



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY

Sindromi
linfoproliferative
ed oltre...

Linfoma marginale splenico plurirefrattario

Dott. Federico Meconi

Università di Roma "Tor Vergata"

ROMA

17 Giugno 2022

Starhotels Metropole

- Uomo, 66 anni, russo
- APR: ipertensione arteriosa, IPB, ex fumatore, HBV+
- **Ottobre 2013:** astenia, anemia lieve (Hb 11.7 g/dL) e linfocitosi assoluta (WBC 21000/mmc, Ly 19230/mmc)
- Eseguito videat ematologico presso altro Istituto estero dove si eseguiva Biopsia Osteomidollare

- 17/10/2013 esame istologico BOM:

*Cellularità variabile tra il 15% e il 60-70%. Circa il 50% della cellularità è composto da **cellule linfoidi di piccola taglia**, con nucleo ipercromico, di forma irregolare e scarso citoplasma chiaro. **L'infiltrato è per lo più interstiziale** con taluni aggregati in nidi. Non vi sono lesioni paratrabecolari. Le cellule linfoidi sono risultate CD20+, CD25-/+ , TRAP-, CD5-, CiclinaD1-, CD23- e Annessina1-, CD3-.*

Conclusione: Linfoma a cellule B di basso grado

- L'esame immunofenotipico su SVP mostrava una **popolazione linfoide B clonale ristretta kappa CD20+, CD5-, CD10-, CD23 -/+**
- Alla TC tb di staging nulla da segnalare oltre a una **splenomegalia 12 cm**
- Il paziente veniva avviato a W&W

- **Giugno 2015:** peggioramento della linfocitosi (Ly 50000/mmc) e peggioramento della splenomegalia (14 cm) con astenia marcata
- Iniziava terapia con **Ciclofosfamide 50 mg/die** per os (eseguita per 30 gg) senza beneficio
- **Luglio 2015:** Il paziente si trasferiva in Italia e giungeva alla nostra osservazione

EMATOLOGIA

Resp.: Prof. Renato Massoud

L'indirizzo E-Mail: bergio.bernardini@univpm.it

EMOCROMO

Globuli Rossi	4.71	milioni/ μ L	4.40 - 6.00
Emoglobina	13.60	g/dL	13.00 - 18.00
Ematocrito	40.80	%	34.50 - 52.00
Volume Globulare Medio	86.6	fL	80.0 - 100.0
MCH	28.9	pg	25.0 - 35.0
MCHC	33.3	g/dl	32.0 - 36.0
RDW-CV	16.0	%	11.0 - 16.0
Piastrine	111	** mila/ μ L	150 - 450
Globuli Bianchi	50.17	** mila/ μ L	4.30 - 10.80
Neutrofili #	2.66	mila/ μ L	
Linfociti #	39.26	mila/ μ L	
Monociti #	7.99	mila/ μ L	
Eosinofili #	0.23	mila/ μ L	
Basofili #	0.08	mila/ μ L	
Neutrofili %	5.1	** %	40.0 - 75.0
Linfociti %	78.3	** %	20.0 - 45.0
Monociti %	15.9	** %	3.4 - 11.0
Eosinofili %	0.5	%	0 - 7
Basofili %	0.20	%	0.00 - 1.50

- Veniva eseguito un agoaspirato midollare che mostrava un infiltrato di circa l'80% da parte di piccoli linfociti
- Si eseguiva nuovo immunofenotipo sia su SVP che su midollo

MORFOLOGIA E CITOFLUORIMETRIA
Resp.: Dott. Francesco Buccisano**Pannello 8 Ag**

Quesito Diagnostico
Materiale Biologico/Gate
Combinazione 1
Combinazione 2
Conclusione Diagnostica

Tipizzazione Linfoproliferative

Quesito Diagnostico
Materiale Biologico/Gate
CD19+

CD19+CD38+

CD19+CD10+

CD19+CD5+

CD19+CD79b+

CD19+CD23+

CD19+FMC7+

CD20+CD103+

CD22+CD11c+

CD19+K+

CD19+Lambda+

Conclusione Diagnostica

CD3+CD8+

CD3+CD4+

CD20+CD22+

LNH

Sanque Midollare, Gate Linfocitario CD19+
:CD19+:81%(gate leucocitario) CD19+CD5+:49%
:CD19+kappa+:99% CD19+lambda+:neg.

