

Trombosis de la vena central de la retina (TVCR) bilateral asociada a síndrome de hiperviscosidad en una Macroglobulinemia de Waldenström (MW) - a propósito de un caso

Valentina Luco López¹, Camila Muñoz López¹, Felipe González Monsalve¹, Álvaro Araya Araya¹, Rafael González Salazar².

Resumen

Introducción: la Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un tipo raro de linfoma de células B caracterizado por la proliferación de células linfoplasmocíticas que secretan altas cantidades de inmunoglobulinas M (IgM) monoclonales. Puede presentarse con una amplia gama de síntomas, entre ellos los derivados del aumento de la viscosidad plasmática. **Métodos:** reportamos un caso de MW que presentó una trombosis de la vena central de la retina (TVCR) bilateral en el contexto de un síndrome de hiperviscosidad (SHV). El objetivo de este trabajo fue revisar algunos aspectos clínicos de la MW, con especial énfasis en el SHV y la TVCR. **Resultados:** las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la MW son inespecíficas y comunes a otras neoplasias hematológicas. El SHV se produce cuando los niveles de IgM sobrepasan los 3 mg/dL, situación que ocurre en un 15-30% de los pacientes. La TVCR es una complicación grave y rara asociada al SHV, presentándose típicamente como una pérdida de agudeza visual indolora. El fondo de ojo exhibe signos característicos, como tortuosidad venosa y hemorragias retinales hasta la periferia, y la angiografía con fluorosceína y la OCT pueden orientar al diagnóstico y guiar el manejo. El tratamiento incluye la plasmaféresis y tratamientos oftalmológicos basados en agentes antioangiogénicos. **Conclusión:** la MW es una enfermedad incurable. Sin embargo, es importante sospechar una TVCR en pacientes que debutan con una pérdida de agudeza visual, ya que existen tratamientos efectivos en el manejo de esta complicación.

Palabras clave: Macroglobulinemia de Waldenström; hiperviscosidad; trombosis vena central de la retina.

Abstract

Introduction: Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a rare type of B-cell lymphoma characterized by proliferation of lymphoplasmocytarian cells that secrete high amounts of monoclonal immunoglobulin M (IgM). It may present with a wide range of symptoms, including the ones that derivatives of the increase in plasma viscosity. **Methods:** we report a case of WM that presented a bilateral central retinal vein occlusion (CRVO) in the context of a hyperviscosity syndrome (HVS). The objective of this study was to review clinical aspects of the WM, with special emphasis on the HVS and the CRVO. **Results:** the WM laboratory and clinical manifestations are common to other hematological malignancies. The HVS occurs when levels of IgM exceed 3 mg/dL, situation that occurs in 15-30% of patients. The CRVO is a serious and rare complication associated with the HVS, typically presented as a painless visual acuity loss. The fundoscopic examination exhibits characteristic signs, such as venous tortuosity and retinal hemorrhages in all four quadrants and most numerous in the periphery; angiography with fluorescein and the OCT can orientate the diagnosis and guide the management. The treatment includes plasmapheresis and other ophthalmological treatments based on antiangiogenic agents. **Conclusion:** the WM is an incurable disease. However, it is important to suspect a CRVO in patients who made their debut with a loss of visual acuity, since there are effective treatments in the management of this complication.

Keywords: Waldenström Macroglobulinemia; hyperviscosity; central retinal vein occlusion.

Fecha de envío: 24 de julio de 2018 - Fecha de aceptación: 8 de febrero de 2019

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es una neoplasia de células linfoplasmocíticas tipo B, que tienen la capacidad de infiltrar la médula ósea (MO) y otros órganos linfoides y sintetizar

altas cantidades de inmunoglobulina M monoclonal (IgM) (Dimopoulos *et al.*, 2005).

Es una enfermedad rara, con una incidencia de 2 a 5 nuevos casos por millón de personas al año (Herrinton & Weiss, 1993). En Chile

(1) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Departamento de Oftalmología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Autor de Correspondencia: vtluco@uc.cl



su prevalencia se desconoce. Se presenta mayoritariamente en adultos mayores, alrededor de los 70 años, con una supervivencia promedio de 5 años (Phekoo *et al.*, 2008). Una manifestación presente en el 15% de los casos es el síndrome de hiperviscosidad, que genera complicaciones neurológicas y oftalmológicas, siendo una de ellas la TVCR, patología poco frecuente dentro de la MW y de mal pronóstico visual a pesar de los tratamientos disponibles (Alexander *et al.*, 2008).

