

## MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA TERAPIA DIRIGIDA.

**AUTORES:** IVANA ATENCIO BERRUETA, GÉNESIS MARTÍNEZ PADRÓN.

ESCUELA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD.  
UNIVERSIDAD ANÁHUAC QUERÉTARO.

### RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia linfoide de baja incidencia, caracterizada por la producción monoclonal de inmunoglobulina M (IgM) y la infiltración medular por células B maduras con fenotipo linfoplasmocítico. Aunque representa solo el 1–2% de las enfermedades hematológicas malignas, su comportamiento clínico es altamente variable, lo que dificulta el diagnóstico oportuno y la toma de decisiones terapéuticas. En la última década, el descubrimiento de mutaciones fundadoras como MYD88<sup>L265P</sup> y alteraciones en CXCR4 ha transformado el abordaje de la enfermedad, permitiendo una estratificación molecular y la implementación de terapias dirigidas. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi), como ibrutinib y zanubrutinib, han demostrado altas tasas de respuesta, especialmente este último por su eficacia y perfil de seguridad. A su vez, el desarrollo de fármacos emergentes como pirtobrutinib y degradadores de BTK (PROTACs) ofrece nuevas alternativas para pacientes con resistencia o recaídas. Esta revisión sintetiza los avances recientes en fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la MW, integrando también datos poco conocidos que permiten comprender la enfermedad desde una perspectiva más profunda y actualizada.

### INTRODUCCIÓN

¿Qué tienen en común una hiperviscosidad inexplicable, una neuropatía periférica progresiva y un pico monoclonal en IgM? La respuesta puede estar en una enfermedad poco conocida pero clínicamente desafiante: la macroglobulinemia de Waldenström (MW).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la MW como una neoplasia de células B maduras caracterizada por la infiltración de médula ósea por células linfoplasmocíticas y la presencia de una paraproteína monoclonal tipo IgM en suero (1). Aunque representa solo el 1–2 % de las enfermedades hematológicas malignas, su presentación clínica es heterogénea e insidiosa (2).

La MW puede cursar de forma indolente o agresiva, dependiendo de la carga tumoral, las características genéticas y la respuesta inmunológica del paciente. Hasta el 25 % de los casos se diagnostican incidentalmente en etapas asintomáticas. La diversidad fenotípica obliga a un enfoque diagnóstico y terapéutico individualizado, apoyado en biomarcadores moleculares como MYD88 y CXCR4, que han demostrado tener valor pronóstico y terapéutico (2,3).

## DESARROLLO

### Fisiopatología y genética

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia maligna de bajo grado que se origina por la expansión clonal de linfocitos B en etapas intermedias de maduración, con fenotipo linfoplasmocítico. Estas células se acumulan principalmente en la médula ósea, desplazando a las líneas hematopoyéticas normales y provocando anemia, trombocitopenia y otros signos de insuficiencia medular. A la vez, infiltran tejidos linfáticos como bazo y ganglios, y producen en exceso inmunoglobulina M (IgM), una macroglobulina que se libera al torrente sanguíneo.

El aumento progresivo de IgM en plasma genera una hiperviscosidad sérica, que interfiere con el flujo sanguíneo normal y puede causar alteraciones visuales, sangrados, cefalea, acúfenos, neuropatía periférica e incluso eventos trombóticos. Esta secreción aberrante de IgM no es aleatoria, sino el resultado de la activación constitutiva de vías intracelulares que promueven la supervivencia y proliferación de las células B tumorales.

En este contexto, la mutación MYD88<sup>L265P</sup>, presente en el 90–95% de los casos, desempeña un rol central. Esta mutación activa de forma persistente la vía de señalización HCK/BTK/NFKB. HCK (hematopoietic cell kinase), una tirosina quinasa de la familia Src, participa en funciones clave como la adhesión, migración y proliferación de células hematopoyéticas. En la MW, MYD88 recluta y activa HCK, lo que a su vez impulsa la activación de BTK (Bruton Tyrosine Kinase), una enzima esencial en la señalización del receptor de células B (BCR).

Esta cascada culmina en la activación de NFKB, un factor de transcripción que regula genes de supervivencia, crecimiento clonal y producción de IgM. Así, la hipersecreción de IgM y la expansión tumoral están directamente ligadas a esta vía anómala, que se ha convertido en un blanco terapéutico crucial (4).

Por otro lado, la mutación en CXCR4, presente en 30–40% de los pacientes, promueve una señalización quimiotáctica aberrante que favorece la retención de células tumorales en la médula ósea. Este patrón recuerda al síndrome WHIM (acrónimo de warts, hypogammaglobulinemia, infections y myelokathexis), aunque en el contexto de MW no siempre se manifiestan signos cutáneos evidentes como verrugas (4).

