

### Macroglobulinemia de Waldenström

#### O que é?

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um linfoma ou cancro do sistema linfático. A doença ocorre num tipo de glóbulo branco denominado linfócito B ou célula B, que normalmente se desenvolve dando origem a um plasmócito cuja função é produzir imunoglobulinas (anticorpos) para ajudar o corpo a lutar contra infeções. No caso da MW, existe uma alteração maligna na célula B durante as fases finais do desenvolvimento, continuando a proliferar para um clone de células idênticas, principalmente na medula óssea, mas também nos gânglios linfáticos e noutros tecidos e órgãos do sistema linfático. Estas células clonais produzem em excesso anticorpos de uma determinada classe, designados IgM.

Ao microscópio, as células de MW têm características tanto de linfócitos B como de plasmócitos e designam-se células linfoplasmocíticas. Por esse motivo, a MW é classificada como um tipo de linfoma não Hodgkin designado linfoma linfoplasmocítico (LLP). Cerca de 95% dos casos de LLP são MW; os restantes 5% não produzem IgM e, conseqüentemente, não são classificados como MW. A MW é uma doença muito rara. Por ano, são diagnosticados apenas cerca de 1500 doentes com MW nos Estados Unidos. Por norma, a MW é indolor (de progressão lenta) e pode ser gerida como uma doença crónica ao longo de vários anos. Contudo, ainda não tem cura.

Como resultado da proliferação na medula óssea e noutros locais, as células linfoplasmocíticas de MW poderão interferir com o funcionamento normal. Na medula óssea, onde as células sanguíneas são produzidas, as células de MW “expulsam” as células sanguíneas normais e poderão conduzir a uma redução em hemogramas normais. Nos gânglios linfáticos e noutros órgãos, as células de MW poderão originar um alargamento destas estruturas e outras complicações.

A sobreprodução de IgM poderá também causar muitos sintomas associados à doença. A IgM é um anticorpo de grandes dimensões e tende a tornar o sangue mais espesso do que o normal, uma condição designada hiperviscosidade. Por vezes, a IgM poderá identificar incorretamente os tecidos do corpo como agentes “estranhos”, fixando-se nos mesmos e provocando inflamação e lesões.

### Causas e fatores de risco

Não existe uma causa definitiva da MW. Como acontece com a maioria dos cancros, existem, provavelmente, vários fatores de risco envolvidos. Alguns poderão consistir em fatores genéticos hereditários de predisposição e outros poderão dever-se a exposições ambientais ou ocupacionais ocorridas ao longo da vida.

Existem diversos fatores de risco conhecidos que aumentam a probabilidade de desenvolver MW. Estes incluem:

- **Sexo masculino** – A incidência de MW é significativamente superior nos homens do que nas mulheres.
- **Envelhecimento** – A idade média no diagnóstico é de aproximadamente 65 anos, embora existam casos de doentes com apenas 18 anos de idade. A incidência anual aumenta drasticamente com o aumento da idade.
- **Raça caucasiana** – A incidência é superior na população branca em comparação com a população negra. Contudo, não existem dados fidedignos disponíveis quanto a outras raças.

- **Gamopatia monoclonal de significado indeterminado IgM (MGUS IgM)** – Refere-se a uma condição em que a presença de IgM monoclonal é detetada nos testes sanguíneos, mas sem evidência de malignidade na medula óssea. Num estudo a longo prazo de MGUS IgM, a incidência da progressão da MW e de outras malignidades da célula B foi de 10% em 5 anos, 18% em 10 anos e 24% em 15 anos — uma taxa de progressão de cerca de 1,5% por ano.
- **Suscetibilidade familiar** – Vários estudos apontam para um elemento de suscetibilidade familiar, dado que cerca de 20% dos doentes têm familiares com MW ou outras malignidades da célula B.

Os fatores ambientais, como a exposição à radiação e ao Agente Laranja, bem como a exposição ocupacional a couro, borracha, tintas, corantes e solventes, foram também reportados em alguns estudos. Da mesma forma, foram reportadas determinadas doenças autoimunes e vírus, como a hepatite C. Contudo, nenhum destes fatores ambientais tem sido associado de forma consistente ao aumento de risco.

