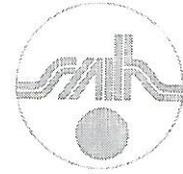


Enfermedad de Waldenström

Rafael Fonseca MD.



Mayo Clinic Arizona

HEMATOLOGIA, Vol. 10 N° 2: 63-64
Mayo-Agosto, 2006

La enfermedad de Waldenström (EW) se clasifica patológicamente como un linfoma de tipo linfoplasmacítico, pero que clínicamente se asocia a la presencia de proteínas monoclonales en el suero de la tipo IgM¹. La EW es un trastorno de tipo indolente que es relativamente raro y afecta a personas en la séptima y octava década de la vida primordialmente². Hoy en día no se considera curable, pero existen varias alternativas para su tratamiento.

Es importante hacer la distinción entre la EW y la gamapatía monoclonal de significado incierto (por sus siglas en el inglés MGUS) tipo IgM. Una reunión de consenso determinó que la concentración de la proteína monoclonal en el suero no podría ser usada para diferenciar entre la EW y la MGUS tipo IgM³. Esta clasificación deseaba que pacientes con proteínas monoclonales en el suero de baja concentración, pero que tuviesen un infiltrado linfoide de la médula ósea no fueran clasificados como MGUS tipo IgM sino como EW. Sin embargo esto ha creado confusión ya que algunos pacientes a los que clásicamente se les hubiera clasificado como MGUS han recibido el diagnóstico de EW. En nuestra práctica clínica aun usamos el diagnóstico de IgM-MGUS, para reconocer al grupo de pacientes con enfermedad mínima y con muy baja probabilidad de complicaciones en el futuro cercano. La probabilidad de transformación del IgM MGUS a EW es mas alta que la transformación del MGUS no-IgM (tal como el IgG o el IgA), según los estudios de población realizados por el Dr. Robert Kyle, en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota.

La enfermedad no tiene causa bien identificada, pero se asume que existen cambios genéticos que predisponen a su desarrollo⁴. Aunque, la gran mayoría de los pacientes no cuentan con una historia familiar de la enfermedad, existen varios reportes de familias

en las que varios miembros son afectados por la enfermedad. Esto ha sugerido que cambios genéticos muy discretos son capaces de generar el desarrollo clonal de las células que forman la EW. Nuestro equipo de laboratorio estaba muy interesado en determinar los cambios genéticos adquiridos por las células. Originalmente teníamos la hipótesis de que translocaciones de el cromosoma 14 (en la región del gene de la cadena pesada de la inmunoglobulina) serían un factor fisiopatológico. En particular algunos reportes habían sugerido que translocaciones que involucraban al gene PAX⁵ podrían ser causantes. Todo una serie de estudios demostró que las translocaciones nunca estaban presentes y mas aun no había evidencia de inestabilidad genómica (no había aneuploidia)⁴. Nuestro grupo identificó cambios en el cromosoma 6, principalmente delaciones del brazo largo y frecuentemente involucrando las bandas q21 a q23, eran el único hallazgo común, y presente en un 50% de los pacientes.

Como se mencionó anteriormente la enfermedad es de carácter indolente. Los estudios clásicos reportaban una vida media de alrededor de 6 años. Sin embargo estos estudios no tomaban en consideración que los pacientes con EW son generalmente de edad avanzada, y tiene muchas otras causas de muerte (lo que los estadistas llaman causas de muerte en competencia). Nuestro equipo estuvo interesado en conocer la sobrevivencia de los pacientes, específica a la enfermedad⁵. En este estudio los pacientes que de causa no relacionada a la EW eran censurados en el análisis. Mediante esta estrategia se logro dictaminar que la sobrevivencia media es de 11 años asumiendo no hay otras causas de muerte. La importancia de este estudio es que pone en claro la importancia de evitar toxicidad excesiva, principalmente al inicio del manejo del paciente en necesidad de tratamiento.