Note:

Si osserva presenza di popolazione linfoide B pari all'81% del campione esaminato, che mostra restrizione clonale di tipo kappa.

sndr linfoproliferativa

Sanque periferico, Gate Linfocitario CD19+

100 %

:neg.

:neg.

44 %

100 %

:neg.

:neg.

:neg.

74 %

90 %

:neg.

Note:

CD20+200+:80%

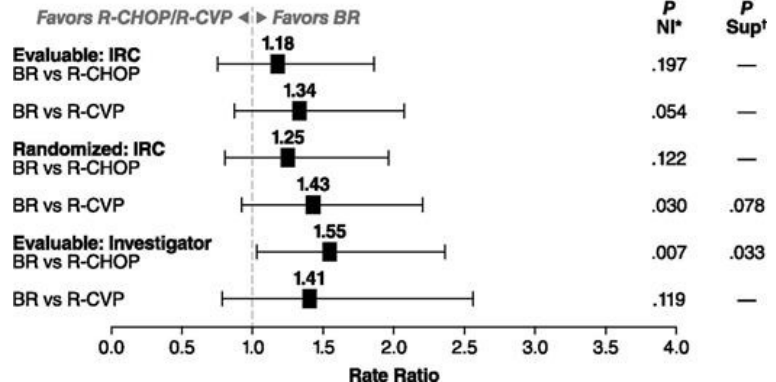
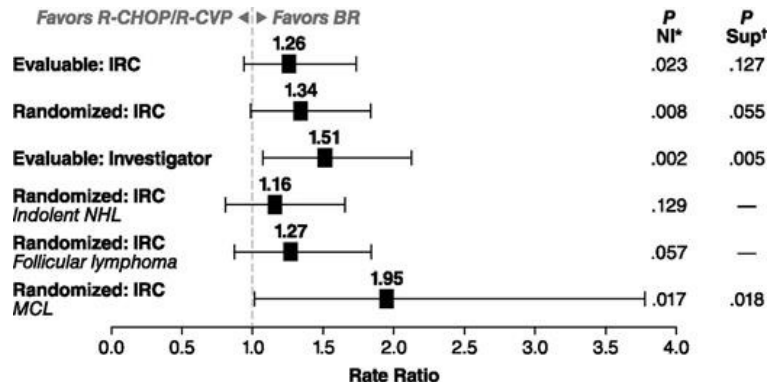
Presenza di popolazione linfoide B pari al 79% del campione esaminato, a fenotipo CD5+/-CD10-CD79b+CD23-FMC7- che mostra restrizione clonale di tipo kappa. Quadro compatibile con Sindrome Linfoproliferativa B, da completare mediante indagini istologiche.

:n.t. 13 - 41

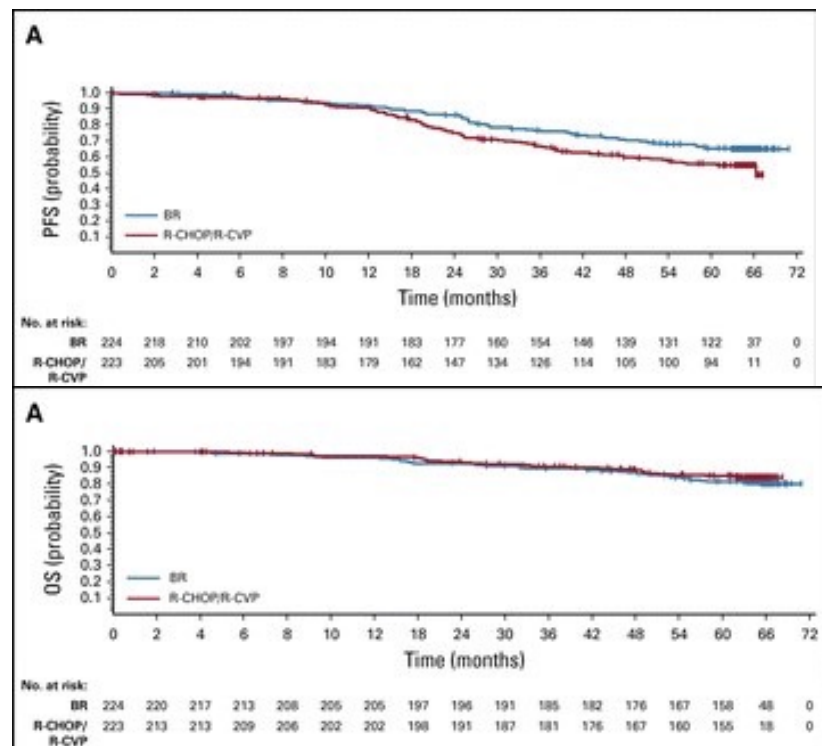
:n.t. 31 - 60

100 %

- Alla luce del quadro clinico, istologico e immunofenotipico si decideva di avviare il paziente a terapia secondo **schema BR**