Además de MYD88 y CXCR4, estudios genómicos recientes han identificado múltiples alteraciones somáticas recurrentes en MW. Entre ellas destacan mutaciones en genes como ARID1A, CD79B, KMT2D, TP53, TBL1XR1 y NFKB1, que afectan procesos como la regulación epigenética, señalización del BCR y vías apoptóticas. Estas mutaciones coexisten en distintos subclones tumorales y pueden modular la agresividad de la enfermedad, la respuesta a terapias dirigidas y el riesgo de transformación a linfoma difuso de células B grandes (3).

Finalmente, alteraciones como deleciones en 6q, ganancias en 6p, y otras mutaciones mencionadas, se han vinculado a mayor agresividad clínica y resistencia terapéutica. Este perfil molecular, cada vez mejor caracterizado, permite una estratificación más precisa y la adaptación del tratamiento a las particularidades de cada paciente (2,3).

## DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN

El diagnóstico se basa en la detección de una proteína monoclonal tipo IgM mediante electroforesis de proteínas séricas, inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas, junto con la evidencia histológica de infiltración medular por células linfoplasmocíticas ( $\geq 10\%$ ). Esta debe confirmarse mediante inmunohistoquímica y/o citometría de flujo, mostrando típicamente expresión de CD19, CD20, CD22 e IgM superficial positiva, y negatividad para CD5, CD10 y CD23 (aunque hasta 10–20% de los casos pueden expresar estos marcadores de forma atípica) (3).

Además, se recomienda evaluar la mutación MYD88<sup>L265P</sup> mediante PCR alelo-específica en médula ósea, ya que está presente en más del 90% de los casos (2) y puede ayudar a distinguir la MW de otras entidades como el linfoma de zona marginal o el mieloma IgM.

En este sentido, la identificación molecular de mutaciones en MYD88 y CXCR4 está adquiriendo un papel cada vez más relevante dentro del diagnóstico integral. Un estudio reciente con más de 400 muestras de médula ósea de pacientes con MW demostró que la prueba combinada para MYD88<sup>L265P</sup> y CXCR4 mediante PCR digital alcanzó una sensibilidad del 95.6% y una especificidad del 100%, reforzando su valor para diferenciar MW de otras gammapatías monoclonales o linfomas indolentes de células B (5).

Además, la cuantificación de la carga alélica de MYD88 y la caracterización del tipo de mutación en CXCR4 podrían ofrecer valor pronóstico adicional, complementando los hallazgos clínicos y morfológicos en etapas tempranas.

De hecho, bajo tratamiento con inhibidores de BTK, la presencia y tipo de mutaciones en MYD88 y CXCR4 ha demostrado tener mayor valor pronóstico que la estadificación clínica tradicional mediante el IPSSWM (5).

El abordaje diagnóstico debe incluir hemograma completo, panel metabólico, pruebas de función hepática y renal, y estudios de imágenes (TAC o PET-CT) para evaluar adenopatías, esplenomegalia o enfermedad extramedular. En casos con neuropatía periférica, se sugiere valorar anticuerpos anti-MAG o antígenos gangliósidos, así como estudios neurofisiológicos y consulta neurológica (3).

Para estratificar el riesgo y decidir el momento de iniciar tratamiento, se utiliza el IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia), que considera edad, hemoglobina,  $\beta_2$ -microglobulina, IgM sérica, albúmina y LDH (3). No obstante, el uso del IPSSWM como herramienta para decisiones terapéuticas debe hacerse con cautela, ya que su valor predictivo en ese contexto aún se está evaluando.

En pacientes asintomáticos, el tratamiento puede diferirse y se recomienda vigilancia activa. Para ello, se utilizan escalas de riesgo basadas en el porcentaje de infiltración medular, niveles de IgM,  $\beta_2$ -microglobulina y albúmina. Esta clasificación permite estratificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto de progresión, con tiempos medianos de avance hacia enfermedad sintomática de 9.2, 4.8 y 1.8 años, respectivamente. El seguimiento debe ajustarse según el riesgo, con controles cada 12, 6 o 3 meses (3).

Finalmente, en pacientes con síntomas relacionados con hiperviscosidad, crioglobulinemia, anemia, neuropatía, linfadenopatías o síndrome de aglutininas frías, el inicio del tratamiento debe ser inmediato para prevenir complicaciones graves. Es importante señalar que un nivel elevado de IgM por sí solo no es indicación absoluta de tratamiento, salvo que se asocie a manifestaciones clínicas.

