

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM INFILTRANDO LA PIEL PRESENCIA DE LA MUTATION MYD88 L265P EN LAS LESIONES CUTÁNEAS

Socorro María Rodríguez-Pinilla, * Victoria Alegría-Landa,* Lucía Prieto-Torres,** Carlos Santonja,* Raúl Córdoba,**
Rebeca Manso,* Luis Requena.*

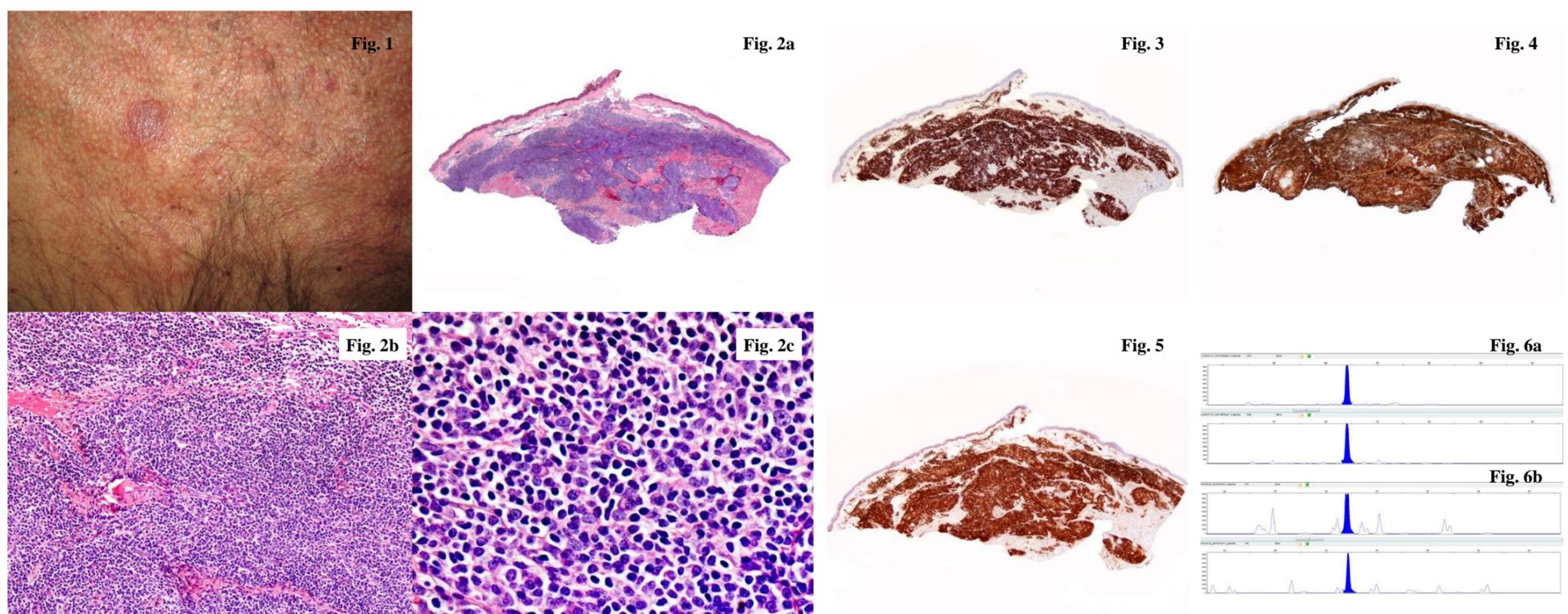
Servicios de Anatomía Patológica y Dermatología,* Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid; Servicio de Dermatología,** Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza y Unidad de Linfomas,** Oncohealth Institute Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid.

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un síndrome clínico que asocia un linfoma linfoplasmacítico y proteína monoclonal IgM. Las manifestaciones cutáneas de la MW pueden deberse a diversos mecanismos, siendo la más rara la infiltración cutánea por las células neoplásicas de la enfermedad. Una mutación somática relativamente específica (MYD88 L265P) ha sido identificada en la gran mayoría de los pacientes con linfomas linfoplasmocíticos incluyendo la MW.