A propósito de un caso de Macroglobulinemia de Waldenström, describiremos su cuadro clínico, diagnóstico y manejo, con especial énfasis en el síndrome de hiperviscosidad y la TVCR como una de las complicaciones asociada a éste.

Caso clínico

Paciente de 75 años con antecedentes de hipertensión e hipotiroidismo, consultó por cuadro caracterizado por dolor abdominal y vómitos. Se realizaron exámenes generales donde destacaba pancitopenia: Hemoglobina 5,1 g/dL con VCM 114 fl, leucocitos de 2800/mm³ y plaquetas de 32000/mm³, asociado a VHS >140, hipoalbuminemia (2,6 g/dL) e hiperproteinemia de 10,4 g/dL. El estudio de pancitopenia mostró niveles de B12 y folatos normales y un perfil de hierro compatible con anemia de enfermedades crónicas. Dada la disociación albúmino/proteica, se continuó el estudio con recuento de inmunoglobulinas, destacando niveles de IgM elevados en 7680 mg/dL, asociado a una electroforesis de inmunoglobulinas que evidenció un *peak* monoclonal de 4g/L.

En base al hallazgo de gammapatía monoclonal, se realizó un mielograma que mostraba un 9,5% de células plasmáticas, lo que se complementó con biopsia de médula ósea, la cual resultó no concluyente. Finalmente se realizó inmunofenotipo por citometría de flujo en médula ósea, que reveló un 15% de células linfoides tipo B con co- expresión CD20 (intenso) y CD19 (intenso), con un patrón inmunofenotípico altamente sugerente de compromiso medular por un síndrome linfoproliferativo de estirpe B, compatible con el diagnóstico de Macroglobulinemia de Waldenström.

Durante la hospitalización la paciente refiere disminución de la agudeza visual (AV) bilateral de instalación brusca e indolora. Es evaluada por oftalmología, destacando AV cuenta dedos en ambos ojos (ODI), reflejo fotomotor ausente ODI y ausencia de defecto pupilar aferente relativo. A la biomicroscopía, el polo anterior solo mostraba facoesclerosis bilateral moderada sin rubeosis y la presión intraocular aplanática fue de 13 mmHg en ambos ojos. El fondo de ojo dilatado evidenciaba una papila óptica edematosa, tortuosidad venosa, edema macular y hemorragias intraretinales hasta la periferia en los 4 cuadrantes ODI en OD además una hemovitrea leve, compatibles con trombosis de la vena central de la retina bilateral.

La angiografía con fluoresceína (AFG) evidenció amplias áreas de isquemia retinal con filtración en tiempos precoces y tardíos, sugerente de neovascularización retinal (Figura 1). En el OCT (Tomografía de Coherencia Óptica Spectralis) se evidenció edema macular quístico bilateral severo (998 µm) asociado a desprendimiento de retina seroso y sin tracción vitreomacular (Figura 2).

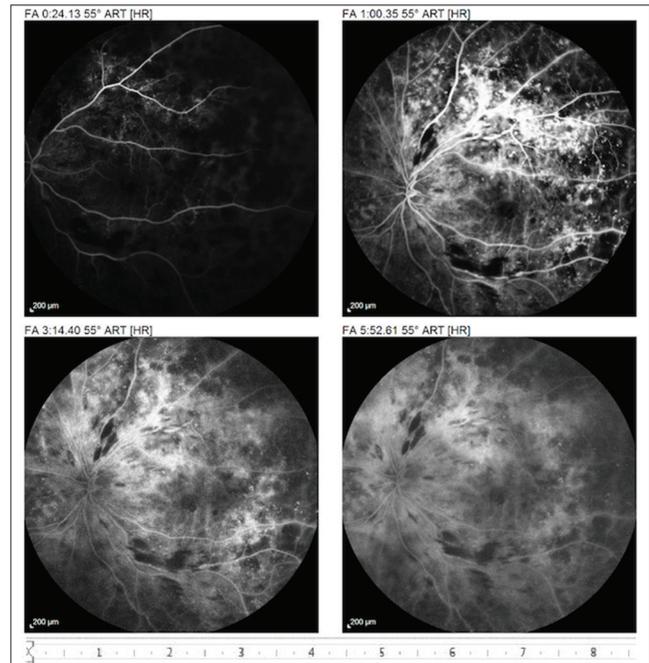


Figura 1: Angiografía con Fluoresceína de OI. Se evidencian amplias áreas de isquemia retinal con filtración en tiempos precoces y tardíos sugerente de neovascularización retinal.

