

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA – LABORATORY DIAGNOSIS

¹PAULO, Stéphani Gregório; ²VENERANDO, Roberto

^{1e2}Departamento de Biomedicina - Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

Abordando a Macroglobulinemia de Waldenstrom (MW), um tipo raro de linfoma não-Hodgkin que afeta predominantemente os linfócitos B. A MW é caracterizada pela produção excessiva de uma proteína chamada imunoglobulina M (IgM) monoclonal e pela infiltração da medula óssea por células linfoplasmocitárias. O diagnóstico da MW requer uma variedade de testes laboratoriais e procedimentos, incluindo análises de sangue, biópsia da medula óssea e exames de imagem. Neste trabalho são discutidos fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento da MW, como sexo masculino, envelhecimento e gamopatia monoclonal de significado indeterminado IgM (MGUS IgM). Enfatiza-se também as características genéticas da MW, incluindo mutações nos genes MYD88 e CXCR4, que têm implicações prognósticas e terapêuticas. Destaca-se ainda os sintomas e complicações associados à MW, como anemia, hiperviscosidade, neuropatia periférica, doença por aglutininas a frio e crioglobulinemia. Também é ressaltado a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado para melhorar os desfechos dos pacientes com MW. Para o desenvolvimento do artigo foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa da literatura,

Palavras-chave: Diagnóstico; Imunoglobulina; Linfoma; Monoclonal; Sintomas.

ABSTRACT

Addressing Waldenstrom's Macroglobulinemia (MW), a rare type of non-Hodgkin's lymphoma that predominantly affects B lymphocytes. WM is characterized by excessive production of a protein called monoclonal immunoglobulin M (IgM) and infiltration of the bone marrow by lymphoplasmacytic cells. Diagnosis of WM requires a variety of laboratory tests and procedures, including blood tests, bone marrow biopsy, and imaging tests. This work discusses recognized risk factors for the development of WM, such as male gender, aging and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS IgM). The genetic characteristics of WM are also emphasized, including mutations in the MYD88 and CXCR4 genes, which have prognostic and therapeutic implications. Symptoms and complications associated with WM are also highlighted, such as anemia, hyperviscosity, peripheral neuropathy, cold agglutinin disease and cryoglobulinemia. The importance of early diagnosis and appropriate treatment to improve the outcomes of patients with WM is also highlighted.

Keywords: Diagnosis; Immunoglobulin; Lymphoma; Monoclonal; Symptoms.

INTRODUÇÃO

A Macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), uma patologia hematológica crônica e rara, é um linfoma não-Hodgkin, na maioria das vezes sendo indolente, que afeta o linfócito B, ela é caracterizada pela produção excessiva da imunoglobulina M (IgM) monoclonal circulante e pela infiltração da medula óssea linfoplasmocitária, apresentando mutações nos genes MYD88 e CXCR4 (Ravi; Kapoor, 2022).

Enquanto alguns pacientes apresentam doença sintomática ao diagnóstico com síndrome de hiperviscosidade, adenopatia volumosa, citopenias profundas e

recidiva após a imunoterapia de primeira linha, existem outros que nunca necessitam de algum tratamento. A macroglobulinemia de Waldenström geralmente afeta pessoas mais velhas e pode apresentar uma variedade de sintomas, incluindo fadiga, sangramento anormal, comprometimento neurológico, aumento do baço e dos gânglios linfáticos (Krzisch *et al.*, 2021).

O diagnóstico laboratorial da Macroglobulinemia de Waldenström (MV) envolve uma série de testes e procedimentos que auxiliam na identificação da doença, avaliar sua gravidade e guiar o plano de tratamento. Entre os principais métodos utilizados, estão, a análise de sangue e a biópsia da medula óssea. Além desses testes, podem ser realizados exames de imagem, como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), para avaliar o tamanho e a localização de órgãos como o baço e os gânglios linfáticos, que podem estar aumentados devido à doença (Coimbra *et al.*, 2014).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo discorrer sobre os métodos de diagnóstico laboratorial deste linfoma, que por sua vez podem fornecer informações cruciais para um diagnóstico mais preciso da Macroglobulinemia de Waldenström e para a elaboração de um plano de tratamento individualizado e eficaz para cada paciente.