Flinn et al., Blood 2014



Flinn et al., JCO 2019

- Per la linfocitosi eseguito primo ciclo con sola Bendamustina 90 mg/mq G1-2 senza somministrazione Rituximab per rischio di IRR e sdr lisi
- Al secondo ciclo, nonostante il calo della conta linfocitaria, il paziente ha presentato grave reazione infusionale a Rituximab per cui non è stato possibile continuare l'associazione chemio-immuno
- TC tb post IV ciclo Bendamustina → PD (splenomegalia 19 x 18 cm). Persistenza di linfocitosi (Ly 21629/mmc)

- Per comparsa di dolore addominale, marcata sintomatologia da ingombro e refrattarietà a chemioterapia citoriduttiva il paziente è stato sottoposto a **splenectomia**

MATERIALE INVIATO:

milza

PRESTAZIONI EROGATE:

VASC-9 T-C3000

MACROSCOPIA:

Milza di gr. 1110 (pesata a fresco) e di cm 24x18x4. Al taglio il parenchima e' diffusamente brunastro chiaro e di consistenza compatta. Si osservano occasionali punteggiature brunastre e nessuno nodulo.

Esami speciali:

immunoistochimica:13

p5c

MICROSCOPIA:

Milza sede di infiltrazione multinodulare, costituita da piccoli linfociti atipici con aspetto plasmocitoide di media taglia, con nucleo lievemente irregolare, cromatina condensata, nucleolo evidente e citoplasma eosinofilo, che si espande dalla zona marginale.

Alla valutazione immunofenotipica tale popolazione risulta essere: CD20+, CD3-, CD23-, CD5+ (debole positività), Annessina 1 -/+, CD10-, CD43-, BCL2+, BCL6-, IgD+, IgM-, Ciclina D1-.

La popolazione linfoide in esame esprime debole restrizione citoplasmatica per la catena leggera kappa delle immunoglobuline, ed ha un indice di proliferazione valutato con KI-67 pari al 20%.

DIAGNOSI:

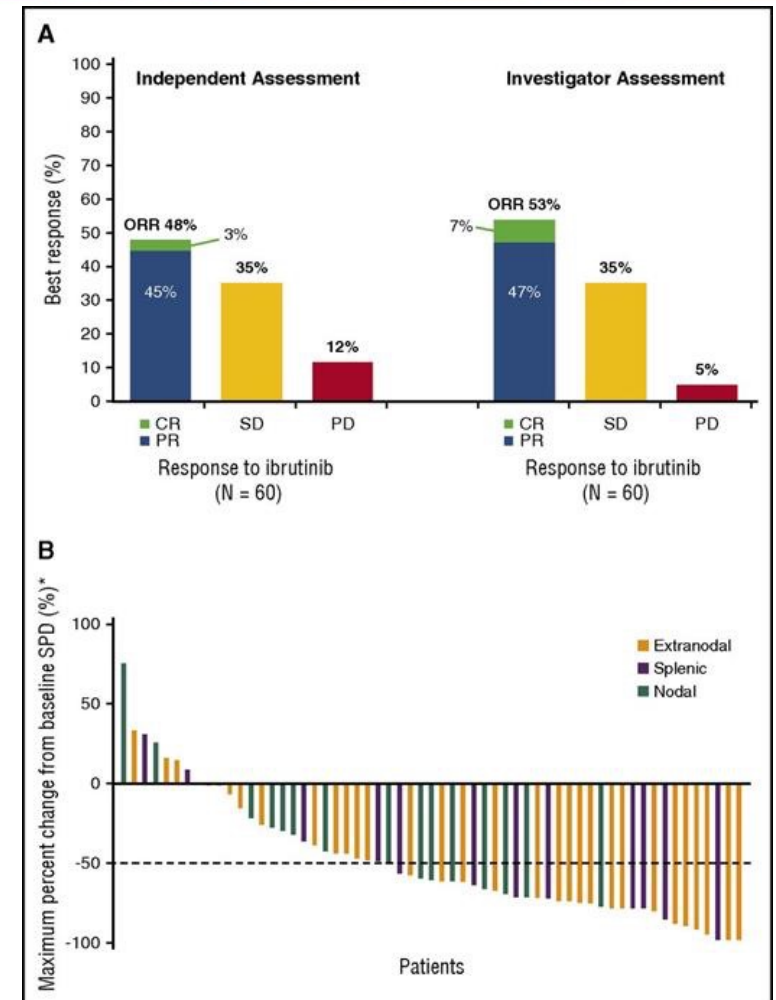
Linfoma a cellule B della zona marginale splenico

