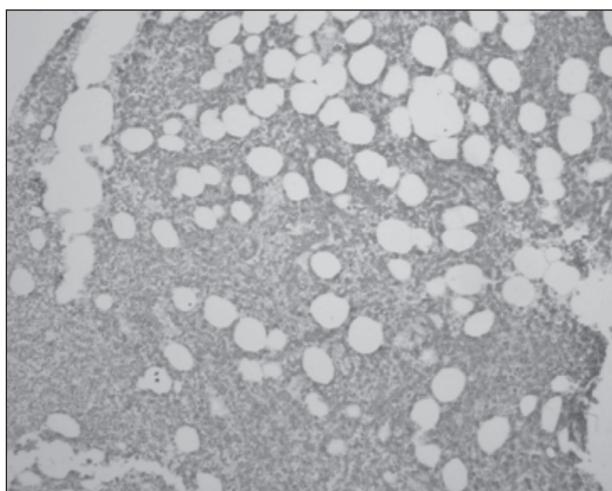
En enero del 2011 se realiza consolidación con trasplante autólogo de médula ósea, alcanzando remisión completa. Continúa mantenimiento con talidomida 100 mg/día y pamidronato mensual.

En junio del 2012 presenta recaída post trasplante (anemia, CM 5.87 g/dL). Inicia tratamiento con lenalidomida, dexametasona, eritropoyetina y pamidronato por seis ciclos, con escasa respuesta.

Se decide iniciar esquema quimioterápico CyBorD, completando un total de 5 ciclos sin respuesta.



Figuras 1 y 2. Se evidencia médula ósea hipercelular para la edad, secundaria a infiltración por proceso linfoide correspondiente principalmente a plasmocitos maduros y linfocitos con diferenciación plasmocitoide, Kappa positivo.



Figuras 3 y 4. Inmunohistoquímica de médula ósea: positividad para CD20 y CD138.

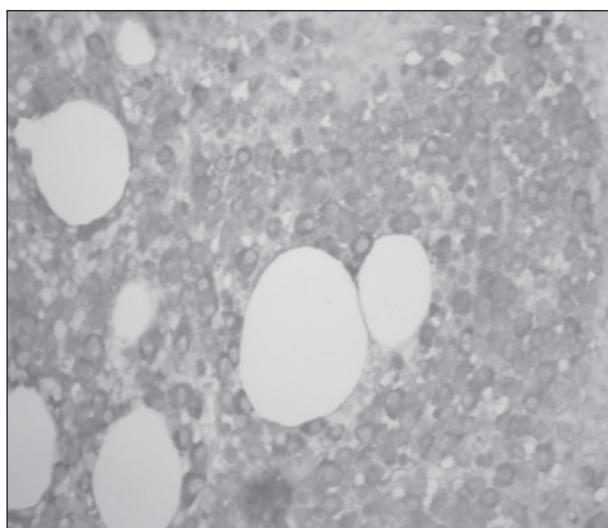
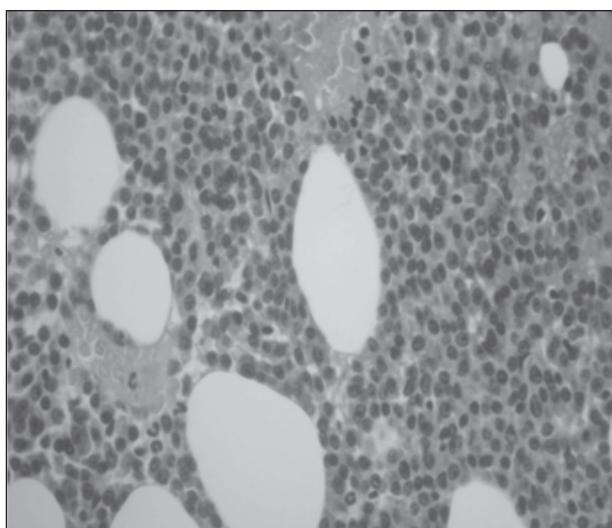


Figura 5 y 6. Persistencia de infiltrado plasmocitario y linfocitario con diferenciación linfoplasmocitoide, Kappa positivo.