METODOLOGIA

O estudo baseia-se em uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, onde foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: *PubMed*, *Lilacs*, *Scielo* e *Medline*. Foram selecionados artigos originais com seu texto completo, nos idiomas inglês e português, publicados entre 2012 e 2024, através de palavras-chaves como: “Biomedicina”, “Linfoma”, “Diagnóstico Laboratorial”, “Macroglobulinemia de Waldenström”. Serão excluídas as publicações repetidas nas bases de dados e artigos que não apresentem relevância aos objetivos deste estudo.

DESENVOLVIMENTO

A WM é um linfoma linfoplasmocitário secretor de IgM, frequentemente caracterizado por aumento de linfonodos, hepatomegalia e/ou esplenomegalia, anemia, sintomas decorrentes do componente IgM, como hiperviscosidade e neuropatia periférica, além de, ocasionalmente, apresentar sintomas constitucionais

(Elba *et al.* 2020).

Existem diversos fatores de risco reconhecidos que aumentam a probabilidade de desenvolver MW, estes incluem (IWMF, 2020).

- Sexo masculino: A incidência de MW é significativamente maior em homens.
- Envelhecimento: Embora a idade média de diagnóstico seja de cerca de 65 anos, casos têm sido diagnosticados em indivíduos tão jovens quanto 18 anos. A incidência anual aumenta consideravelmente com o avançar da idade.
- Raça caucasiana: A incidência é maior na população branca em comparação com a população negra. No entanto, não há dados definitivos disponíveis para outras raças.
- Gamopatia monoclonal de significado indeterminado IgM (MGUS IgM): Esta condição refere-se à detecção de uma proteína monoclonal IgM nos testes sanguíneos, sem evidência de malignidade na medula óssea. Estudos de longo prazo sobre MGUS IgM mostraram que a incidência de progressão para MW e outras malignidades das células B foi de 10% em 5 anos, 18% em 10 anos e 24% em 15 anos, com uma taxa de progressão de aproximadamente 1,5% ao ano.

Suscetibilidade familiar: Vários estudos sugerem um componente de suscetibilidade familiar, pois cerca de 20% dos pacientes têm familiares com MW ou outras malignidades das células B. (Krzisch *et al.*, 2021).

Observa-se que, tal como em várias outras neoplasias malignas de células B, as anormalidades citogenéticas e moleculares adquiridas podem ter potencial valor prognóstico na WM, embora essa questão permaneça em debate. Entre as anormalidades citogenéticas identificadas na WM, estão a deleção do braço longo do cromossomo 6 (del6q) (20%-40%), del13q (10%-15%), trissomia do cromossomo 18 (tri18) (10%), tri4 (8%), e a deleção do braço curto do cromossomo 17 (del17p) (8%). Estudos de sequenciamento de próxima geração (NGS) revelaram que as mutações somáticas mais prevalentes ocorrem nos genes MYD88 e CXCR4, encontradas em mais de 90% e 30% dos pacientes com WM, respectivamente. Tais mutações estão associadas a características clínicas e biológicas específicas no momento do diagnóstico, influenciando também o prognóstico (Krzisch *et al.*, 2021).

Segundo as diretrizes de prática clínica da Sociedade Europeia de Oncologia Médica, é importante ressaltar que a presença da mutação MYD88 isoladamente não é suficiente para diagnosticar WM. Essa mutação também é identificada na IgM MGUS e pode ser observada em outros linfomas, como os linfomas da zona marginal (Elba *et*

al. 2020).

A proteína tirosina quinase de Bruton (BTK) é expressa em diversas células do sistema hematopoético, incluindo células B, T e mastócitos. Seu papel é mais amplamente compreendido nas células B, onde atua como receptor e em várias outras vias cruciais para a maturação, proliferação e sobrevivência dessas células. A relevância da BTK na função das células B é evidenciada pela agamaglobulinemia ligada ao X, uma imunodeficiência grave caracterizada pela ausência de células B maduras na periferia e baixos níveis ou ausência de imunoglobulinas. Essa condição é ocasionada por mutações de perda de função em BTK, destacando a importância terapêutica do direcionamento da BTK em neoplasias das células B. É crucial observar que, além das mutações de perda de função descritas no gene BTK, não há conhecimento de mutações hereditárias ou somáticas que sejam drivers da BTK (Bush *et al.*, 2022).

Importante para a biologia da WM, a BTK desempenha um papel na sinalização dos receptores toll-like, os quais também envolvem a proteína adaptadora MYD88. A mutação MYD88L265P, predominante em mais de 90% dos pacientes com WM, induz o MYD88 a formar complexos proteicos espontaneamente, desencadeando sinalização pró-sobrevivência através de diversas vias.