- Diagnosi confermata SMZL
- Impossibilità di somministrare immunoterapia anti-CD20
- Refrattarietà a Ciclofosfamide
- Refrattarietà a Bendamustina

Quale terapia di salvataggio scegliere???

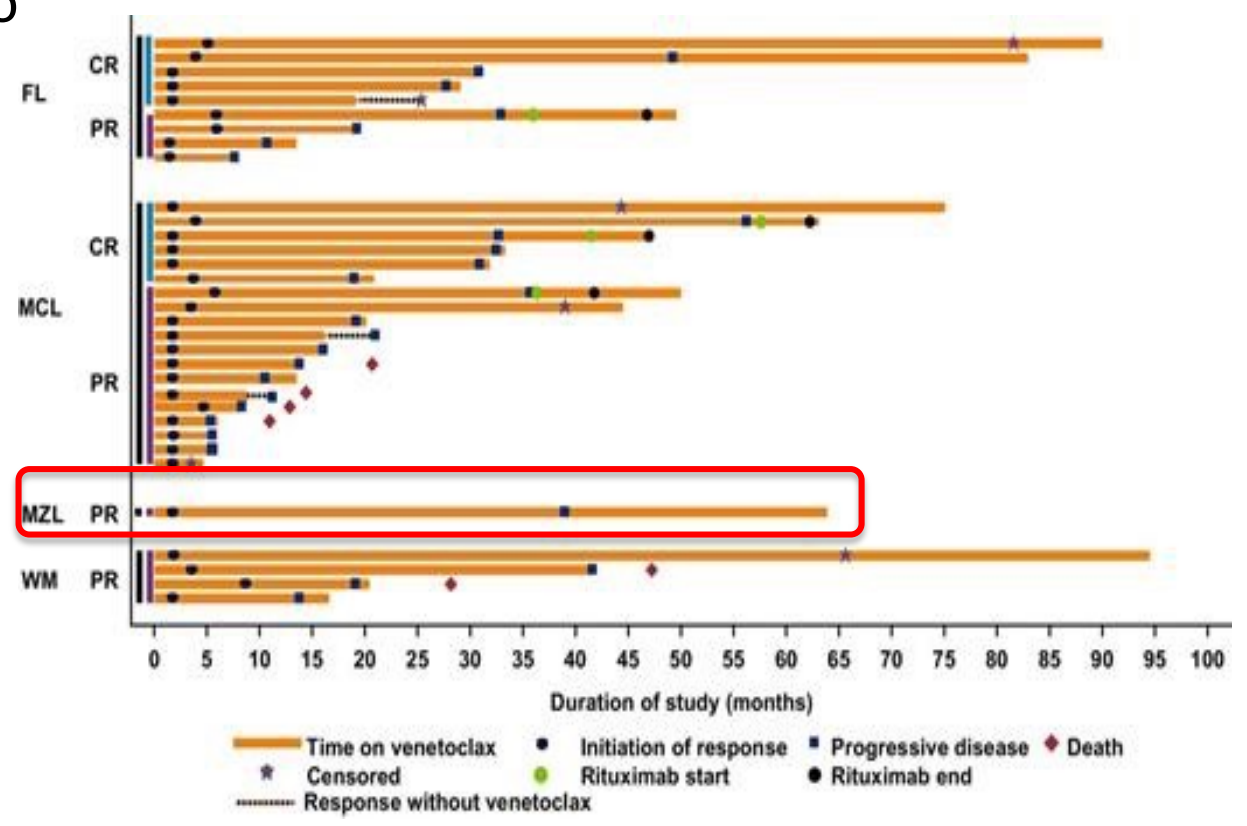
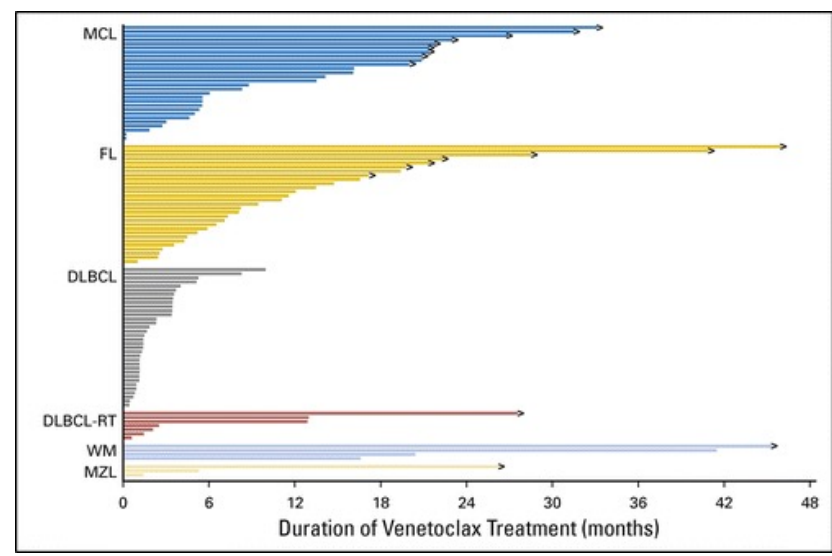