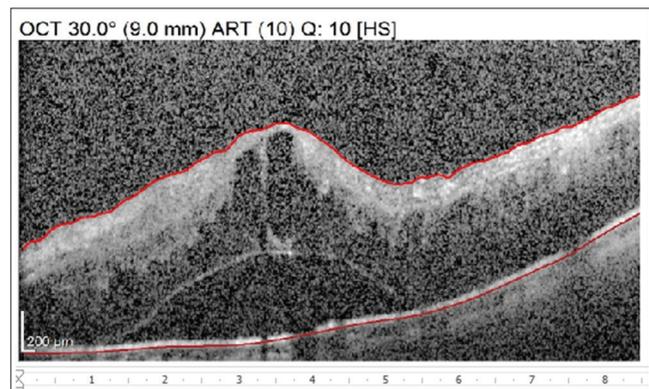


Figura 2: OCT macular spectralis de OI. Se objetiva edema macular quístico asociado a desprendimiento de retina seroso sin tracción vitreomacular.

La paciente es evaluada por Hematología quienes solicitan viscosimetría, que resultó elevada (4.9cP), por lo que en el contexto de síndrome de hiperviscosidad con compromiso ocular se indicó realizar plasmaféresis y quimioterapia con R-COP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona). Desde el punto de vista oftalmológico, se decidió programar 3 inyecciones intravítreas (IVV)

mensuales de Bevacizumab (Avastin®) e iniciar lo antes posible una panfotocoagulación (PFC) retinal ODI, sin embargo la paciente no acudió a los controles con oftalmología.

Después de recibir un ciclo de quimioterapia R-COP durante su hospitalización, la paciente y su familia rechazaron continuar con el tratamiento y se decidió realizar protocolo con administración ambulatoria de Rituximab cada 28 días, completando 6 ciclos en total. Posterior a ello deja de asistir a controles con hematología y fallece 7 meses después de causa no precisada.

Discusión

El diagnóstico de la MW requiere de la presencia de 3 criterios según lo que ha definido la Sociedad Chilena de Hematología: 1) La presencia de gammapatía monoclonal IgM de cualquier concentración, 2) Infiltración de la médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas y 3) Expresión inmunofenotípica de IgM +, IgD +, CD19 + y CD 20 +, generalmente con CD5-, CD10-, CD23-, aunque estos pueden ser expresados sin excluir el diagnóstico (Cao *et al.*, 2017).

Las manifestaciones clínicas de la MW son inespecíficas, siendo un 25% de los pacientes asintomáticos. La fatiga es el síntoma más reportado, estando presente en el 50% de los casos, acompañada de astenia, baja de peso y síntomas B. En la presentación inicial al examen físico el hallazgo más común son las anomalías características en el fondo de ojo (34%), denotando el papel crítico de los oftalmólogos en el diagnóstico. Otros signos frecuentes son esplenomegalia, hepatomegalia y poliadenopatías (García-Sanz *et al.*, 2001; Burgess *et al.*, 2018).

En los exámenes de laboratorio el hallazgo más común es la anemia normocítica normocrómica con Rouleaux en el frotis y, en estados más avanzados, trombocitopenia y neutropenia, causadas por el reemplazo de la MO por células tumorales. Las proteínas séricas y velocidad de eritrosedimentación (VHS) se encuentran elevadas (Dimopoulos *et al.*, 2005).

Además, de los efectos producidos por la infiltración de células neoplásicas otras manifestaciones están dadas por el aumento de IgM plasmático. Esta molécula de gran tamaño permanece en un 80% en el intravascular, formando agregados que unen moléculas de agua, lo que incrementa la viscosidad sanguínea, produciendo el Síndrome de Hiperviscosidad (SHV).

Se describe en la literatura que entre un 15% a un 30% de los pacientes con MW presentarán SHV. Ésta se produce con niveles de IgM por sobre los 3 mg/dL, lo que se asocia a una viscosidad plasmática mayor a 4 cP, siendo la viscosidad normal entre 1,4 a 1,8 (Stone, 2009).

El cuadro clínico se caracteriza por hemorragias mucocutáneas, cefalea y manifestaciones neurológicas como vértigo, tinnitus, ataxia, convulsiones y accidentes cerebrovasculares (Menke *et al.*, 2006).