Essa mutação específica na posição 38.182.641 do cromossomo 3p22.2 leva à substituição de leucina por prolina (L265P), que também pode ser encontrada na IgM MGUS. A mutação L265P é de ganho de função, ativando as vias de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e MAPK por meio de IRAK4 e enzimas BTK, promovendo a sobrevivência celular WM e a oncogênese. No contexto da mutação MYD88, a resposta aos inibidores de BTK e a taxa de progressão de MGUS IgM para WM são aumentadas. Esta mutação é observada em até 95% dos casos de WM e em até 80% dos pacientes com MGUS IgM. (Ravi, 2022).

Os pacientes podem apresentar níveis muito elevados de IgM e uma infiltração na medula óssea superior a 30%, mas ainda assim não necessitam de terapia, pois não manifestam sintomas. Por outro lado, pacientes com níveis baixos de proteína IgM monoclonal e uma mínima presença clonal na medula óssea podem requerer terapia devido a complicações associadas à Proteína IgM. Essas complicações podem incluir deposição de amiloide, anemia hemolítica causada por aglutinina fria e crioglobulinemia mista tipo II, todas resultantes da especificidade de ligação de anticorpos e do envelhecimento de proteínas da IgM. Os sintomas podem ser causados

pela massa tumoral ou pela proteína monoclonal (Getz, 2018).

A paraproteína IgM pode resultar em complicações específicas devido às suas propriedades físico-químicas, atividade autoimune, deposição nos tecidos e interações não específicas com outras proteínas (Askari *et al.* 2021). Pacientes cujos níveis de IgM estão superiores a 3.000 mg/dL podem ser assintomáticos, com valores normais de hemoglobina e sem um aumento clinicamente significativo na viscosidade do sangue. Nessas situações, a observação contínua permanece como uma opção adequada. No diagnóstico podem ser utilizados os métodos de (Getz,2018):

- Eletroforese de proteínas séricas, imunofixação sérica para validação da cadeia pesada de IgM e do tipo de cadeia leve;
- Teste quantitativo para imunoglobulina G, imunoglobulina A e IgM;
- Coleta de urina de 24 horas para eletroforese de proteínas (cadeias leves monoclonais são detectadas na urina de 40%-80% dos pacientes testados)
- Ensaio de cadeia leve livre de imunoglobulina (valor a longo prazo não estabelecido);
- Avaliação da microglobulina β_2 sérica para prognóstico;
- Biópsia de medula óssea, o infiltrado linfoplasmocitário monoclonal intramedular varia de células predominantemente linfocíticas a células plasmáticas evidentes;
- Estudos citogenéticos com hibridização fluorescente *in situ* opcional (é necessária análise mutacional do MYD88);
- Tomografia computadorizada do abdome e da pelve para detectar organomegalia e linfadenopatia (um exame do esqueleto e imagens radiográficas dos ossos são desnecessários na ausência de sintomas; lesões ósseas líticas são incomuns);
- Viscosidade sérica, necessária quando sinais e sintomas de síndrome de hiperviscosidade estão presentes ou quando IgM >4.000 mg/dL;
- Com base na apresentação clínica, a análise envolve teste de Coombs (autoanticorpo frio) e crioglobulina ou coloração de tecido para depósitos de amiloide. Na MW, a resposta é caracterizada pela diminuição da proteína M, medida por eletroforese de proteínas séricas, apresenta uma boa correlação entre si e com a atividade geral da doença. Uma resposta menor é observada com uma redução do pico IgM de pelo menos 25%, uma resposta parcial é definida como uma redução de

50% ou mais na concentração de proteína M, uma resposta parcial muito boa é caracterizada por uma redução de 90% na proteína M, enquanto uma resposta completa é indicada pela negatividade da imunofixação no soro. Pode haver discrepâncias entre os níveis de IgM e a resposta da medula óssea. A cadeia livre no soro é um marcador útil da carga tumoral e atua como um indicador primário de resposta e progressão antes do IgM intacto (Getz, 2018).