- Per una migliore caratterizzazione decidevamo di eseguire studio biologico su SVP che ha messo in evidenza la presenza di:
 - ✓ **Mutazione p53**
 - ✓ **Del17p**
- Per le caratteristiche citogenetiche e molecolari sfavorevoli si optava per terapia di seconda linea con **Ibrutinib 560 mg/die**



- Il paziente ha presentato un'ottima risposta alla terapia con BTKi raggiungendo la remissione completa di malattia
- **Febbraio 2019** (+ 36 mesi BTKi): episodio di grave FA che ha richiesto ricovero e cardioversione elettrica.
- Sospeso Ibrutinib e iniziata tp con NAO (Apixaban)
- Vista la CR e il grave evento avverso non veniva ripreso Ibrutinib e il paziente veniva avviato a W&W

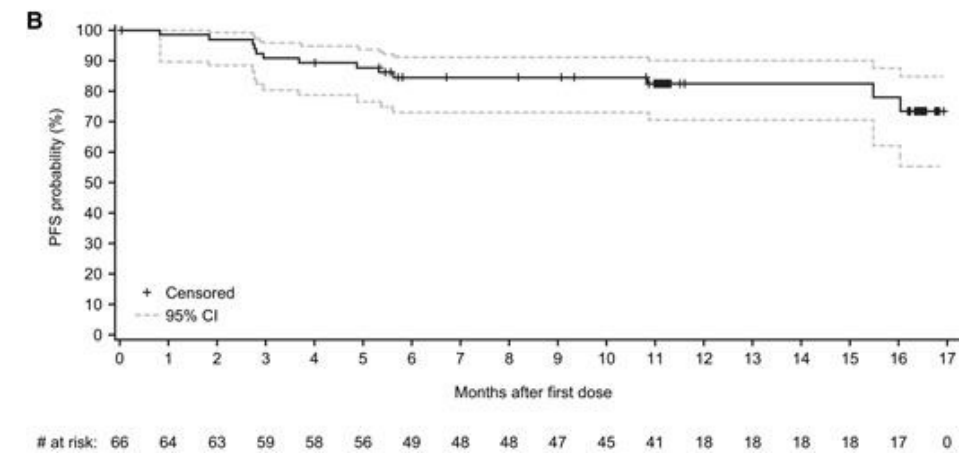
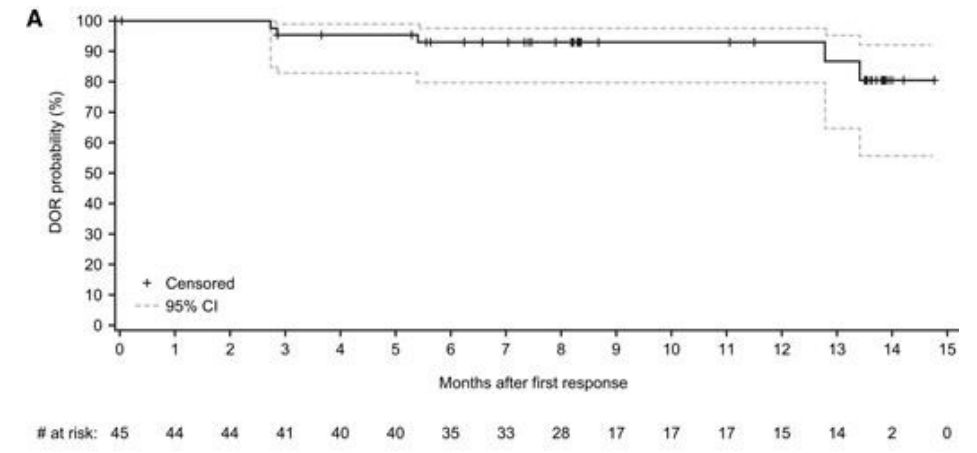
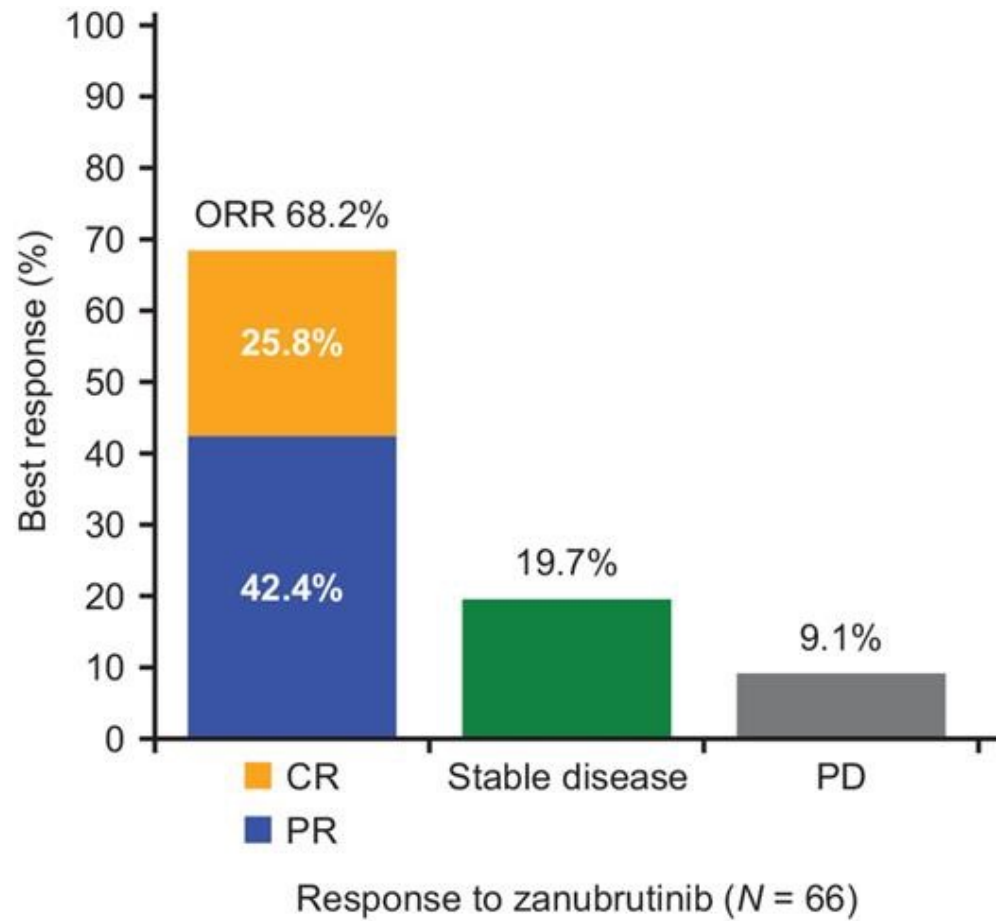
- **Aprile 2019:** ricomparsa di linfocitosi sintomatica per cui si richiedeva necessario nuovo trattamento
- Iniziava tp con **Venetoclax**