## Prognóstico

Não existem tratamentos que curem a MW, embora, na maioria dos casos, a doença tenha uma progressão lenta e possa ser gerida eficazmente com terapias apropriadas. Muita da literatura mais antiga sobre a MW cita uma taxa de sobrevivência de 5 a 7 anos após o diagnóstico. Estes números continuam a surgir ocasionalmente. Os doentes devem estar cientes de que tal se baseia em estudos conduzidos antes de muitos dos tratamentos mais recentes estarem amplamente em uso, especialmente anticorpos monoclonais, inibidores de proteassoma e, atualmente, as terapias direcionadas às vias de sinalização da célula B. Investigadores de renome da MW indicam que a sobrevivência é muito maior hoje dadas as rápidas melhorias em termos de opções terapêuticas para os doentes com MW. Esta indicação, aliada ao facto de a MW ser diagnosticada sobretudo a pessoas mais velhas, coloca a sua taxa de sobrevivência mais próxima daquela que é prevista para a população geral. É importante ter em atenção que as taxas de sobrevivência divulgadas são baseadas na forma como os grupos de pessoas com MW respondem ao tratamento. Estas estatísticas são menos úteis na caracterização do prognóstico de um indivíduo com MW em particular, cujo panorama possa ser influenciado por vários fatores, nomeadamente o estado de saúde geral, o acesso a terapias, e tolerância ou efeitos secundários. Os doentes devem conversar com os profissionais de saúde que os acompanham para obterem uma avaliação individualizada sobre o seu panorama a longo prazo.

## Sinais e sintomas da doença

Uma vez que a MW tem uma progressão lenta, poderão não existir sinais ou sintomas da doença durante vários anos antes e até depois do diagnóstico. Dado que não existem, atualmente, tratamentos que curem a MW ou que impeçam a sua progressão, os doentes assintomáticos ou com sintomas leves devem ser colocados numa situação de “observação e espera”, um período durante o qual não são tratados, mas são regularmente monitorizados pelos profissionais de saúde que os acompanham quanto a mudanças no estado da doença.

Quando os sinais ou sintomas aparecem, poderá não haver correlação entre o nível de IgM monoclonal e/ou a quantidade de infiltração da medula óssea e o grau de gravidade dos sintomas. Os doentes com resultados de testes laboratoriais semelhantes podem apresentar graus e tipos de sintomas significativamente diferentes.

Seguem-se as condições com os sinais ou sintomas habituais que podem ocorrer em doentes com MW. Dependendo da gravidade, poderão indicar a necessidade de tratamento. Importa realçar que vários destes sinais ou sintomas estão também associados a outras condições, não sendo correto assumir que a MW é a única causa.

**Anemia** – Produção reduzida de glóbulos vermelhos, que transportam oxigénio dos pulmões para os tecidos. Embora a anemia tenha muitas causas, é a manifestação mais comum da infiltração de células linfoplasmocíticas na medula óssea e os seus sintomas, geralmente, iniciam o processo que conduz a um diagnóstico de MW. Estes sintomas incluem palidez, fraqueza, fadiga, tonturas, palpitações cardíacas e falta de ar.

**Linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia** – Alargamento dos gânglios linfáticos, do baço e do fígado, respetivamente. A menos que o alargamento seja significativo, frequentemente passa despercebido.

**Hiperviscosidade** – Aumento da espessura do sangue, que na MW é provocado por um elevado nível de IgM. Os sinais e sintomas de hiperviscosidade incluem hemorragia crónica do nariz, das gengivas e, menos frequentemente, do trato gastrointestinal; dores de cabeça; zumbidos nos ouvidos; tonturas; perda de coordenação ou equilíbrio, perda auditiva; perda de visão ou visão desfocada; veias dilatadas na retina em forma de salsicha; e inchaço do disco ótico na parte posterior do olho. Em casos graves, pode desenvolver-se insuficiência cardíaca, sonolência, estupor e coma. Os sintomas de hiperviscosidade ocorrem maioritariamente em concentrações de IgM superiores a 4000 mg/dl. No entanto, tais concentrações não são necessariamente associadas a hiperviscosidade, pois existe uma variabilidade considerável no que toca à quantidade de IgM na origem de sintomas de hiperviscosidade num indivíduo.

**Sintomas constitucionais (também designados sintomas B)** – Estes incluem febre recorrente, suores noturnos, perda de peso e fadiga.