A maioria dos pacientes diagnosticados com macroglobulinemia de Waldenström (MW) geralmente tem a doença restrita à medula óssea inicialmente. Os sintomas podem abranger desde anemia e outras reduções nas células sanguíneas periféricas até, em casos menos frequentes, a síndrome de hiperviscosidade e a deposição de paraproteína em vários tecidos, decorrente da secreção das células tumorais. Além disso, podem surgir sintomas relacionados à infiltração das células malignas nos gânglios linfáticos ou em outros órgãos. Embora a MW seja classificada como um tipo de linfoma não-Hodgkin, a invasão dos gânglios linfáticos ou de outros órgãos ocorre com menor frequência do que em outros subtipos desse grupo de linfomas (Cao *et al.*, 2015).

A apresentação clínica inicial da macroglobulinemia de Waldenström muitas vezes pode ser confundida com anemia crônica, resultando em uma avaliação inadequada. Esse cenário pode retardar tanto o diagnóstico quanto o tratamento apropriado. Identificar e tratar precocemente essa condição pode melhorar os desfechos dos pacientes, destacando a importância da detecção precoce. Assim, a implementação de uma abordagem de investigação padronizada para essa condição pode favorecer tanto o diagnóstico precoce quanto o tratamento eficaz da MW (SHEHAB *et al.*, 2023).

Na tabela 01, são apresentados alguns fatores prognósticos associados à macroglobulinemia de Waldenström, conforme o Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica para MW, os quais podem orientar o tratamento mais adequado para o paciente.

Tabela 1 - Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica para MW.

Critério	Valor	O caso apresentado
Fator associado ao prognóstico		
Idade, ano	>65	ŷ
Hemoglobina, g/dL	ŷ 11,5	ŷ
Contagem de plaquetas, n./	ŷ 100.000	
mcL B2-Microglobulina, mg/	>3	ŷ
L Ig-M monoclonal, g/dL	>7	
Estrato de risco		
Baixo	0 ou 1 (exceto idade)	
Intermediário	2 OU idade > 65 anos	
Alto	>2	ŷ

Abreviatura: IgM, imunoglobulina M. Adaptado de Morel et al.¹³ Para cada fator positivo é atribuído um ponto e o escore de risco é a soma dos pontos.

Fonte: (PRAVITA, S. 2022)

As particularidades da macroglobulinemia de Waldenström (MW) são refletidas em seu próprio sistema de estadiamento, conhecido como Sistema Internacional de Estadiamento para MW (ISSWM). Este sistema leva em consideração diversos fatores, como idade, hemoglobina (Hb), contagem de plaquetas (PLT), níveis de microglobulina beta-2 (β 2-MG) e níveis de IgM. O envolvimento de tecidos fora da medula óssea no momento do diagnóstico não é considerado como um dos fatores prognósticos do ISSWM. Além disso, até o momento, não houve um enfoque sistemático no tratamento de pacientes com MW que apresentam esse tipo de envolvimento extramedular (Cao *et al.* 2015).

Sintomas como anemia, pancitopenia e aumento do sangramento, particularmente do nariz ou gengivas, devem levantar preocupações sobre possíveis patologias da medula óssea. Uma avaliação apropriada é essencial, iniciando-se com um hemograma completo e esfregaço periférico, seguido por uma biópsia da medula óssea para confirmação diagnóstica. A compreensão da fisiopatologia e da apresentação clínica da macroglobulinemia de Waldenström pode facilitar um diagnóstico mais precoce e preciso, resultando em melhores prognósticos e qualidade de vida a longo prazo MW (Shehab *et al.* 2023).

O aumento do tamanho e da concentração da proteína monoclonal na macroglobulinemia de Waldenström (MW) resulta em um aumento na resistência vascular e na viscosidade sanguínea. A hiperviscosidade sérica, característica

distintiva da MW, é observada em menos de 15% dos pacientes no momento do diagnóstico. Os sintomas de hiperviscosidade surgem quando a viscosidade sérica normal atinge níveis elevados, correspondendo a um nível sérico de IgM de pelo menos 30 g/L [3 g/dL], causando manifestações constitucionais, sangramento e sintomas oculares, neurológicos e cardiovasculares. Anormalidades nos tempos de sangramento e coagulação são comuns devido à interação da IgM com os fatores de coagulação, enquanto a IgM também pode afetar a função plaquetária (Vilay, 2007).

Segundo Pravita (2022) as condições comuns e os sintomas que podem ocorrer em pacientes com MW, dependendo da gravidade, podem indicar a necessidade de tratamento. É importante observar que muitos desses sinais ou sintomas também estão relacionados a outras condições, portanto, não é correto presumir que a MW é a única causa.

