

“HOT NEWS in HEMATOLOGY”

Sindromi linfoproliferative ed oltre...

Macroglobulinemia di Waldenström
Caso clinico

Roma, 17 giugno 2022

Silvia Ferraro

UOC Ematologia, Ospedale S. Eugenio

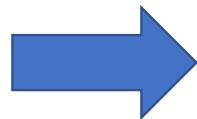
Disclosures

Presentazione clinica

- Donna di 70 anni
- Buone condizioni generali
- Anamnesi patologica remota:
 - k mammella nel 1992 (localizzato → sola chirurgia) recidivato nel 1995 (CHT + RT)
 - K ovaio nel 2014 → BRCA1 + → istero-annessectomia
 - Ipertensione arteriosa
 - Diabete

SETTEMBRE 2018

Comparsa di linfoadenopatia inguinale di 2 cm circa



AGOSTO 2014

Riscontro occasionale di CM IgM λ pari a 0.7 g/dl



TC TB → negativa



FU ambulatoriale fino a 2016
con valori stazionari

TC TB (ottobre 2018):

presenza di multiple linfoadenopatie sovrapposte sottodiframmatiche : max LN conglobati in sede paraortica e interaortocavale sottorenale con estensione agli assi iliaci (diametro 7 cm)

TC TB (ottobre 2018):
presenza di multiple linfoadenopatie
sovra-sottodiaframmatiche



Biopsia linfonodo inguinale di dx



Localizzazione di linfoma a cellule B periferiche «indolente» con differenziazione plasmacellulare

DICEMBRE 2018-GENNAIO 2019

Referto incompleto: cosa fare?



- Nuova biopsia
- Revisione istologica
- Esami ematici e BOM

BOM ed esami ematici

Esami ematici:

- Hb 9.5 g/dl, GB 6600/mmc (N 2100/mmc , L 3300),
PLTs 247.000/mmc
- Chimica renale ed epatica nella norma
- LDH 222, beta 2 microglobulina 7 mcg/dl
- PT 9.3 g/dl CM 3.8 g/dl
- BJ negativa

Comparsa di:

- Febbre
- perdita di peso
- astenia

BOM ed esami ematici

REFERTO MACROSCOPICO:

2 frammenti di circa cm 2 e cm 1 - 1cit

ALLEGAMENTO TECNICO: Accettazione: ; Macroscopica/Prelievo: Dott. Stefano Fratoni, Pacifici Maurizio, Processazione: Pacifici Maurizio ; Inclusione: Casciolini Maria ; Taglio: Donatella Cerro; Colorazione EE: Donatella Cerro ; messa in Lettura: Casciolini Maria; Immunoistochimica: Coordinatore TSLB : Dott. Sergio Mattaccini

REFERTO MICROSCOPICO:

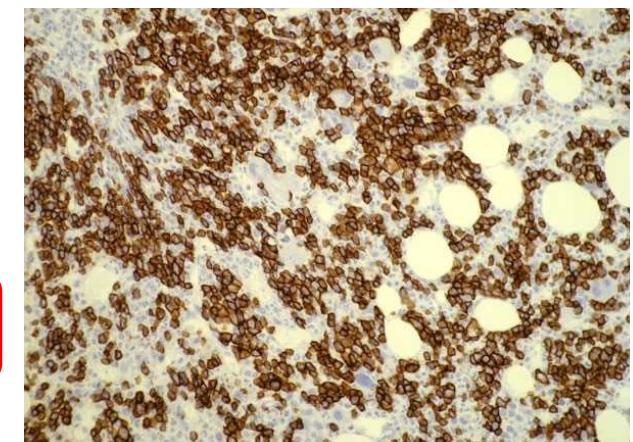
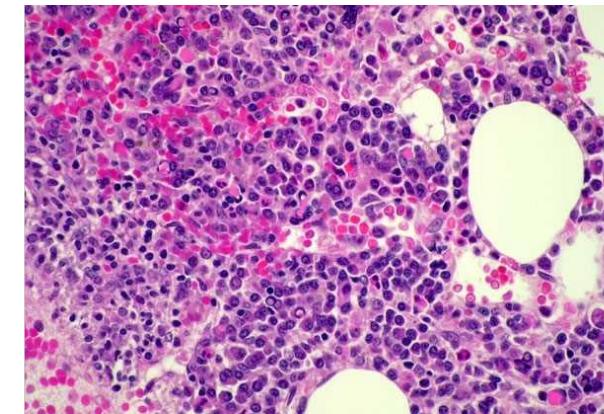
FRUSTOLO AGOBIOPTOCO OSTEOMIDOLLARE CON LACUNE MIDOLLARI SEDE DI UN MASSIVO INFILTRATO LINFOIDE (80<90% CIRCA) CON DISTRIBUZIONE INTERSTIZIALE, COSTITUITO DA UNA POPOLAZIONE DI PICCOLI LINFOCITI-B CON NUCLEI ROTONDEGGIANTI CON PROFILO TENDENZIALMENTE REGOLARE (TALORA IRREGOLARE), CROMATINA ADDENSATA, NUCLEOLI SINGOLI E/O MULTIPLI INCOSPICI E RIMA CITOPLASMATICA CHIARA; ELEMENTI LINFOCITARI DI PICCOLA TAGLIA CON PRESENZA DI ABBONDANTI CORPI DI DUTCHER COME PER ASPETTI DI DIFFERENZIAZIONE LINFOPLASMOCITOIDE E PLASMACELLULARE Matura. CARATTERIZZAZIONE IMMUNOISTOCHIMICA: CD79a+ CD20+ CD23+/- CD5- CICLINAD- IRF4/MUM-/+ CD138- ASSOCIATA COMPONENTE PLASMACELLULARE Matura CD138+ IRF4+ (10%) MONOTIPICA PER L'ESPRESSIONE CITOPLASMATICA DELLE CATENE LEGGERE LAMBDA+++ DELLE IMMUNOGLOBULINE (KAPPA--/+); IgM+.

- COMPONENTE CELLULARE EMOPOETICA RESIDUA (10<20% CIRCA) E RAPPRESENTATA DA GRUPPI CELLULARI DELLE GRANULOCITOPOIESI, ERITROCITOPOIESI E MEGACARIOCITOPOIESI NELLE VARIE FASI MATURATIVE. FIBROSI RETICOLINICA DIFFUSA GRADO-2.

COMMENTO: REPERTO IMMUNOMORFOLOGICO INDICATIVO DI INFILTRAZIONE NEOPLASTICA MIDOLLARE DA LINFOMA INDOLENTE DI DERIVAZIONE DAI LINFOCITI-B PERIFERICI CON SALIENTI ASPETTI DI DIFFERENZIAZIONE PLASMACELLULARE, CORRELATO A PAPROTEINEMIA DI TIPO IgM.

IN TALE AMBITO, AL FINE DELL'ULTERIORE VALUTAZIONE E DEFINIZIONE DIAGNOSTICA-DIFFERENZIALE IN PRIMA ISTANZA TRA UN LINFOMA MARGINALE CON SPICCATA DIFFERENZIAZIONE PLASMACELLULARE ED UN LINFOMA LINFOPLASMOCITICO(MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTROM) E' MANDATORIA LA COMPLETA CORRELAZIONE ED INTEGRAZIONE CON TUTTI GLI ULTERIORI CRITERI DIAGNOSTICI, INCLUSIVI DI:

- 1) COMPLETA CORRELAZIONE CON LA STADIAZIONE CLINICO-PATOLOGICA E STRUMENTALE DEL PAZIENTE [LINFOADENOMEGLALIE ? SPLENOMEGLALIA ?];
- 2) PROFILO FENOTIPICO CITOFLUORIMETRICO CONDOTTO SU ASPIRATO DI SANGUE MIDOLLARE
- 3) PROFILO DELLE INDAGINI MUTAZIONALI E DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE (INCLUSIVE DELLA RICERCA CLINICO-LABORATORISTICA DELLA MUTAZIONE MYD88).