**Neuropatia periférica** – Caracterizada por sensações de entorpecimento, formigueiro, ardor ou picadas, comumente verificadas, em primeira instância, nos pés. Estas sensações são geralmente simétricas, afetando ambos os pés de forma igual, e progridem lentamente para os joelhos antes de começarem a afetar as mãos e os braços. Poderá desenvolver-se fraqueza nos braços e nas pernas. A neuropatia periférica ocorre em cerca de 25% dos doentes com MW e pode surgir devido ao facto de a IgM monoclonal atacar componentes específicos dos nervos, afetando a condução nervosa. Também pode ser provocada por tratamentos que incluam bortezomib, ou outros agentes neurotóxicos.

**Doença por aglutininas a frio** – Caracterizada pela presença de uma elevada concentração de anticorpos circulantes direcionados aos glóbulos vermelhos. Habitualmente, os anticorpos ligam-se às células a baixas temperaturas corporais, podendo causar anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos). Os sinais e sintomas variam de acordo com a gravidade da doença e poderão incluir dores nos dedos das mãos e dos pés após exposição ao frio, anemia, fadiga, falta de ar, icterícia, fenómeno de Raynaud (palidez dos dedos das mãos e dos pés, do nariz e/ou das orelhas) em tempo frio e urina escura devido à presença de hemoglobina.

**Crioglobulinemia** – Uma condição na qual a IgM circulante apresenta as propriedades da crioglobulina, que é uma proteína que se precipita a baixas temperaturas corporais. Quando a concentração de IgM atinge níveis elevados, o anticorpo precipitado obstrui fisicamente os vasos sanguíneos mais pequenos, fazendo com que os dedos das mãos e dos pés fiquem azulados em tempo frio; fenómeno de Raynaud; púrpura (marcas roxas na pele); e hemorragias, úlceras e gangrenas dos dedos das mãos e dos pés, do nariz e das orelhas.

**Trombocitopenia** – Produção reduzida de plaquetas, que são importantes para a coagulação do sangue. Os sintomas habituais caracterizam-se por hemorragias, geralmente das gengivas e do nariz, pequenos pontos avermelhados na pele, designados petéquias, e aparecimento fácil de hematomas.

**Amiloidose** – Um grupo de doenças raras provocadas pela acumulação de uma proteína anormal, designada amiloide, em diversos tecidos e órgãos do corpo. A proteína amiloide forma fibrilhas que poderão prejudicar estas partes do corpo ou interferir com o seu funcionamento normal. A proteína poderá ser depositada numa área localizada ou por todo o corpo. Os tecidos e órgãos mais comumente afetados são os rins, o coração, o trato gastrointestinal, os nervos periféricos e o fígado. Os sintomas podem variar em grande medida conforme os tecidos e órgãos que apresentarem depósitos anormais de fibrilhas. Os sinais e sintomas de amiloidose poderão ser vagos, como fraqueza, fadiga, perda de peso, falta de ar, sensação anormal nos pés, fígado e/ou baço aumentados, hemorragia debaixo da pele ou anemia. Os sinais e sintomas mais específicos poderão incluir inchaço das extremidades, macroglossia, síndrome do túnel cárpico, má absorção de alimentos, espessamento da pele e insuficiências cardíaca congestiva e renal de causas desconhecidas.

**Síndrome de Bing-Neel** – Caracterizada pela infiltração de células linfoplasmocíticas no sistema nervoso central (cérebro e espinal medula). Esta é uma condição muito rara que pode resultar em deterioração mental, confusão, distúrbios visuais, irritabilidade, mudanças de personalidade, convulsões e coma.

**Outros sinais e sintomas** – Podem ocorrer infeções recorrentes, particularmente dos seios e do trato respiratório superior, com maior frequência em doentes com MW do que na população geral. Ocasionalmente, as células linfoplasmocíticas de MW podem infiltrar-se nos pulmões e produzir massas ou efusões pleurais (fluido no peito). É raro verificarem-se casos de envolvimento dos rins e lesões nos ossos. Ocasionalmente, os doentes terão erupções cutâneas ou urticária e, em raras ocasiões, as células linfoplasmocíticas poderão infiltrar-se na pele. Um pequeno número de doentes poderá apresentar massas de células de MW em várias partes do corpo, incluindo nas extremidades, na coluna, no peito e na órbita do olho.

## Testes médicos comuns usados para diagnóstico e monitorização da doença

O exame físico é o processo pelo qual o profissional de saúde examina o corpo de um doente quanto a sinais da doença. Envolve a realização de um historial médico, que é uma verificação dos sintomas sentidos pelo doente, bem como perguntas sobre o registo de saúde atual e passado do doente.