- Anemia: Diminuição na produção de glóbulos vermelhos, responsáveis pelo transporte de oxigênio dos pulmões para os tecidos. É a manifestação mais comum da infiltração de células linfoplasmocíticas na medula óssea, apresentando sintomas como palidez, fraqueza, fadiga, tontura, palpitações e falta de ar.
- Linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia: Aumento dos gânglios linfáticos, baço e fígado, respectivamente, muitas vezes passando despercebidos, a menos que significativamente alargados.
- Hiperviscosidade: Espessamento do sangue devido a altos níveis de IgM, com sinais como hemorragias nasais, gengivais e gastrointestinais, dores de cabeça, zumbido nos ouvidos, tontura, perda de visão, entre outros.
- Sintomas constitucionais (ou B): Incluem febre, suores noturnos, perda de peso e fadiga
- Neuropatia periférica: Sensações de entorpecimento, formigamento ou dor nos membros, especialmente nos pés, podendo progredir para fraqueza.
- Doença por aglutininas a frio: Presença de anticorpos que se ligam aos glóbulos vermelhos em baixas temperaturas, causando anemia hemolítica, podendo apresentar sintomas como dores nos dedos após exposição ao frio, icterícia e fenômeno de Raynaud.
- Crioglobulinemia: IgM circulante que se precipita em baixas temperaturas, obstruindo vasos sanguíneos e causando sintomas como cianose, púrpura e hemorragias.

- Trombocitopenia: Redução na produção de plaquetas, levando a hemorragias e hematomas.
- Amiloidose: Acúmulo de proteína anormal em tecidos e órgãos, podendo afetar rins, coração, trato gastrointestinal, nervos periféricos e fígado, com sintomas como fraqueza, fadiga, inchaço, macroglossia e insuficiência cardíaca.
- Síndrome de Bing-Neel: Infiltração de células linfoplasmocíticas no sistema nervoso central, resultando em deterioração mental, convulsões e coma.

No quadro 1, é possível observar as manifestações clínicas associadas ao aumento significativo de IgM monoclonal em pacientes afetado.

Quadro 1 - Manifestações clínicas devido ao aumento de IgM monoclonal.

Propriedade químico-física	Condição de diagnóstico	Manifestação clínica
estrutura pentamérica	Hiperviscosidade	Dor de cabeça, visão turva, hemorragias retinianas, cólicas, tonturas, hemorragia oronasal e intracraniana, secreção inadequada de eritropoietina, insuficiência cardíaca
precipitação fria	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenômeno de Raynaud, acrocianose, úlceras, púrpura, urticária ao frio
Atividade de autoanticorpos anti MAG e GM1	Neuropatia periférica sensorio-motora	Instabilidade, tremor, disfunção sensorial vibratória; leve comprometimento motoras, parestesias, disestesias, dores dilacerantes, ataxia e atrofia muscular em estágios avançados
Atividade de autoanticorpos anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulcerações, artralgia, glomerulonefrite, neuropatia sensorio-motora
Atividade de Autoanticuerpo anti GR(anti I/i)	aglutininas frias	Anemia hemolítica, fenômeno de Raynaud, acrocianose, livedo reticular. Pele: pápulas, doença bolhosa, erupção cutânea (síndrome de Schnitzler).
Deposição de agregados de IgM amorfos	Disfunção orgânica	GI: diarreia, má absorção, sangramento Renal: Proteinúria, Insuficiência renal lenta.
Deposição de fibra amiloide	Disfunção orgânica	Fadiga, perda de peso, edema, hepatomegalia e esplenomegalia, macroglossia, insuficiência renal e hepática, neuropatia sensorial e disautônômica

Fonte: Poconesta *et al.* (2017)

Um estudo revelou os seguintes achados laboratoriais em pacientes com macroglobulinemia de Waldenström, anemia 38%; neutropenia: 4%; trombocitopenia menor que 50.000 células/mm³: 2%; desidrogenase láctica (DHL) aumentada: 11%; beta 2-microglobulina: aumento em 40% (Poconesta *et al.* 2017).

Os pacientes comumente apresentam uma elevação significativa na taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e anemia moderada, caracterizada por um esfregaço de sangue periférico com eritrócitos em "rouleaux". A anemia é multifatorial

e pode resultar de alterações na síntese de células sanguíneas, sangramento, hemólise autoimune, entre outras causas. A linfocitose e a monocitose são comuns. A função plaquetária pode ser afetada pela hiperviscosidade, e o tempo de protrombina pode ser prolongado. (Poconesta *et al.* 2017).