### TRATAMIENTOS ACTUALES Y EMERGENTES

La llegada de los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) ha transformado el manejo de la macroglobulinemia de Waldenström. Ibrutinib, el primer BTKi aprobado, mostró tasas de respuesta global superiores al 90%; este parámetro incluye tanto respuestas completas como parciales, y refleja la proporción total de pacientes que muestran mejoría clínica con el tratamiento. Sin embargo, ibrutinib se asocia con toxicidades frecuentes como fibrilación auricular (~11%) e hipertensión (7).

Zanubrutinib, una molécula de segunda generación con mayor selectividad por BTK, ha demostrado tasas más altas de respuestas profundas, entendidas como una reducción casi completa o total de la carga tumoral, con un 36.3% de los pacientes alcanzando este nivel, frente al 25.3% observado con ibrutinib, así como una menor toxicidad cardiovascular, menos interrupciones del tratamiento y mejor tolerancia en adultos mayores o con comorbilidades (8). La finalización del estudio ASPEN confirmó estas ventajas, sin diferencias significativas en tasas de respuesta global, pero con una mejor calidad de vida y menos eventos adversos serios (9).

En pacientes con mutación en CXCR4, zanubrutinib ha mostrado también un mejor perfil de respuesta que ibrutinib, aunque la presencia de mutaciones sigue asociándose a menor profundidad y velocidad de respuesta. Además, el tipo específico de mutación CXCR4 impacta directamente la duración de respuesta y la sobrevida libre de progresión, subrayando la necesidad de caracterización molecular precisa (6).

A medida que se desarrollan nuevas generaciones de BTKi, destaca pirtobrutinib, un inhibidor no covalente que retiene actividad en presencia de mutaciones de resistencia como BTK<sup>C481S</sup>, y ha demostrado eficacia clínica en pacientes con linfomas refractarios a BTKi previos (10). Otro avance es BGB-16673, un degradador de BTK tipo PROTAC, que ha mostrado en estudios preliminares actividad en pacientes con MW refractaria y otras neoplasias B resistentes a múltiples líneas de tratamiento, incluyendo aquellos con mutaciones en BTK o PLCγ2 (11).

En pacientes con genotipos menos sensibles a BTKi, como MYD88 o CXCR4, se sigue utilizando la combinación bendamustina + rituximab (BR), con respuestas rápidas y sostenidas, aunque con mayor toxicidad hematológica. También existen esquemas basados en bortezomib, aunque limitados por el riesgo de neuropatía (3).

Finalmente, la plasmaféresis continúa siendo una herramienta esencial en el manejo de la hiperviscosidad, como medida inicial antes del tratamiento oncológico definitivo (3).

## DISCUSIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) se ha consolidado como un ejemplo de medicina de precisión aplicada a la hematología, donde la integración de biomarcadores genéticos ha transformado el diagnóstico y las decisiones terapéuticas. Sin embargo, uno de los principales retos actuales es la falta de ensayos clínicos fase III comparativos entre inhibidores de BTK y quimioterapia, lo cual limita la estandarización de algoritmos terapéuticos. Esta carencia es especialmente relevante en pacientes con mutaciones menos sensibles a BTKi, en quienes persisten dudas sobre la mejor estrategia inicial, a lo que se suma que muchos estudios no estratifican adecuadamente por perfil molecular, dificultando la interpretación clínica de sus resultados.

Otro aspecto crítico es el impacto de los tratamientos en la calidad de vida a largo plazo. Los BTKi, aunque eficaces y bien tolerados, requieren administración indefinida, lo que plantea desafíos en términos de adherencia, toxicidad acumulada y sostenibilidad económica, particularmente en sistemas de salud con recursos limitados. Esto subraya la necesidad de generar estrategias terapéuticas que no solo mejoren la eficacia clínica, sino que también contemplen la equidad en el acceso y la viabilidad en el tiempo.

En cuanto al futuro, la incorporación de nuevas plataformas terapéuticas como los PROTACs, las combinaciones con inmunoterapia y el desarrollo de agentes dirigidos contra CXCR4 ofrecen un panorama prometedor.

## CONCLUSIONES

La macroglobulinemia de Waldenström, aunque rara, es una entidad clínica de gran relevancia por su presentación variable y su creciente complejidad genética. La identificación de mutaciones como MYD88 y CXCR4 ha permitido personalizar el tratamiento, optimizando la relación beneficio-riesgo del tratamiento.