A frequência dos exames físicos para monitorizar a doença após o diagnóstico depende do estado da doença. Os doentes com MW estáveis e que apresentem uma evolução lenta da doença poderão necessitar de uma consulta de hematologia/oncologia apenas uma ou duas vezes por ano. Por sua vez, os doentes com diagnósticos recentes ou aqueles que apresentem progressão da doença serão seguidos em intervalos mais frequentes, talvez uma vez a cada 2 ou 3 meses. Os doentes em tratamento poderão ser monitorizados com uma frequência ainda maior (uma vez por semana, possivelmente) devido aos efeitos secundários que é necessário identificar numa fase inicial de modo a serem geridos de forma eficaz.

Nesse sentido, são realizados vários testes para determinar um diagnóstico de MW. Muitos destes testes são usados para monitorizar o estado da doença, antes, durante e após o tratamento.

**Biópsia da medula óssea** – A biópsia da medula óssea (BMO) é o teste definitivo para confirmar o diagnóstico de MW. Embora seja necessária para o diagnóstico, a sua utilização para monitorizar a doença é pouco frequente. Este procedimento pode ser efetuado num consultório médico ou num ambiente monitorizado (como um hospital) sob anestesia local ou sedação ligeira. O espécime é geralmente obtido a partir da crista ilíaca posterior (parte posterior do osso do quadril) através de uma agulha de grande diâmetro, embora em casos raros possa ser retirado do esterno (osso do peito) ou de outros ossos. Durante o procedimento, é possível recolher uma amostra líquida da medula óssea (aspiração da medula óssea) e uma amostra sólida (biópsia da medula óssea).

Um patologista examina as células da medula óssea ao microscópio e poderá solicitar testes adicionais com

coloração especial, citometria de fluxo, técnicas de reação em cadeia de polimerase, sequenciação do genoma ou análise FISH para identificar melhor o tipo de células cancerígenas presentes. Na MW, o patologista irá notar um aumento de células linfoplasmocíticas (que apresentam características de linfócitos e de plasmócitos) e prever a dimensão da infiltração destas células na medula óssea. O patologista irá também examinar a medula para determinar quão saudável está, e se aparenta ser capaz de gerar um volume adequado de células sanguíneas normais.

Mesmo com uma sedação ligeira, o doente poderá sentir um breve desconforto durante o procedimento e alguma dor no local da biópsia posteriormente, quando o efeito da medicação sedativa desvanecer. A maioria dos doentes pode regressar a casa logo após o procedimento.

Um dos principais meios para avaliar o estado de doença de um doente de MW é através da realização de testes sanguíneos periódicos. Entre os conjuntos de testes mais comuns estão o hemograma completo (CBC), o painel metabólico abrangente (CMP) e as imunoglobulinas. Outros testes indicados abaixo poderão ser adicionados, conforme necessário.

**Hemograma completo** – Este painel mede o número e a percentagem de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas no sangue e fornece outras informações úteis acerca da estrutura destas células. Este teste determina também a quantidade de hemoglobina no sangue. A hemoglobina é a molécula dos glóbulos vermelhos responsável pelo transporte do oxigénio pelo corpo. Em doentes com MW, a contagem de glóbulos vermelhos e de hemoglobina poderá ser inferior ao normal, conduzindo a anemia. Esta é uma das condições mais comuns em doentes com MW, levando, frequentemente, à necessidade de tratamento.

**Painel metabólico abrangente** – Este teste permite obter uma imagem geral do metabolismo e do equilíbrio químico do corpo. O painel mede os níveis sanguíneos da albumina, o azoto ureico no sangue, o cálcio, o dióxido de carbono, o cloreto, a creatinina, a glucose, o potássio, o sódio, a bilirrubina total, a proteína total e as enzimas hepáticas (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e aspartato aminotransferase).

**Imunoglobulinas** – São anticorpos (proteínas) produzidos pelo corpo para combater as infeções. A imunoglobulina M (IgM) monoclonal é produzida em excesso pelas células cancerígenas da MW e, juntamente com os resultados da biópsia da medula óssea, a sua presença no soro é necessária para determinar um diagnóstico de MW. A IgM é também um dos principais marcadores para monitorizar a doença. As restantes imunoglobulinas, como IgG e IgA, são muitas vezes inferiores ao normal em doentes com MW, potencialmente conduzindo a um risco acrescido de infeções. Os testes à imunoglobulina incluem imunoglobulinas séricas quantitativas, eletroforese de proteínas séricas (SPEP) e eletroforese de imunofixação sérica (SIFE).