Una complicación asociada a este cuadro es la TVCR y el desprendimiento de retina seroso y/o traccional. Sin embargo, son pocos los casos de trombosis bilateral descritos en la literatura (Alexander *et al.*, 2008; Chanana *et al.*, 2009; Ratanam *et al.*, 2015). La TVCR se manifiesta con pérdida de agudeza visual indolora, la que puede ser severa (AV 20/40 a 20/200), secundaria a edema macular o menos frecuentemente a isquemia retinal o complicaciones derivadas de la neovascularización como hemorragia vítrea o glaucoma neovascular. Puede haber defecto pupilar aferente relativo en el ojo afectado y en el fondo de ojo son hallazgos característicos la tortuosidad y engrosamiento de las venas retinales, hemorragias retinianas difusas hasta la periferia, edema papilar y macular. La angiografía con fluoresceína es un examen complementario que entrega valiosa información sobre la extensión de la isquemia retinal y la presencia de neovasos, importantes para el manejo. El edema macular (EM) es un hallazgo frecuente y puede objetivarse mediante la realización de OCT (Pulido *et al.*, 2016).

Se ha estudiado que los cambios vasculares retinianos tempranos, principalmente el aumento del diámetro de las venas retinales, tienen directa relación con los niveles de IgM y la viscosidad sérica (Menke *et al.*, 2006), por lo que el tratamiento en la fase aguda está dirigido a atenuar estos factores mediante plasmaféresis. Esta terapia implementada precozmente ha demostrado disminuir el diámetro venoso y aumentar la velocidad de la sangre venosa retiniana, lo que se traduce alivio de los síntomas, con mejoría de la agudeza visual (Burgess *et al.*, 2018).

Por su parte, los tratamientos oftalmológicos están dirigidos a disminuir el edema macular y tratar los fenómenos de neovascularización. Entre los primeros están IIV de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los aprobados por la FDA son Ranibizumab que en los estudios CRUISE y HORIZON demostró ser efectivo y seguro para el tratamiento del EM asociado a TVCR y Aflibercept con similares efectos en los estudios COPERNICUS y GALILEO. Un tercer fármaco, Bevacizumab, aún no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del EM en TVCR, sin embargo cuenta nivel de evidencia I (Epstein *et al.*, 2012) de que mejora la agudeza visual y disminuye el EM y en el estudio SCORE2 probó ser igual de efectivo que Aflibercept (Yeh *et al.*, 2015), siendo usado *off-label* ampliamente. La terapia antiangiogénica se sustenta en el hecho de que los niveles intraoculares de VEGF están aumentados en pacientes con EM y sería un mediador clave en el aumento del *leak* capilar que conduce al EM. Actualmente los antiangiogénicos son el tratamiento de primera línea en el EM secundario a TVCR, por lo que fue el tratamiento indicado en nuestro caso (Sivaprasad *et al.*, 2015).

La PFC está indicada en pacientes con TVCR que presenten neovascularización iridiana o retinal objetivada. Su uso profiláctico en pacientes sin neovascularización fue evaluado en el estudio CVOS (Central Vein Occlusion Study), donde no demostró utilidad e incluso se asoció a peor pronóstico visual a largo plazo (Pulido *et al.*, 2016).

A pesar de las terapias anteriormente mencionadas el pronóstico visual de los pacientes con TVCR asociado a hiperviscosidad es pobre. En efecto, los reportes de casos muestran escasa o nula mejoría de la agudeza visual en la mayoría de estos pacientes, lo que se ha atribuido a fenómenos hipóxicos secundarios a la estasia sanguínea, previos a la trombosis (Ratanam *et al.*, 2015). Asimismo, varios casos reportan que el edema macular asociado a esta patología es refractario a los tratamientos convencionales usados para edema macular de otra causas (Besirli & Johnson, 2013). En nuestro caso la paciente alcanzó a recibir solo una inyección de Bevacizumab, sin embargo, dado que no asistió a los controles no fue posible objetivar su respuesta ni realizar el seguimiento.

Es importante mencionar que, una vez estabilizado el paciente, es necesario implementar un tratamiento dirigida a la patología de base, en este caso la MW, para evitar que aumenten los niveles de paraproteína, lo que reproduciría el fenómeno fisiopatológico que desencadenó la TVCR (Sivaprasad *et al.*, 2015).

En la actualidad se considera que la MW es una enfermedad incurable, por lo que su manejo está orientado solo al control de los síntomas y a prevenir el daño orgánico. El inicio de tratamiento está indicado en circunstancias específicas, como lo son el síndrome de hiperviscosidad, la supresión hematológica y la crioglobulinemia (Owen *et al.*, 2014). En el caso del SHV, está indicado el tratamiento urgente, donde la terapia de primera línea es la plasmaféresis, tal como se indicó en la paciente (Owen *et al.*, 2014).