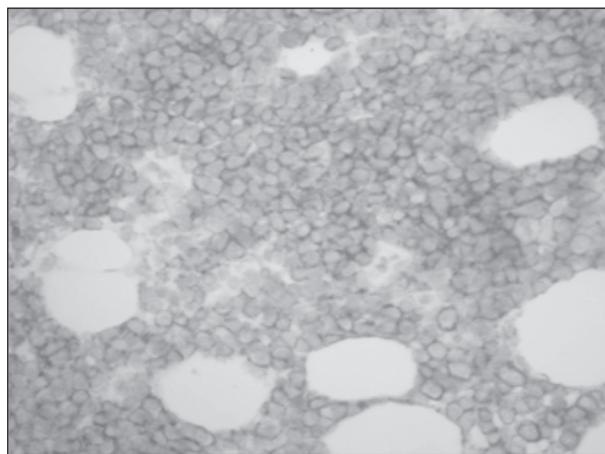
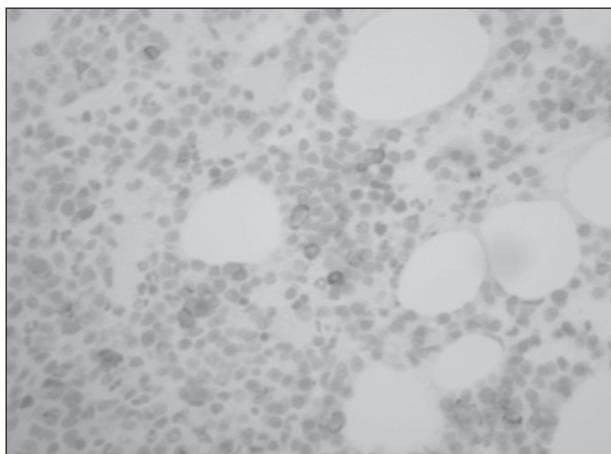


Figura 7 y 8. Persistencia de infiltrado plasmocitario y linfocitario con diferenciación plasmocitoide, CD138 positivo, con negativización del CD20.

Laboratorio: Hb 8.2 g/dL, Hto 25.9%, leucocitos $9.2 \times 10^9/L$ (N 68%, L 19%, M 11%, E 1%, B 1%), plaquetas 84×10^9 , urea 71 mg/dl, creatinina 1.1 mg/dl, uricemia 6.7 mg/dl, calcio iónico + 1.27 mg/dl.

Proteinograma electroforético: Componente monoclonal 8.32 g/dL. Proteinuria 118 mg/24h, Bence Jones positiva.

Biopsia de médula ósea: celularidad hematopoyética del 75%. Dicha celularidad limita infiltración por células plasmáticas del 50% con patrón de distribución intersticial y en parches; morfológicamente dichas células son de tipo plasmático maduro en su mayoría. La inmunomarcación evidencia la presencia de las células plasmáticas las cuales expresan CD138, con expresión de cadenas livianas Kappa, siendo las cadenas livianas Lambda negativas. Conclusión: neoplasia clonal de células plasmáticas.

Estudio citogenético de medula ósea: 45, XX, t(2;20)(p21;q13), -13 [2]/43-44,X,-X, +del(1)(p22), dup(1)(q25q32), del(6)(q13), t(11;14)(q13;q32), -13,-15, del(16)(q11)[cp4]/46 XX [33].

El análisis mostró dos clones: uno portador de la t(2;20)(p21;q13) (5% de las células) y el otro con cariotipo complejo (10% de las células).

Con diagnóstico de mieloma múltiple recaído post trasplante, refractario y en progresión actual, se decide iniciar esquema DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido).

Discusión.

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno de los linfocitos B con diferenciación plasmocítica y producción de una proteína monoclonal

isotipo IgM. Representa sólo el 1-2% de las neoplasias hematológicas.

El principal factor de riesgo para su desarrollo es la preexistencia de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) Ig M.

Los pacientes con MW pueden presentar síntomas relacionados a las características físico-químicas e inmunológicas del componente monoclonal Ig M (síndrome de hiperviscosidad, crioglobulinemia, alteraciones de la coagulación, neuropatía, anemia hemolítica) y/o a la infiltración tumoral (citopenias, hepato-esplenomegalia y adenopatías).