**Imagiologia** – As tomografias computadorizadas (TC) do peito, abdómen e bacia, de preferência com contraste, são uma parte fundamental do trabalho de diagnóstico da MW, particularmente em doentes com gânglios linfáticos aumentados ou o baço aumentado, ou, no caso de se suspeitar de infiltração de células de MW, noutras partes do corpo. O raio X, a ressonância magnética, o ultrassom e a tomografia por emissão de positrões podem ser úteis em condições clínicas específicas.

**Exame de olho dilatado** – Exame sugerido caso a IgM seja igual ou superior a 3000 mg/dL, ou em caso de suspeita de hiperviscosidade (espessura excessiva do sangue). É preferível que o exame seja realizado por um oftalmologista familiarizado com a MW e os efeitos que esta tem ao nível dos olhos.

## Tratamentos e efeitos secundários

Os doentes com MW devem ser tratados quando apresentam sintomas e não apenas com base nos resultados dos testes sanguíneos. Isto aplica-se não só à consideração de tratamento inicial (primeira linha), mas também ao tratamento após reincidência. Muitas terapias têm efeitos secundários tóxicos e tratar doentes que ainda não apresentam sintomas poderá ter um efeito adverso na qualidade de vida e na saúde.

O ibrutinib por si só ou em combinação com o rituximab foi aprovado para o tratamento da MW pela Autoridade dos Alimentos e Medicamentos (do inglês Food and Drug Administration – FDA) dos EUA e pela Agência Europeia de Medicamentos. O zanubrutinib também foi aprovado pela FDA, Health Canada, Agência Europeia de Medicamentos e pela Austrália para o tratamento da MW. O zanubrutinib foi também condicionalmente aprovado pela Autoridade Nacional do Medicamento (National Medical Products Administration – NMPA) da China para o tratamento da MW em doentes com MW recidivante ou refratária. Antes destas aprovações, a maioria dos tratamentos usados para a MW haviam sido aprovados para os cancros associados do linfoma folicular, da leucemia linfocítica crónica e do mieloma múltiplo. Depois de os testes clínicos de Fase 1 e Fase 2 terem estabelecido que estes tratamentos tinham um perfil de segurança aceitável e eram eficazes em doentes com MW, os mesmos foram prescritos para utilização “off label” no tratamento de MW. Atualmente, o processo de prescrição “off label” mantém-se em uso e mantém-se válido.

Não existe um padrão de terapia único para tratar a MW. Estão disponíveis muitas opções de tratamento para doentes com MW, mas uma discussão completa sobre cada uma delas encontra-se fora do âmbito desta ficha de dados. Para obter mais informações sobre estas opções terapêuticas, consulte os Guias de Opções de Tratamentos e Fichas de informação de tratamento específico no site da IWMF em [IWMF & Affiliate Publications](#). As opções de tratamento atualmente disponíveis incluem um ou mais dos seguintes:

- **Quimioterapia** com agentes alquilantes, como ciclofosfamida e bendamustina, ou com análogos a nucleosídeos, como fludarabina e cladribina;
- **Terapia biológica** com anticorpos monoclonais, como rituximab e ofatumumab;
- **Inibidores de proteassoma**, como bortezomib, carfilzomib, e ixazomib;
- **Terapias direcionadas** às vias de sinalização da célula B, incluindo inibidores de BTK, como ibrutinib;

**Procedimentos cirúrgicos ou outros**, incluindo esplenectomia (remoção cirúrgica do baço), plasmaférese para remoção temporária da IgM do soro (principalmente na presença de hiperviscosidade), radiação direcionada para reduzir o tamanho dos gânglios linfáticos ou da massa das células de MW, e transplante de células estaminais.

As terapias direcionadas mais recentes em fase de teste (incluindo o inibidor de BCL2 venetoclax e a segunda geração de inibidores de BTK (acalabrutinib, zanubrutinib e tirabrutinib) e as combinações destes fármacos com terapias anteriores estão a ser adicionadas às opções de tratamento. Poderá ser necessária a terapia de suporte, como transfusões ou fatores de crescimento para melhorar a produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, durante os regimes de tratamento para a MW.

