



# Macroglobulinemia de Waldenström e os desafios de um paciente cardíaco



## Ficha do paciente:

<b>Identificação:</b>	D.M.J
<b>Sexo:</b>	Masculino
<b>Idade:</b>	71 anos
<b>Neoplasia:</b>	Macroglobulinemia de Waldenström



## Apresentação:

Paciente com 71 anos, sexo masculino, queixando-se de cansaço e fraqueza há cerca de seis meses. Negava quaisquer outros sinais e sintomas. História prévia de infarto agudo do miocárdio com colocação de dois stents há dois anos, isquemia mesentérica, tendo sido submetido à colectomia há um ano, episódios de sinusite de repetição e infecção recente por herpes-zóster em membro superior direito, tratada com aciclovir. Exames laboratoriais evidenciaram anemia com nível de hemoglobina de 9,5 g/dL e presença de pico monoclonal com 5,8 g/dL às custas de aumento de IgM (6.780 mg/dL). A biópsia de medula óssea foi compatível com macroglobulinemia de Waldenström.

Foi iniciado tratamento com ciclofosfamida e prednisona, com leve melhora clínica e laboratorial. Quando atingido nível de IgM abaixo de 4.000 mg/dL, fez uso de rituximabe semanal na dose de 375 mg/m<sup>2</sup> por quatro semanas, com término em 26/5/16. Entretanto, logo após evoluiu com piora da anemia e aumento dos níveis de IgM. O paciente iniciou uso de clorambucil na dose de 8 mg ao dia por sete dias com prednisona na dose de 60 mg por sete dias a cada seis semanas. Porém, devido à piora laboratorial com níveis de IgM acima de 6.000 g/dL, foi então internado para realização de plasmaférese no total de cinco sessões, do dia 8/6 ao dia 15/6/16.

Devido à progressão da doença, foi decidido iniciar tratamento com ibrutinibe (Imbruvica®) na dose de 420 mg ao dia, em 19/9/16. Solicitou-se avaliação do cardiologista devido à possibilidade de cardiotoxicidade.

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) foi descrita pelo médico sueco Jan Gosta Waldenström, em 1944, ao relatar dois casos de pacientes com epistaxe, VHS elevado e pico monoclonal em IgM.

As manifestações clínico-patológicas da MW são causadas por infiltração tecidual por células neoplásicas e, mais importante, pelas propriedades físico-químicas e imunológicas das IgM monoclonais. Em geral, não há relação direta entre os níveis de IgM e o acometimento da medula óssea nos pacientes com MW, podendo ocorrer níveis muito elevados de IgM com baixa infiltração medular e níveis muito baixos de IgM com 100% de infiltração por linfócitos e células linfoplasmocíticas na medula óssea.

A anemia, por sua vez, é o achado mais comum em pacientes com MW sintomática, como descrito no caso apresentado. Já as manifestações mediadas pelos efeitos da IgM incluem síndrome de hiperviscosidade (epistaxe, visão turva), neuropatia relacionada com IgM, crioglobulinemia e anemia hemolítica por aglutinina



Divulgação

**Juliane Musacchio**

\* Coordenadora de hematologia do Grupo Oncologia D'Or e responsável pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Centro de Oncologia Quinta D'Or