→ **mutazione MYD88 su
sangue midollare: positiva**

Ulteriori esami...

- TC/PET: captazione a livello delle plurime linfoadenopatie sovra-sottodiaframmatiche (SUV max 2.15) a livello dei linfonodi iliaci comuni). Moderata e diffusa captazione a livello scheletrico. Localizzazione sovra-sottodiaframmatica e osteo-midollare
- Ecocardiogramma: FEV 60%
- Screening viologico: negativo

Criteri per il trattamento

Table 3. Indications for initiation of therapy in patients with WM [31]

Clinical indications for initiation of therapy

- Recurrent fever, night sweats, weight loss, fatigue
- Hyperviscosity
- Lymphadenopathy: either symptomatic or bulky (≥ 5 cm in maximum diameter)
- Symptomatic hepatomegaly and/or splenomegaly
- Symptomatic organomegaly and/or organ or tissue infiltration
- Peripheral neuropathy due to WM

Laboratory indications for initiation of therapy

- Symptomatic cryoglobulinaemia
- Symptomatic cold agglutinin anaemia
- Autoimmune haemolytic anaemia and/or thrombocytopaenia
- Nephropathy-related to WM
- Amyloidosis-related to WM
- Hb ≤ 10 g/dL
- Platelets $< 100 \times 10^9$ /L
- IgM levels > 60 g/L

Hb, haemoglobin; IgM, immunoglobulin M; WM, Waldenström's macroglobulinaemia.

TERAPIA

Table 4. Treatment options in first line according to disease presentation

Clinical syndrome	Treatment options
Hyperviscosity	PI-based therapy (BDR, VR) Ibrutinib BR
Cytopaenias	DRC PI-based therapy (BDR, VR) BR Ibrutinib
Bulky disease	BR PI-based therapy (BDR, VR) Ibrutinib
Need for immediate tumour reduction (due to WM-related complications)	PI-based therapy (BDR, VR) BR Ibrutinib
Neuropathy	DRC BR Rituximab monotherapy
AL amyloidosis	PI-based therapy (BDR, VR) BR

AL, amyloid light chain; BDR, bortezomib/dexamethasone/rituximab;
BR, bendamustine/rituximab; DRC, dexamethasone/rituximab/cyclophosphamide; PI, proteasome inhibitor; VR, bortezomib/rituximab; WM, Waldenström's macroglobulinaemia.



Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2018

GENNAIO 2019- GIUGNO 2019

Trattamento: R-BENDA X 6



TC TB:

L'attuale controllo mostra netta riduzione delle linfoadenopatie precedentemente segnalate, pacchetto linfoendale addominale 3 vs 7 cm

RC



BOM:
negativa

TC TB:
negativa

PET:
negativa

Esami:
CM 0
IFX sierica neg

LUGLIO 2019- NOVEMBRE 2020

FOLLOW-UP AMBULATORIALE
TRIMESTRALE

27 NOVEMBRE 2020

Visita di controllo:
Condizioni cliniche generali SCADUTE
→ comparsa e progressivo
peggioramento deficit di marcia,
disorientamento e neuropatia
periferica

Esami ematici:

- Hb 11.8 g/dl, GB 7380/mmc (N 3870/mmc) PLTs 357.000/mmc
- Chimica renale ed epatica nella norma eccetto Na 120 mEq/dl
- LDH 222, beta 2 microglobulina 7 mcg/dl
- PT 10.1 g/dl CM 4.17g/dl

Ricovero in
ematologia

RIVALUTAZIONE DI MALATTIA

Recidiva
di
malattia

BOM:

RECIDIVA DI LNH LINFOPLASMOCITICO

TC TB:

Negativa eccetto MULTIPLI LN
SUBCENTRIMETRICI NEL RETROPERITONEO

ESAME DEL FONDO OCULARE

TORTUOSITA' VASCOOLARE ED EMORRAGIA
RETINICA

RACHICENTESI

NEGATIVA

Table 1. Diagnostic work-up**Recommended**

- History and physical examination
 - Include familial history for WM and other B cell lymphoproliferative disorders
- Review of systems (B symptoms^a, organomegaly, hyperviscosity symptoms, neuropathy, Raynaud's disease, rash, peripheral oedema, skin abnormalities, dyspnoea)
 - Include fundoscopic examination if IgM is high and hyperviscosity is suspected
- Laboratory studies:
 - Complete blood count
 - Complete metabolic panel
 - Serum Ig levels (IgA, IgG, IgM)
 - Serum and urine electrophoresis with immunofixation
 - Serum B2M level
 - Viral serology (HBV, HCV and HIV)
- BM aspiration and biopsy
 - IHC (required for diagnosis)
 - Flow cytometry (optional; consider if IHC not available)
 - Testing for *MYD88*^{L265P} gene mutation
- CT of the chest, abdomen and pelvis (if clinically indicated and in all patients being considered for therapy)

WORK-UP DIAGNOSTICO

Optional (if clinically indicated)

- Cryoglobulins
- Cold agglutinin titre
- Serum viscosity
- Screening for acquired von Willebrand disease
- 24-h urine protein quantification
- Serum FLCs
- NTproBNP, cardiac troponins
- EMG, anti-MAG, anti-GM1 (consultation with neurologist)

EMG → quadro di neuropatia sensitivo motoria di grado moderato

Ricerca Agglutinine Crioglobuline, anti-MAG, anti-GM1: negativi

Criteri per il trattamento

Table 3. Indications for initiation of therapy in patients with WM [31]

Clinical indications for initiation of therapy

Recurrent fever, night sweats, weight loss, fatigue

Hyperviscosity

Lymphadenopathy: either symptomatic or bulky (≥ 5 cm in maximum diameter)

Symptomatic hepatomegaly and/or splenomegaly

Symptomatic organomegaly and/or organ or tissue infiltration

Peripheral neuropathy due to WM

Laboratory indications for initiation of therapy

Symptomatic cryoglobulinaemia

Symptomatic cold agglutinin anaemia

Autoimmune haemolytic anaemia and/or thrombocytopenia

Nephropathy-related to WM

Amyloidosis-related to WM

Hb ≤ 10 g/dL

Platelets $< 100 \times 10^9$ /L

IgM levels > 60 g/L

Hb, haemoglobin; IgM, immunoglobulin M; WM, Waldenström's macroglobulinaemia.



Novembre 2020...ad oggi

Trattamento: **STEROIDE + PLASMAFERESI + IMBRUVICA**



2 SEDUTE



420 mg/die

Progressivo decremento della CM

dopo terapia steroidea
e plasmaferesi

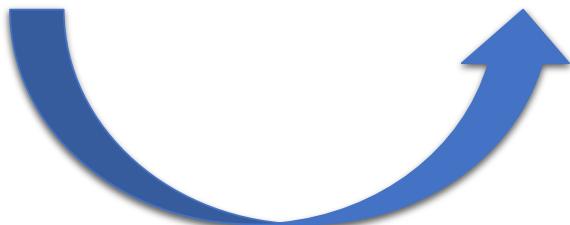
Dopo 2 cicli di
terapia

oggi

Progressivo miglioramento dei sintomi

**Oggi..
...a circa 18 mesi dalla recidiva**

**La paziente prosegue terapia
con Imbruvica in assenza di
eventi avversi di rilevo**



Condizioni cliniche buone con
completa regressione dei sintomi
neurologici

Esami ematici:

- Hb 13,2 g/dl, GB 3450/mmc (N 2050/mmc)
PLTs 150.000/mmc
- Chimica renale ed epatica nella norma LDH 222
- PT 7.5 g/dl, CM 0 FLC r nella norma
- IFX sierica: IgM λ

EMG: netto miglioramento del quadro di
neuropatia precedentemente segnalato

ESAME FONDO OCULARE: negativo