Enquanto o tratamento está a ser considerado, o doente com MW poderá querer solicitar aos profissionais de saúde que consultem um especialista em MW num centro médico de maiores dimensões, para obter uma segunda opinião médica acerca da necessidade de tratamento e das várias opções de tratamento disponíveis. Tal pode ser muito útil, pois poucos profissionais de saúde têm particular experiência com uma doença rara

como a MW. Um estudo recente da Mayo Clinic demonstrou que são alcançados melhores resultados quando os doentes com MW são tratados por profissionais de saúde em instalações que recebem um maior número de doentes.

Muitos dos tratamentos anteriores em vigor continuam a ser adequados para doentes com MW. Embora os novos fármacos direcionados às vias de sinalização da célula B representem um avanço muito importante no tratamento, não se trata de uma cura para a MW e nem todos respondem ao tratamento ou conseguem tolerar os seus efeitos secundários.

Habitualmente, o tratamento pode ser administrado em regime ambulatorio ou em casa e poderá ser de uso oral, por injeção intramuscular ou subcutânea ou por terapia intravenosa. Alguns tratamentos requerem a toma de determinados medicamentos no dia anterior ou no próprio dia do tratamento para minimizar os efeitos secundários associados. Tradicionalmente, o tratamento é feito em ciclos que podem demorar várias semanas ou meses, consoante o curso da terapia selecionada. Não é incomum ter um ciclo de terapia seguido de um período de espera de uma semana ou de um mês antes do início de um novo ciclo de tratamento. Algumas das terapias orais mais recentes, como ibrutinib, requerem uma dosagem diária até à reincidência ou ao desenvolvimento de toxicidades significativas.

Uma reincidência ou recaída após o tratamento ocorre quando os valores laboratoriais e os sinais e sintomas físicos começam a apresentar uma tendência de deterioração. Estes sinais e sintomas poderão ser bastante semelhantes aos que conduziram ao tratamento inicial. Nesta fase, os doentes e os respetivos profissionais de saúde veem-se obrigados a escolher as medidas adequadas a tomar em seguida, quer seja o reinício do tratamento quer seja a monitorização periódica continuada.

A gravidade dos sintomas, o estado de saúde geral, a qualidade de vida e a disponibilidade para integrar futuros transplantes de células estaminais pesarão na decisão sobre o momento de reiniciar o tratamento. A questão que se coloca é: que tratamento escolher? No geral, se um doente tiver apresentado resultados positivos com uma terapia anterior que conduziu a um período de resposta significativo (2 anos ou mais), nesse caso poderá ser adequada uma repetição de tratamento com a mesma terapia. Se uma terapia anterior não tiver sido muito eficaz ou se o período de resposta tiver sido curto, recomenda-se outro tipo de terapia.

A IWMF incentiva também os doentes a considerarem a hipótese de participar em ensaios clínicos, se estiverem a pensar em tratamento. É possível encontrar informações sobre os ensaios clínicos atualmente disponíveis no site do governo dos Estados Unidos em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

A maioria dos tratamentos para MW aportam efeitos secundários que podem incluir um ou mais dos seguintes: náuseas ou vômitos, obstipação, diarreia, hemogramas baixos, queda de cabelo, fadiga, reações a infusões, risco acrescido de infeções e neuropatia.

Os doentes em tratamento devem solicitar informação por escrito quanto aos potenciais efeitos secundários e sobre como geri-los. Existem terapias de suporte que ajudam a gerir muitos destes efeitos secundários. Os doentes devem discutir com os profissionais de saúde quaisquer alterações aos sintomas ou possíveis efeitos secundários que sofram, mesmo que não tenham a certeza da sua relação com o tratamento.

## Desenvolvimentos recentes

A investigação da genética na área da MW registou um desenvolvimento assinalável em 2011 com a descoberta de uma única mutação num gene denominado MYD88 com uma frequência de 90% ou mais em doentes com MW. Esta foi a primeira vez que todo o genoma, ou o conjunto completo de ADN, de doentes com MW foi sequenciado, visando determinar os genes que estavam presentes nas células cancerígenas dos

doentes e que não se apresentavam nas células normais. O mesmo estudo reportou que a mutação do MYD88, designada MYD88 L265P, estava longe de ser tão prevalente na maioria dos outros tipos de linfomas ou em mielomas múltiplos. Posteriormente, os estudos complementares, realizados por investigadores na área da MW em todo o mundo, validaram estas evidências.