julianemusacchio@hotmail.com

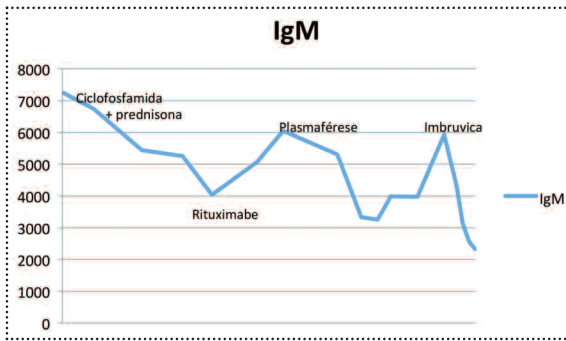


Figura 1. Níveis de IgM (mg/dL) durante os diferentes tipos de tratamento

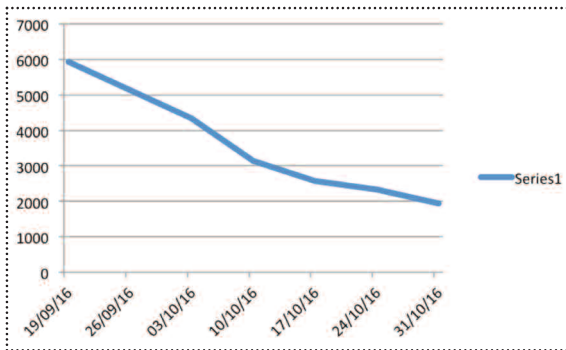


Figura 2. Níveis de IgM (mg/dL) após início de ibrutinibe

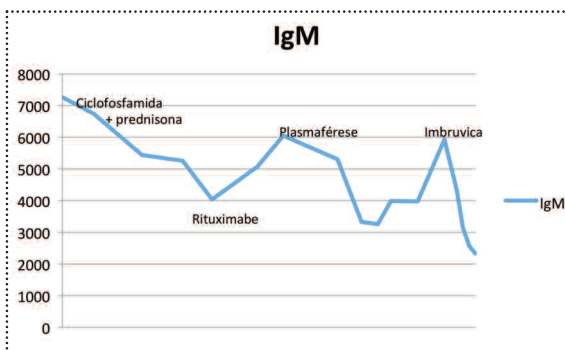


Figura 3. Níveis de hemoglobina (g/dL) após início de ibrutinibe

fria. Ao contrário da maioria dos linfomas indolentes, a esplenomegalia e a linfadenomegalia são proeminentes em apenas uma minoria de pacientes, menos de 20%.

Segundo os critérios do NCCN, as indicações de tratamento são: (1) nível de hemoglobina  $< 10$  g/dL; (2) contagem plaquetária  $< 100.000/mm^3$ ; (3) hiperviscosidade sintomática ( $IgM > 4.000$  mg/dL); (4) neuropatia periférica moderada ou grave; e/ou (5) presença de crioglobulinas, aglutininas frias, eventos autoimunes relacionados, depósito amiloide, com sintomas.

O tratamento com rituximabe tem uma resposta global de 25% a 40%. Entretanto, pode ocorrer recrudescência com "flare" de IgM em 40% a 60% dos pacientes. Portanto, em pacientes com  $IgM > 4.000$  mg/dL ou hiperviscosidade sintomática, deve-se evitar o uso de rituximabe até o nível de IgM se encontrar em um "intervalo de segurança", após a realização de plasmaférese ou o uso de ciclofosfamida sem rituximabe. O paciente do caso relatado, por sua vez, não respondeu ao tratamento com o anticorpo monoclonal, mesmo após a diminuição dos níveis de IgM com o uso de ciclofosfamida.

Outra possibilidade de tratamento é a utilização de inibidores de proteossoma (bortezomibe ou carfilzomibe) em associação com rituximabe e dexametasona, com melhores taxas de resposta. Quando a predominância clínica é a apresentação linfomatosa, que não era o caso desse paciente, a combinação de bendamustina com rituximabe tem melhores taxas de resposta que o tradicional protocolo R-CHOP (sobrevida livre de progressão: 69 x 29 meses, respectivamente), seguida por manutenção com rituximabe por dois anos.

Mais recentemente, através do sequenciamento do genoma completo, foi identificada a variante MYD88 L265P como a mutação mais prevalente em pacientes com MW. Em 93% a 97% dos pacientes, foi identificada a MYD88 L265P, que resulta de uma substituição de T para C na posição 38182641 no cromossoma 3p22.2.

Os estudos de sinalização mostraram que a proteína mutante que é codificada pela MYD88 L265P desencadeia o crescimento tumoral através da ativação do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) pela tirosina quinase de Bruton. Essa quinase é o alvo de ibrutinibe (Imbruvica®), uma medicação já utilizada no tratamento de câncer de células B. Além disso, verificou-se que as mutações CXCR4 WHIM (associadas a uma síndrome chamada WHIM [verrugas, hipogamaglobulinemia, infecções e mielocatéxis]), que foram encontradas quase que exclusivamente em pacientes com MW, têm a variante MYD88 L265P que transmite resistência ao ibrutinibe, e poderia ser revertida com o inibidor de CXCR4.

Dessa forma, a taxa de resposta ao ibrutinibe nos pacientes com MW varia de acordo com o estado de mutação. No caso relatado, o paciente respondeu muito bem à terapia instituída, com aumento nos níveis de hemoglobina e queda dos níveis de IgM, conforme demonstrado em estudos clínicos: o uso do ibrutinibe nos pacientes com MW tem taxas de resposta global de 83%, com risco relativo de 65% em pacientes com MW refratária ou recidivada. Dessa forma, conclui-se que a via de inibição do MYD88 e da CXCR4 representa uma nova abordagem no tratamento da MW.