Dauids et al., JCO 2017/ Clin Cancer Res 2021

- **Dicembre 2021:** quadro di iperleucocitosi (WBC 200.000/mmc) asintomatica per cui sospendeva tp con Venetoclax
- TC tb di restaging: non linfadenomegalie, ndr
- Iniziava terapia citoriduttiva con **Clorambucil** 0,2 mg/Kg/die senza beneficio alcuno in termini di riduzione della leucocitosi
- **Gennaio 2022:** ricovero per iperleucocitosi (WBC 400.000/mmc) sintomatica per modica dispnea

- L'esame immunofenotipico su SVP confermava la diagnosi nota (*Presenza di popolazione CD19+CD5-CD10-CD79b+, ristretta per le catene Kappa, con CD200-*)
- In considerazione della chemorefrattarietà, dell'assenza di valide alternative terapeutiche, dell'ottima risposta a BTKi, delle buone condizioni cliniche del paziente, si faceva richiesta di accesso ad **uso terapeutico per Zanubrutinib**
- Si impostava terapia bridge secondo schema **CVP** in associazione a **leucoferesi depletive** giornaliere (di cui ha eseguito 8 sedute totali) ottenendo una discreta riduzione della conta leucocitaria (WBC 298,000/mmc) e la scomparsa dei sintomi respiratori



- 19/2/22: Iniziava terapia con **Zanubrutinib 320 mg/die**

EMATOLOGIA

Resp.: Prof. Renato Massoud

EMOCROMO

Globuli Rossi	3.35	** milioni/ μ L	4.40 - 6.00
Emoglobina	10.10	** g/dL	13.00 - 18.00
Ematocrito	34.60	** %	36.00 - 51.00
Volume Globulare Medio	103.3	** fL	80.0 - 100.0
MCH	30.1	pg	25.0 - 35.0
MCHC	29.2	** g/dl	32.0 - 36.0
RDW-CV	21.2	** %	11.0 - 16.0
Piastrine	78	** mila/ μ L	150 - 450
Globuli Bianchi	253.58	** mila/ μ L	4.30 - 10.80
Neutrofili #	5.84	mila/ μ L	
Linfociti #	44.05	mila/ μ L	
Monociti #	203.47	mila/ μ L	
Eosinofili #	0.11	mila/ μ L	
Basofili #	0.11	mila/ μ L	
Neutrofili %	2.4	** %	40.0 - 75.0
Linfociti %	17.4	** %	20.0 - 45.0
Monociti %	80.2	** %	3.4 - 11.0
Eosinofili %	0	%	0 - 7
Basofili %	0.00	%	0.00 - 1.50

- 3/6/22: prosegue terapia con Zanubrutinib senza gravi effetti collaterali e con una modica anemia (trasfusa 1 UEC, iniziata EPO)

EMATOLOGIA

Resp.: Prof. Renato Massoud

Direttore Prof. Sergio Bernarini

EMOCROMO

Globuli Rossi	3.64 **	milioni/ μ L	4.40 - 6.00
Emoglobina	9.40 **	g/dL	13.00 - 18.00
Ematocrito	30.30 **	%	36.00 - 51.00
Volume Globulare Medio	83.2	fL	80.0 - 100.0
MCH	25.8	pg	25.0 - 35.0
MCHC	31.0 **	g/dl	32.0 - 36.0
RDW-CV	17.3 *	%	11.0 - 16.0
Piastrine	105 **	mila/ μ L	150 - 450
Globuli Bianchi	76.45 **	mila/ μ L	4.30 - 10.80
Neutrofili #	9.51	mila/ μ L	
Linfociti #	38.44	mila/ μ L	
Monociti #	28.31	mila/ μ L	
Eosinofili #	0.12	mila/ μ L	
Basofili #	0.07	mila/ μ L	
Neutrofili %	12.4 **	%	40.0 - 75.0
Linfociti %	50.3 **	%	20.0 - 45.0
Monociti %	37.0 **	%	3.4 - 11.0
Eosinofili %	0.2	%	0 - 7
Basofili %	0.10	%	0.00 - 1.50
Reticolociti	0.1303	milioni/ μ L	
Reticolociti	3.58 **	%	0.50 - 2.50