Os investigadores continuam a estudar os efeitos da mutação em vias de sinalização celular complexas a jusante, bem como a forma como estas vias de sinalização poderão, por sua vez, promover o crescimento e a proliferação das células de MW. As diretrizes atuais recomendam testes AS-PCR de deteção da mutação MYD88 L265P nas células da medula óssea de doentes suspeitos com MW e caracterizou o teste como essencial para o diagnóstico da MW. A presença da mutação ajuda não apenas a confirmar o diagnóstico, como a ausência de uma mutação no MYD88 (designado MYD88 selvagem) poderá afetar negativamente a resposta à terapia de inibidores de BTK em doentes com MW.

Muitas outras mutações genéticas parecem ser bastante comuns em doentes com MW, embora não com a escala da mutação MYD88 L265P. Um desses grupos de mutações ocorre no gene CXCR4 com uma frequência entre 30-40%. Os estudos demonstram que as mutações neste gene têm um impacto no quadro clínico da MW e afetam negativamente a resposta à terapia com ibrutinib. Neste momento, na prática clínica é tecnicamente difícil detetar fidedignamente as várias possíveis mutações CXCR4. Contudo, ainda estão a decorrer estudos para aperfeiçoar e uniformizar os métodos de deteção.

A IWMF desempenhou um papel importante no financiamento destes estudos genéticos recentes e pretende expandir o seu trabalho de investigação num futuro próximo. Desde a sua constituição em 1998, a IWMF angariou mais de 18 milhões de dólares norte-americanos para investigação e desenvolveu relações sólidas com muitas instituições nos Estados Unidos, no Canadá e no estrangeiro. Todos os possíveis projetos de investigação financiados pela IWMF são revistos por um comité independente que inclui membros do nosso prestigiado Comité Científico Consultivo (CCC), presidido conjuntamente por Stephen M. Ansell, MD e PhD, da Mayo Clinic e por Steven P. Treon, MD e PhD, do Dana-Farber Cancer Institute. Este comité dá feedback aos investigadores e recomenda os projetos de investigação mais promissores ao Conselho de Administração da IWMF para consideração de financiamento.

Em 2014, a Fundação decidiu ser o momento certo para atualizar a sua estratégia de investigação e incentivar a cooperação de muitos dos maiores intervenientes da comunidade de investigação na área da MW. Para o fim, a IWMF juntou-se à Leukemia & Lymphoma Society (LLS) e patrocinou o evento Strategic Research Roadmap Summit em maio de 2015. O evento contou com um número significativo de investigadores na área da MW e resultou na identificação de áreas de prioridade fundamentais onde os estudos devem incidir. Foi dada continuidade ao trabalho da Summit e estas são as áreas de prioridade fundamentais atualmente identificadas:

- **Genómica e epigenómica** – A base genética da doença do gene MYD88 não mutado (também designado selvagem) permanece desconhecida. A utilização de técnicas melhoradas de sequenciamento genético laboratorial para identificar esta base deve ser uma importante prioridade. O epigenoma consiste em proteínas e compostos químicos que podem fixar-se ao ADN e ativar ou desativar os genes, controlando assim a produção de proteínas nas células. O epigenoma foi amplamente estudado noutras malignidades da célula B. Uma análise abrangente do epigenoma das células de MW cujo estado do MYD88 e CXCR4 é conhecido irá fornecer dados sobre possíveis terapêuticas direcionadas.
- **Sinalização** – São necessários estudos para identificar vias de sinalização e proteínas a jusante associadas aos genes MYD88 e CXCR4 mutados para desenvolver tratamentos futuros na área da MW.

- **Imunoterapia** – O mecanismo pelo qual o próprio sistema imunitário de um doente com MW pode ser manipulado ou acionado para reconhecer e conseqüentemente atacar as células de MW agressoras permanece desconhecido. É de vital importância compreender a biologia da resposta imunológica na área da MW.
- **Microambiente do tumor/da medula óssea** – É necessária investigação focada no papel desempenhado pelo microambiente do tumor e da medula óssea (a “vizinhança” em torno das células de MW) no apoio ao crescimento das células malignas na MW. São necessários estudos para melhor caracterizar os componentes do microambiente, bem como a sua contribuição para a progressão da doença e a resistência ao tratamento;
- **Gamopatia monoclonal de significado indeterminado IgM (MGUS IgM)** – Embora muitos doentes com a condição precursora denominada MGUS IgM alberguem mutações MYD88, é improvável que apenas a presença do MYD88 mutado explique a progressão da MW, tendo em conta as evidências obtidas a partir de modelos animais da doença. Uma compreensão das alterações genéticas e outras que ocorram durante a progressão da evolução lenta e, posteriormente, até à MW ativa poderá identificar doentes em risco de progressão e as intervenções que possam prevenir e suprimir a progressão.