Para establecer el diagnóstico de MW, es necesario demostrar la presencia de la proteína monoclonal isotipo IgM, asociada a la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocíticas.

Las células expresan típicamente CD19, CD20, CD22, CD79a y CD138 ya sea por inmunohistoquímica o citometría de flujo.

La anomalía citogenética más frecuente identificada por FISH es la del (6q) que se encuentra hasta en un 55 % de los pacientes con MW.

El MM Ig M representa el 1% de los mielomas. El diagnóstico se basa en la presencia de proteína monoclonal en suero u orina, células plasmáticas monoclonales > 10% en biopsia de medula ósea o biopsia de plasmocitoma y disfunción orgánica (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis severa).

El inmunofenotipo es IgS-, IgC+, CD38+, CD138+, CD19-, CD56+, a diferencia de la célula normal que expresa fenotipo CD19+, CD56-, pudiendo haber expresión variable de otros antígenos de línea B o de otras líneas hematopoyéticas.

El estudio citogenético de médula ósea proporciona información pronóstica. Se debe realizar FISH que incluya del(17)(p13), t(4;14) y t(14;16), t(14;20), t(11;14), t(6;14), pudiéndose expandir el panel a la detección de otras anomalías como la amplificación de 1q y delección de 1p, por su pronóstico adverso.

En el caso expuesto, la paciente presentó anemia normocítica normocrómica, componente monoclonal IgM kappa, con infiltración en médula ósea de plasmocitos maduros y linfocitos con diferenciación plasmocitoide. Se inicia tratamiento según esquema dirigido a Macroglobulinemia de Waldenström por la presencia de linfocitos con diferenciación plasmocitoide CD20+.

Al presentar posteriormente fractura patológica en columna vertebral se rota esquema a bortezomib, dexametasona y pamidronato reinterpretando el diagnóstico como mieloma múltiple IgM.

Actualmente la paciente presenta progresión de su enfermedad, con un estudio citogenético complejo, que incluye alteraciones en el cromosoma 1, vinculado con evolución desfavorable, y con pobre respuesta a los tratamientos quimioterápicos disponibles.

Nuevas estrategias para diferenciar estas entidades se encuentran en investigación.

Se han realizado estudios para definir el posible papel de anomalías genéticas en la patogénesis de MW. La anomalía citogenética más frecuentemente identificada por análisis FISH fue la delección del brazo largo del cromosoma 6, hallada hasta en un 55% de los pacientes con WM en varios estudios sobre bases genéticas.

Hallazgos recientes de mutaciones en MYD88 L265P (mutación en el codón 265 en el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88) presente en el 90% de los casos de WM, podrían complementar el diagnóstico diferencial con MM en casos pocos claros así como también con otros linfomas indolentes.

Detección de MYD88 L265P puede ayudar a establecer un diagnóstico de WM / LPL en pacientes con histológico compatible y citometría de flujo hallazgos.

Agradecimientos: Imágenes, gentileza de la Dra. Marina Narbaitz, Dra. Andrea Rrodriguez, Dra. Bárbara Giraudo

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía.

1. Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 586–594.
2. Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013; 27: 762–772.
3. Schuster SR, Sundararajan VR, Dispenzieri A y col. IgM multiple myeloma: Disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenström's macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 2010; 85:853–855
4. John Wiley & Sons Ltd. Improved accuracy of discrimination between IgM Multiple Myeloma and Waldenström Macroglobulinaemia by testing for MYD88 L265P mutations. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 884–904
5. Steven P. Treon, MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367:826-33.
6. Giovanni Carulli. Simultaneous Presentation of Waldenström Macroglobulinemia and Multiple Myeloma: Multidisciplinary Diagnosis, Treatment and 30-Month Follow-up. *J Clin Exp Hematop* Vol.53, No.1, June 2013
7. Owen RG, Treon SP. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2):110-5.
8. C Jiménez. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Blood.* 2013 Mar 14; 121(11):2051-8
9. Xu L MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood.* 2013 Jun 27; 121(26):5259
10. King RL IgM multiple myeloma: pathologic evaluation of a rare entity. *Am J Clin Pathol.* 2013 Oct; 140(4):519-24