A aspiração e a biópsia da medula óssea geralmente mostram um infiltrado linfoplasmocitário, com a aspiração muitas vezes sendo hipocelular e a biópsia geralmente hipercelular. O diagnóstico é baseado principalmente na detecção da proteína IgM monoclonal no soro. Idealmente, o nível de IgM deve ser medido por nefelometria em vez de apenas eletroforese de proteínas, pois este último método geralmente resulta em níveis menores. Em pacientes com IgM superior a 4 g/dl, é recomendada a determinação da viscosidade, que pode ser medida pelo viscosímetro de Ostwald. As cadeias leves kappa estão presentes em 75% dos casos. Os pacientes podem apresentar alterações laboratoriais falsas devido a interferentes das proteínas monoclonais circulantes, que podem resultar em valores falsamente baixos ou altos de bilirrubina, fosfatos e outras alterações (Neto, 2014).

Para IWMF (2020), vários testes são conduzidos para determinar o diagnóstico de MW, além de monitorar o estado da doença ao longo do tratamento. Esses testes incluem:

- Biópsia da medula óssea: É o exame definitivo para confirmar o diagnóstico de MW. Embora seja crucial para o diagnóstico, sua utilização para monitorar a doença é menos comum. O procedimento é realizado geralmente em ambiente médico sob anestesia local ou sedação leve, obtendo-se uma amostra da cristailíaca posterior ou, em casos raros, do esterno ou de outros ossos.
- Hemograma completo: Detecta baixos níveis de glóbulos vermelhos e de hemoglobina, frequentemente associadas à anemia em pacientes com MW, o que muitas vezes requer tratamento.
- Painel metabólico abrangente: Fornece uma visão geral do metabolismo e equilíbrio químico do corpo, medindo diversos parâmetros sanguíneos, como albumina, ureia, cálcio, entre outros, que podem ser afetados pela MW.
- Imunoglobulinas: Avaliam as concentrações de anticorpos séricos, com destaque para a imunoglobulina M (IgM) monoclonal, cujo aumento é característico da MW. Além disso, a presença de IgM no soro, juntamente com os resultados da biópsia da medula óssea, é fundamental para o diagnóstico. Outras imunoglobulinas, como IgG e IgA, frequentemente estão abaixo dos níveis normais, aumentando o risco

de infecções.

Imagiologia: Inclui tomografias computadorizadas (TC) do tórax, abdômen e pelve, preferencialmente com contraste, essenciais para o diagnóstico da MW, especialmente em casos de aumento de gânglios linfáticos ou baço, ou suspeita de infiltração de células de MW em outras partes do corpo. Outros exames de imagem, como radiografias, ressonância magnética, ultrassom e tomografia por emissão de positrões, podem ser úteis em situações clínicas específicas. 3000 mg/dL, ou em caso de suspeita de hiperviscosidade (espessura excessiva do sangue).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental destacar algumas considerações finais sobre o diagnóstico da macroglobulinemia de Waldenström (MW). Primeiramente, o diagnóstico preciso dessa condição requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo hematologistas, patologistas e outros especialistas, sendo analisado ao todo, ela é um linfoma que ainda precisa ser muito explorado, demandando então uma investigação detalhada, pois, como destacado ao longo deste artigo, diversas outras patologias compartilham critérios diagnósticos semelhantes aos da MW. Os critérios diagnósticos clássicos da MW incluem a presença de IgM monoclonal no soro, evidências de infiltrado linfoplasmocitário na medula óssea e a presença de sintomas relacionados à doença.

No entanto, com os avanços nas técnicas de diagnóstico por imagem e análises genéticas, outros parâmetros têm sido considerados, como a detecção de mutações específicas, como MYD88 e CXCR4, que podem influenciar o prognóstico e o tratamento.

Além disso, é importante ressaltar a importância da avaliação clínica completa, incluindo história médica detalhada, exame físico minucioso e investigação de sinais e sintomas sugestivos de MW, como anemia, hiperviscosidade, hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia.

O diagnóstico diferencial da MW deve ser feito com outras condições que apresentam características semelhantes, como linfoma linfoplasmocítico, gamopatia monoclonal de significado incerto (MGUS), mieloma múltiplo e outras doenças linfoproliferativas.