#### Referências bibliográficas:

1. Treon SP, Hatjiharissi E, Merlini G. Waldenstrom's macroglobulinemia/ lymphoplasmacytic lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2008;142:211-242.
2. Kyle RA, et al. *Semin Oncol.* 2003;30(2):116-120.
3. Anderson et al. *JNCCN* 2013.
4. Rummel M et al. *Lancet Oncology* 2013.
5. Treon SP, et al. *Br J Haematol.* 2011;154:357-362.
6. Treon SP. *N Engl J Med* 2015; 373:584-586



**Ilan Gottlieb**

\* Chefe da radiologia da Casa de Saúde São José e coordenador de TC e RM cardíacas da Clínica São Vicente da Gávea/Instituto Nacional de Cardiologia

ilangottlieb@gmail.com



**Bruno de Queiroz Claudio**

\* Diretor-geral do Hospital Caxias D'Or, médico do CTI do Instituto Nacional de Cardiologia

bqueiroz@terra.com.br

○○●○○○

## Cardiologia:

Trata-se de um paciente portador de cardiopatia isquêmica com relato de disfunção sistólica leve do ventrículo esquerdo visto por ecocardiograma. Possui uma história de IAM e intervenção coronariana prévia com a colocação de stents farmacológicos.

Foi solicitada avaliação cardiovascular para início de tratamento com ibrutinibe, inibidor da tirosina quinase de Bruton, sabidamente associado à ocorrência de fibrilação atrial (FA) – entre 6% e 7% nos ensaios clínicos randomizados fase III.

Nesse subgrupo de pacientes com cardiopatia estrutural conhecida, alguns fatores são fundamentais na tomada de decisão conjunta com o hematologista:

- 1 – Avaliação da extensão da cardiopatia isquêmica, por avaliação de isquemia e viabilidade miocárdicas.
- 2 – Função biventricular e volumetria do átrio: o aumento do volume atrial está associado a maior risco de FA. A presença de disfunção ventricular esquerda irá nortear quanto às estratégias terapêuticas e potenciais complicações do tratamento (hiperviscosidade e aumento da pós-carga poderiam, por exemplo, descompensar um coração com menor reserva).
- 3 – Controle agressivo dos fatores de risco para doença cardiovascular: hoje se sabe que a FA tem substrato inflamatório e grande sobreposição com os fatores de risco da doença arterial coronariana. Dessa forma, a pressão arterial, o peso, o perfil lipídico, a glicemia e o tabagismo devem estar sob grande vigilância, com metas agressivas de controle. Investigação da síndrome da apneia obstrutiva do sono também é importante nesses pacientes, pelo aumento significativo do adrenergismo e do automatismo atrial resultantes dessa condição.

Na ocasião da consulta, o paciente apresentava níveis pressóricos normais, bem como a glicose e o perfil lipídico, de acordo com as metas estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Queixava-se de astenia, em classe funcional II da NYHA.

A ressonância magnética do coração (RMC) é importante ferramenta diagnóstica nesse caso, pois é o padrão-ouro para avaliação dos volumes e função ventriculares, volume atrial, além da massa infartada e viabilidade do músculo cardíaco. A RMC do paciente evidenciou aumento biatrial com função sistólica de VE no limite inferior da normalidade, além de ausência de isquemia miocárdica. Importaneamente, foram identificadas áreas de fibrose miocárdica com distribuição espacial sugestivas de etiologia inflamatória, não isquêmicas. Isso sugere que o paciente enfartou, o fez em menos de 5 g do miocárdio (aproximadamente o limite inferior de detecção da fibrose). Essa fibrose não isquêmica revela que o paciente provavelmente já sofreu agressão inflamatória (miocardite prévia) ou química (cardiotoxicidade), que podem ser a causa da função sistólica limitrofe.

Com esses resultados, acredita-se que o paciente tenha risco mais elevado para o desenvolvimento de fibrilação atrial. Devem ser mantidos sob metas agressivas os fatores de risco e o tratamento para doença arterial coronariana. Porém serão realizados holters seriados durante o tratamento, apesar de reconhecida baixa sensibilidade, porém alta especificidade do método. A investigação para síndrome de apneia obstrutiva do sono encontra-se em andamento.

O paciente foi liberado para o uso de ibrutinibe, com acompanhamento cardiológico regular. Pela queixa de astenia, é recomendável manter a hemoglobina acima de 10 g/dl, mas a ausência de isquemia miocárdica com função sistólica ainda preservada permite manejo mais flexível da anemia. ❖❖