Teve início em 2015 um convite para a apresentação de propostas sob a égide da iniciativa Research Roadmap por parte da IWMF que continua até hoje e se renova anualmente a cerca de 300 investigadores, tendo sido financiadas várias propostas importantes e promissoras.

## Sobrevivência

Os avanços no tratamento da MW conduziram a uma melhoria da esperança de vida para as pessoas que vivem com a doença. Alguns doentes experienciam respostas prolongadas ao tratamento e outros continuam a gerir a doença com terapias contínuas. Viver muito tempo com MW apresenta novos desafios: gerir a longo prazo os efeitos secundários inerentes ao tratamento (fadiga, risco acrescido de infeções, neuropatia, *chemo brain*, etc.) e lidar com problemas emocionais, sociais, de empregabilidade e financeiros que possam persistir.

Maximizar a qualidade de vida ao longo do percurso da MW é vital para o bem-estar geral e requer a participação ativa do doente com MW/prestador de cuidados e dos profissionais de saúde. As áreas fundamentais a ter em consideração podem incluir estilos de vida saudáveis (nutrição, atividade física, relaxamento, etc.), sistemas de suporte, aconselhamento, gestão da dor e uso de recursos financeiros/de empregabilidade. Idealmente, o objetivo é prosperar, e não apenas sobreviver, no âmbito da experiência individual de cada pessoa com MW.

## Acerca da IWMF

A International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) é uma organização sem fins lucrativos 501(c)(3) fundada por doentes e conduzida por voluntários que conta com uma importante visão, “Um mundo sem MW”, e uma missão para “Apoiar e educar todas as pessoas afetadas pela MW enquanto se avança com a descoberta de uma cura.”

A IWMF e os seus afiliados internacionais fornecem uma grande variedade de serviços para ajudar os doentes e os prestadores de cuidados a compreender e a lidar com a MW. Estes incluem uma rede de Grupos de Apoio, os nossos fóruns de debate em grupo na Internet, a linha de apoio e o e-mail geridos por voluntários e

a nossa revista trimestral, a *IWMF Torch*.

Dispomos de Pacotes de Informação para doentes e profissionais de saúde concebidos para fornecer informação de fácil leitura sobre a MW e como tornar-se membro da IWMF. Os Pacotes de Informação estão disponíveis gratuitamente, em várias línguas para além do Inglês, e podem ser descarregados de imediato no site ou enviados por e-mail mediante pedido no site ou no nosso escritório.

Incentivamos os doentes com MW e os prestadores de cuidados a participarem no Fórum Pedagógico anual, que oferece uma oportunidade única de conhecer as investigações e os tratamentos mais recentes na área da MW. É também uma forma excelente de interagir com outros doentes. O Fórum Pedagógico normalmente passa por várias regiões dos Estados Unidos. Vários dos nossos afiliados também organizam fóruns pedagógicos de forma periódica nos respetivos países.

É possível obter mais informações acerca da macroglobulinemia de Waldenström e sobre estes e outros serviços oferecidos pela IWMF no nosso site, em [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com). Os sites e dados de contacto dos nossos afiliados internacionais podem ser encontrados em [www.iwmf.com/about-us/international-affiliates](http://www.iwmf.com/about-us/international-affiliates).

A IWMF depende de donativos para continuar a sua missão e, nesse sentido, agradecemos o seu apoio. A Fundação mantém um escritório aberto em 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, EUA. É possível contactar o escritório por telefone via +1 941-927-4963, por fax via +1 941-927-4467 ou por e-mail via [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

## Agradecimentos

A IWMF agradece encarecidamente a Jorge J. Castillo, MD, do Dana-Farber Cancer Institute em Boston, MA, pela sua revisão médica desta publicação.

**Financiamento concedido através de um subsídio educativo ilimitado da *Pharmacyclics*, uma empresa *AbbVie*, e da *Janssen Biotech, Inc.***



As informações aqui apresentadas destinam-se apenas a fins pedagógicos. Não se destinam a substituir qualquer aconselhamento médico profissional. Os doentes devem usar as informações fornecidas mediante o total acompanhamento, e sob o cuidado, de um profissional médico especialista com experiência no tratamento de MW. Desencorajamos o uso das informações aqui contidas por parte de um doente sem que este informe o seu médico.

Copyright The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Atualizado dezembro 2021