Por fim, é fundamental ressaltar que o diagnóstico precoce e preciso da MW é

essencial para a implementação de estratégias terapêuticas adequadas, visando controlar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição rara, mas potencialmente grave.

REFERÊNCIAS

ASKARI, E.; RODRIGUEZ, S.; GARCIA-FILHOS, R. Macroglobulinemia de Waldenström: uma exploração da patologia e diagnóstico de um complexo malignidade de células B. **Jornal de Medicina do Sangue**, 30 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JBM.S267938>. Acesso em: 16 maio 2024.

BUSH, C.; JURCZAK, W.; SALEM, J. *et al.* Manejo da macroglobulinemia de Waldenström com inibidores de BTK. **Springer Nature**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01732-9>. Acesso em: 14 maio 2024.

CAO, X.; YE, Q.; ORLOWSKI, R. *et al.* Macroglobulinemia de Waldenström com envolvimento extramedular no diagnóstico inicial pressagia pior prognóstico. **Jornal de Hematologia e Oncologia**, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0172-y>. Acesso em: 14 maio 2024.

COIMBRA, S.; NEVES, R.; LIMA, M. *et al.* Waldenström's macroglobulinemia – a review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 60, n. 5, p. 490-499, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.05.019>. Acesso em: 05 mar. 2024.

ELBA, S.; CASTELLINO, A.; SORIASIO, R. *et al.* Mieloma múltiplo versus macroglobulinemia de Waldenström com imunoglobulina M (IgM): desafios diagnósticos e opções terapêuticas: relato de dois casos. **Journal of Medical Case Reports**, 22 jun. 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s13256-020-02380-2>. Acesso em: 10 abr. 2024.

GETZ, M. Macroglobulinemia de Waldenström: atualização de 2019 sobre diagnóstico, estratificação de risco e tratamento. **American Journal of Hematology**, 17 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.25292>. Acesso em: 14 maio 2024.

IWMF, International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. **Acerca da macroglobulinemia de Waldenström – Ficha de dados**. Sarasota: IWMF, 2021. Disponível em: https://iwmf.com/wp-content/uploads/2021/03/Portuguese-Portugal_AboutWMDetails-1.22-1.pdf. Acesso em: 14 maio 2024.

KRZISCH, D.; GUEDES, N.; BOCCON-GIBOD, C. *et al.* Cytogenetic and molecular abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia patients: correlations prognostic impact. **American Journal of Hematology**, v. 96, n. 1, p. 1569-1579, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajh.26339>. Acesso em: 01 mar. 2024.

NETO, R. A. B. Macroglobulinemia de Waldenström: diagnóstico e abordagem inicial para o tratamento. **Medicina Net**, 17 set. 2014. Disponível em:

https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5931/macroglobulinemia_de_waldenstrom.htm#:~:text=A%20Macroglobulinemia%20de%20Waldenstrom%20apresenta,de%20CD19%2C%20Cd20%20e%20CD24. Acesso em: 14 maio 2024.

POCONESTA, C. C.; PARRAGUEZ, M. T.; ZELADA, M. E. *et al.* Guia de Práticas Clínicas para Diagnóstico e Tratamento de Macroglobulinemia de Waldenström. **Sociedade Chilena de Hematologia (SOCHHEM)**, 2017. Acesso em: 14 maio 2024.

PRAVITA, S.; BINTORO, U.; AMRITA, N. Desafios diagnóstico em macroglobulinemia de Waldenström: relato de caso. **Bali Medical Journal (Bali MedJ)**, 2022, v. 11, n. 1, p. 202-204. Disponível em: <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i1.3160>. Acesso em: 14 maio 2024.

RAVI, G.; KAPOOR, P. Current approach to Waldenström Macroglobulinemia. **Cancer Treatment Research Communications**, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100527>. Acesso em: 25 mar. 2024.

SHEHAB, S.; SEMERDZHIEV, D.; REEVES, J. *et al.* Macroglobulinemia de Waldenström: clínica em idoso masculino. **Cureus**, 25 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.44127>. Acesso em: 14 maio 2024.

VILAY, A.; GETZ, M. Revisão em hematologia translacional, macroglobulinemia de Waldenström. **Sociedade Americana de Hematologia**, 15 jun. 2007, v. 109, n. 12. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/sanguine-5096>. Acesso em: 14 maio 2024.