Los avances recientes con BTKi de nueva generación, modelos no covalentes y degradadores de proteínas (PROTACs) permiten vislumbrar un futuro terapéutico más preciso y efectivo. No obstante, persisten desafíos en cuanto al acceso a terapias, estratificación genética oportuna y evidencia sólida que guíe decisiones en primera línea.

Integrar estos hallazgos a la práctica clínica diaria requiere no solo de innovación terapéutica, sino también de políticas que garanticen acceso equitativo y formación continua del personal médico. Con ello, la MW podría convertirse en un ejemplo de cómo una enfermedad compleja puede enfrentarse con medicina de precisión.

## REFERENCIAS

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th ed. IARC; 2022.
2. Gertz, M.A. (2025), Waldenström Macroglobulinemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am J Hematol*, 100: 1061-1073. <https://doi.org/10.1002/ajh.27666>
3. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD Jr, Baljevic M, Baz R, Campagnaro E, Castillo JJ, Costello C, D'Angelo C, Derman B, Devarakonda S, Elsedawy N, Garfall A, Godby K, Hillengass J, Holmberg L, Htut M, Huff CA, Hultcrantz M, Kang Y, Larson S, Lee H, Liedtke M, Martin T, Omel J, Robinson T, Rosenberg A, Sborov D, Schroeder MA, Sherbenou D, Suvannasankha A, Valent J, Varshavsky-Yanovsky AN, Snedeker J, Kumar R. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Jan;22(1D):e240001. doi: [10.6004/jnccn.2024.0001](https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0001). PMID: [38244272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38244272/).
4. Treon SP, Xu L, Guerrero ML, Jimenez C, Hunter ZR, Liu X, Demos M, Gustine J, Chan G, Munshi M, Tsakmaklis N, Chen JG, Kofides A, Sklavonitis-Pistofidis R, Bustoros M, Keezer A, Meid K, Patterson CJ, Sacco A, Roccaro A, Branagan AR, Yang G, Ghobrial IM, Castillo JJ. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1198-1208. doi: [10.1200/JCO.19.02314](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02314).
5. Yan Y, Yu Y, Xiong W, Wang J, Yao Y, Jia Y, Huang Y, Li Y, Wang T, Lyu R, Sun H, Wang H, Wang Q, Liu W, An G, Sui W, Xu Y, Huang W, Yu Z, Zou D, Hao M, Xiao Z, Wang J, Qiu L, Yi S. Determination of MYD88 and CXCR4 Mutations for Clinical Detection and Their Significance in Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2024 Dec 2;30(23):5483-5493. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-23-3939](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3939).
6. Castillo, J.J., Xu, L., Gustine, J.N., Keezer, A., Meid, K., Dubeau, T.E., Liu, X., Demos, M.G., Kofides, A., Tsakmaklis, N., Chen, J.G., Munshi, M., Guerrero, M.L., Chan, G.G., Patterson, C.J., Yang, G., Hunter, Z.R. and Treon, S.P. (2019), CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*, 187: 356-363. <https://doi.org/10.1111/bjh.16088>
7. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Sanz RG, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyz J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous JV, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trneny M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Ro S, Cohen A, Huang J, Dimopoulos M. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: [10.1182/blood.2020006844](https://doi.org/10.1182/blood.2020006844).

8. Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Garcia-Sanz R, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyz J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous J, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trnéný M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Treon SP, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Allewelt H, Patel S, Cohen A, Tam CS. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 20;41(33):5099-5106. doi: [10.1200/JCO.22.02830](https://doi.org/10.1200/JCO.22.02830).

9. Thompson PA, Tam CS. Pirtobrutinib: a new hope for patients with BTK inhibitor-refractory lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2023 Jun 29;141(26):3137-3142. doi: [10.1182/blood.2023020240](https://doi.org/10.1182/blood.2023020240).

10. John F. Seymour, Chan Yoon Cheah, Ricardo Parrondo, Meghan C. Thompson, Don A. Stevens, Masa Lasica, Michael L. Wang, Abhijeet Kumar, Judith Trotman, Maan Alwan, Wei Ding, Kunthel By, Bilal Tariq, Xiangmei Chen, Shannon Fabre, Jason Paik, Amit Agarwal, Constantine S. Tam; First Results from a Phase 1, First-in-Human Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Degradator Bgb-16673 in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Malignancies (BGB-16673-101). *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 4401. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-180109>

11. Buske, C., Jurczak, W., Salem, JE. et al. Managing Waldenström's macroglobulinemia with BTK inhibitors. *Leukemia* 37, 35–46 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01732-9>.