La terapéutica de la EW ha sido revolucionada con la llegada del rituximab⁶. Todos los pacientes con EW expresan el marcador CD20 en la superficie celular y en consecuencia son candidatos a tratamiento con rituximab. El uso y las limitaciones son mucho mejor entendidas hoy en día. En particular sabemos que su uso se asocia con respuestas en la gran mayoría de los pacientes, cuando hay suficiente seguimiento. Las respuestas pueden ser observadas aun un año después de la administración. Existe un fenómeno que se ha descrito y que tiene que ser considerado por el médico tratante; la exacerbación de la enfermedad en el periodo inmediato a la administración. En hasta el 50% de los pacientes existe la posibilidad de aumento de la concentración de la proteína monoclonal. Las razones de este aumento no son bien conocidas y pueden incluir tanto como la destrucción celular, como la liberación de mayor cantidad de proteína por señales celulares. De cualquier forma es importante recordar esto ya que en si puede aparecer progresión de la enfermedad, y no es necesario considerar en cambiar la línea de terapia. Mas aun algunos pacientes con niveles elevados de la IgM esta elevación puede llevar al síndrome de hiperviscosidad (ver foto anexa de la retina con hemorragias). En algunos casos se ve la indicada. El rituximab es bien tolerado, y en la opinión de este autor debe de considerarse el tratamiento de elección como primera línea. Su uso se asocia a toxicidad mínima inmediata (las reacciones de infusión) y casos poco comunes de inmunosupresión tardía (como con reactivación de infecciones virales latentes). Las excepciones a esta recomendación generalmente incluyen a los pacientes de edad muy avanzada, faltos de recursos o con función cardiopulmonar muy comprometida (que pudiesen tener complicaciones mas serias en el caso de una reacción).

Otras terapias también existen incluyendo a los análogos de el nucleótido purina (fludarabina y 2-CDA)⁷ y los agentes alquilantes (como el clorambucilo)⁶. Estas han demostrado su utilidad en el tratamiento de la EW, pero en nuestra institución toman un papel en la segunda línea dado la inmunosupresión de los primeros, y el riesgo de mielodisplasia de los segundos (con la excepción mencionada anteriormente). La combinación de esto agentes con el rituximab ha sido usada en varios ensayos clínicos, pero la diferencia a largo plazo no es reportada, aun cuan-

do a corto plazo la tasa de respuesta es mayor. Va a ser de interés el seguir el desarrollo de más combinaciones con en el caso de la LLC (FCR) o bien la introducción de nuevos agentes como los anticuerpos contra.

Otras opciones terapéuticas incluyen el use de la talidomida y el bortezomib⁸. En especial el bortezomib parece resultar en un control de la enfermedad en mas de la mitad de los pacientes tratados. esto ha llevado a varios ensayos clínicos que confirman la utilidad de bortezomib en la EW y a estudios futuros de su uso en combinación. La talidomida ha sido reportada como de baja eficacia en el manejo de la EW. Sin embargo los estudios iniciales se enfocaron en la determinación de respuesta a corto plazo (por ejemplo 4 meses) y así fallaban en captar la actividad del medicamento. Anecdóticamente existen muchos casos en que el uso a largo plazo de talidomida (generalmente en combinación con un corticosteroide) resulta en mejorías de citopenias.

REFERENCIAS

1. Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Oncologist* 2000; 5: 63-67.
2. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: a review of therapy. *Am J Hematol* 2005; 79: 147-157.
3. 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: 110-115.
4. Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002;100:2996-3001.
5. Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006; 133: 158-164.
6. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2006;107: 3442-3446.
7. Dimopoulos MA, Weber DM, Kantarjian H, Keating M, Alexanian R. Chlorodeoxyadenosine therapy of patients with waldenström macroglobulinemia. Previously treated with fludarabine. *Ann Oncol* 1994; 5: 288-289.
8. Dimopoulos MA, Tsatalas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with single-agent thalidomide or with the combination of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30: 265-269.