Caso clínico

Varón de 63 años diagnosticado de MW en 2011 y asintomático durante 4 años, comenzó a presentar astenia, anorexia, pérdida de peso, anemia y aumento de la paraproteïnemia. Se inició tratamiento con Rituximab, Ciclofosfamida y Dexametasona con un rápido descenso de la IgM (desde 2076 mg/dl a 688 mg/dl). Tres meses después, una placa eritematosa solitaria de 3 x 15 mm, infiltrada y dolorosa a la palpación apareció en el área del escote (Fig. 1). El estudio histopatológico mostraba un infiltrado denso y difuso afectando principalmente la dermis reticular (Fig. 2a) compuesto por células linfoplasmocitoides atípicas y células plasmáticas (Fig. 2b y 2c). El estudio inmunohistoquímico mostraba positividad difusa para CD20 (Fig. 3), BCL2 (Fig. 4) e IgM (Fig. 5). Por PCR (Polymerase chain reaction) se demostró la presencia de una población monoclonal de estirpe B en la piel (Fig. 6a) y en médula ósea (Fig. 6b). El estudio por PCR en tiempo real detectó la presencia de la mutación L265P del gen *MYD88* tanto en piel (Fig. 7a) como en médula ósea (Fig. 7b). Se inició tratamiento con Ibrutinib, inhibidor de la tirosin-cinasa de Bruton. El paciente se encuentra actualmente, tras 8 meses de tratamiento, asintomático y con IgM de 235 mg/dl.



Discusión

La MW se define como la proliferación clonal de células linfoplasmocíticas en MO, ganglios linfáticos y bazo con aumento de IgM en sangre y/o orina. La afectación directa de la piel por células neoplásicas es la forma más específica y menos frecuente de compromiso cutáneo. El número exacto de casos publicados es difícil de determinar debido a que a que los avances en los conocimientos de los procesos linfoproliferativos ha llevado a cambios en nomenclaturas y clasificaciones. Confirmar la infiltración neoplásica de la piel puede ser difícil utilizando sólo criterios citomorfológicos e inmunohistoquímicos siendo más específica la detección de reordenamiento en genes de cadenas pesadas de Igs. En el año 2012 se describió la presencia de una mutación somática (MYD88 L265P) en el 91% de pacientes con linfomas linfoplasmocíticos tanto secretores como no secretores de IgM, en el 55% de las gammapatías monoclonales de significado incierto con secreción de IgM y negativa en pacientes con mieloma múltiple IgM. Sólo el 7% de pacientes con linfoma primario cutáneo de la zona marginal presentaban esta mutación, tratándose de aquellos que presentaban claros rasgos de diferenciación linfoplasmocítica. Después de la identificación de la mutación y la delimitación de los mecanismos patogénicos secundarios a la misma aparecieron las aplicaciones clínicas, siendo las más importantes las relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento mediante fármacos diana. El Ibrutinib es un inhibidor de la tirosin-cinasa de Bruton, que se encuentra activada de manera constitutiva en presencia de la mutación L265P del gen *MYD88*. Parece que las futuras líneas de investigación estarán dirigidas a explorar las variaciones en la carga mutacional como factor pronóstico de respuesta al tratamiento y a la identificación de nuevos agentes terapéuticos.

Bibliografía

1. Dimopoulos MA, Alexanian R. Waldenström's macroglobulinemia. *Blood*. 1994;83(6):1452-9.
2. Lipsker D, Boeckler P. Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms. *Presse Med*. 2007;36(7-8):1135-40.
3. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-33.

4. Treon SP, Hunter ZR. A new era for Waldenström macroglobulinemia: MYD88 L265P. *Blood*. 2013;121(22):4434-6. Landgren O, Tajeja N. MYD88 and beyond: novel opportunities for diagnosis, prognosis and treatment in Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2014;28(9):1799-803.
5. Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2013;122(7):1222-
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.