Dado que la mayoría de las MW expresan CD-20, se recomiendan como primera línea de tratamiento quimioterapias que contengan Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD-20), ya sea como monoterapia o combinado con otros agentes (Dimopoulos, 2014). Los esquemas combinados, como el recibido por la paciente del caso, son los preferidos como terapia inicial, sobretudo en aquellos pacientes con niveles de IgM elevados, citopenias severas y síntomas de hiperviscosidad que hayan requerido de plasmaféresis, logrando tasas de respuestas de hasta un 91% (Buske *et al.*, 2009; Oza & Rajzumar, 2015).

Referencias

Alexander P, Flanagan D, Rege K, Foss A & Hingorani M. (2008). Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion secondary to hyperviscosity in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Eye* **22**, 1089-1092.

Besirli C & Johnson M. (2013). Immunogammopathy maculopathy associated with Waldenström macroglobulinemia is refractory to conventional interventions for macular edema. *Retinal Cases & Brief Reports*, **7**, 319-324.

Burgess F, Radwan M, Croft D & Wykoff C. (2018). Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Retina* **38**, 203-206.

Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. (2009). The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* **23**, 153-61.

Cao C, Torrens M, Espinoza M & Tabilo C. (2017). Guías Prácticas Clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la Macroglobulinemia de Waldenstrom. Accedido en <http://www.hematologia.org/bases/arch1587.pdf> el 18 de junio de 2018

Chanana B, Gupta N & Azad R. (2009) Case report: bilateral simultaneous central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia. *Optometry* **80**, 350-353.

Dimopoulos M, Kastiris E, Owen R, Kylie R, Landgren O, Morra E et al. (2014). Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWW-7 consensus. *Blood* **124**, 1404-1411.

Dimopoulos M, Kyle R, Anagnostopoulos A & Treon S. (2005) Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 1564-1577.

Epstein D, Algvere P, von Wendt G, Seregard S & Kvanta A. (2012). Benefit from Bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* **119**, 2587-2591.

Feng X, Li C, Shao W, Yuan Y, Qian X, Zheng Q, Li Y & Gao Q. (2018). Intravitreal anti-VEGF agents, oral glucocorticoids, and laser photocoagulation combination therapy for macular edema secondary to retinal vein occlusion: preliminary report. *Int J Ophthalmol* **11**, 429-437

García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J & Sureda A. (2001). Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *British Journal of Haematology* **115**, 575-582.

Herrinton L & Weiss N (1993). Incidence of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* **10**, 3148-3150.

Menke M, Fekke G, McMeel J, Branagan A, Hunter Z & Treon S. (2006). Hyperviscosity-Related Retinopathy in Waldenström Macroglobulinemia. *Archives of Ophthalmology* **124**, 1601-1606.

- Owen R, Pratt G, Auer R, Flatley R, Kyriakou C, Lunn M et al. (2014). Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology* **165**, 316–333.
- Oza A & Rajkumar S. (2015). Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer Journal* **5**, 296.
- Phekoo K, Jack R, Davies E, Moller H & Schey S. (2008). The incidence and survival of Waldenstrom's macroglobulinaemia in South East England. *Leukemia Research* **32**, 55 –9.
- Pulido S, Flaxel C, Adelman R, Hyman L, Folk J & Olsen T. (2016). Retinal Vein Occlusion Preferred Practice Pattern Guidelines. *Ophthalmology* **123**, 182-208
- Rajkumar S, Dispenzieri A & Kyle R. (2006) Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom's macroglobulinaemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings* **81**, 693-703.
- Ratanam M, Ngim Y, Khalidin N & Subrayan V. (2015). Intravitreal bevacizumab: a viable treatment for bilateral central retinal vein occlusion with serous macular detachment secondary to Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology* **170**, 431-434.
- Sivaprasad S, Amoaku W & Hykin P. (2015). *Clinical Guidelines: Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines*. Accedido en <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-RVO-Guidelines-July-2015.pdf> el 15 de junio de 2018
- Stone M. (2009). Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma* **9**, 97-9.
- Yeh S, Kim S, Ho A, Schoenberger S, Bakri S, Ehlers J & Thorne J. (2015). Therapies for macular edema associated with central retinal vein occlusion: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **122**, 769-778.