

**HOT  
NEWS**

**NELLE SINDROMI  
LINFOPROLIFERATIVE:**  
inarrestabile dinamicità

## **Macroglobulinemia di Waldenstrom**

**Caso clinico**

Fabiana Esposito

Policlinico Torvergata, Roma

**ROMA**

**19 Giugno 2024**

UNAHOTELS Decò

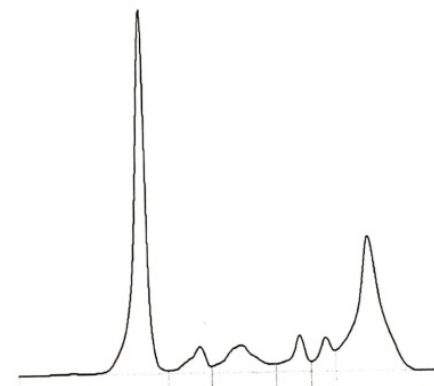
<b>Company name</b>	<b>Research support</b>	<b>Employee</b>	<b>Consultant</b>	<b>Stockholder</b>	<b>Speakers bureau</b>	<b>Advisory board</b>	<b>Other</b>
---------------------	-------------------------	-----------------	-------------------	--------------------	------------------------	-----------------------	--------------

<b>No conflitti di interessi</b>							
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

## Caso clinico


Novembre 2005

- Donna, 54 anni
- Riscontro di paraproteinemia IgM kappa
- IgM 1500 mg/dL
- No comorbilità note



Albumina	L	44,20	%	56,10-65,70
Alfa 1		4,60	%	3,10-5,60
Alfa 2		8,50	%	8,00-12,70
Beta 1		5,20	%	4,90-7,20
Beta 2		4,70	%	3,10-6,10
Gamma	H	32,80	%	10,30-18,20
Proteine Totali	H	9,10	gr/dl	6,60-8,70
Albumina (valore calcolato)		4,02	gr/dl	3,00-5,50
Alfa 1	H	0,42	gr/dl	0,15-0,40
Alfa 2		0,77	gr/dl	0,40-1,10
Beta 1		0,47	gr/dl	0,40-0,90
Beta 2		0,43	gr/dl	0,25-0,70
Gamma	H	2,98	gr/dl	0,70-1,60

## Caso clinico

- Hb 9.8 g/dL, WBC, plt nei limiti. Assenza di carenza vitaminica o marziale
- Beta 2 microglobulina 4.3 mg/L
- LDH nei limiti
- Autoimmunità negativa
- Test sierologici negativi per HBV, HIV, HCV
- Tc total body negativa
- BOM  ***Infiltrato di elementi linfoidi ad aspetto plasmocitoide pari al 60% della cellularità compatibile con morbo di Waldestrom***

## Caso clinico

Gennaio 2006

***Criteria di trattamento***

- Anemia non spiegata da cause carenziali
- Sintomi B: perdita di peso e sudorazione notturna

***Terapia***

➤ 6 -RCHOP



CR



Hb 13 mg/dL



Assenza di componente monoclonale IgM a IF



BOM negativa

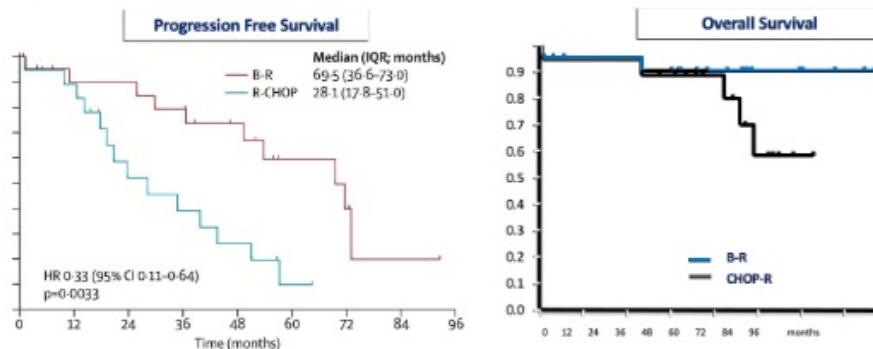
***Paziente avviato a follow up***

# R- Bendamustine vs R-CHOP

Subgroup analysis of the **StiL NHL1-2003 study**

RCT Phase III; N = 41 (7.5%) with TN WM

N=41 evaluable	Benda-R (N=22)	CHOP-R (N=19)
Response rate	21 (95%)	18 (95%)



Retrospective French study

- ORR 97%; CR 19%
- No negative impact of dose reduction (<90mg/sqm) and/or cycle reduction (<6) on PFS in 44% of the patient
- No negative impact of CXCR4 mutations

## Caso clinico

Dicembre 2013

- Aumento dei valori di IgM pari a 1250 mg/dL
  - Elettroforesi e immunofissazione presenza di CM IgMk
  - Esame emocromocitometrico nei limiti
  - No sintomi B
  - Tc total body negativa
- ➡ No criteri di trattamento

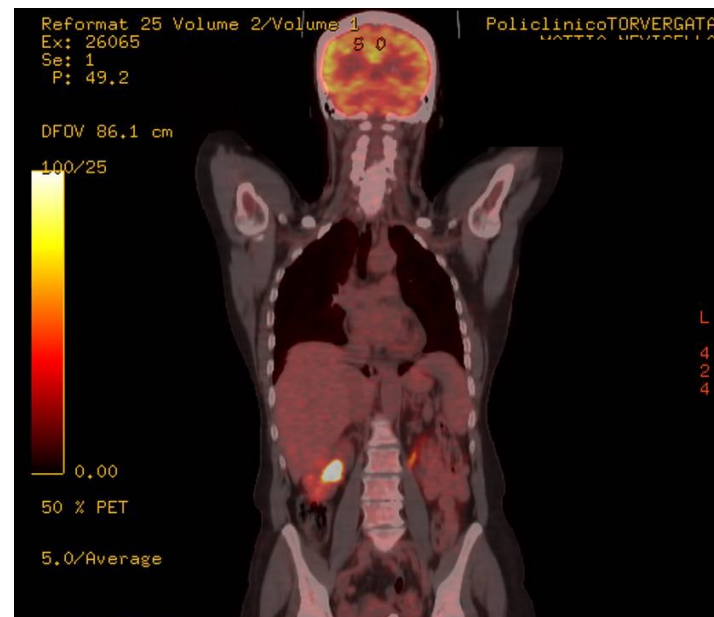


***Il paziente continua follow up***

## Caso clinico

Novembre 2015

- Paziente con febbre serotina negativa per cause infettive o autoimmuni
- Valori ↑ di IgM 3000 mg/dL
- ↓ di Hb 8.9 mg/dL
- PET-TC negativa
- BOM recidiva di MW con infiltrato pari al 70%





## Caso clinico

Dicembre 2015

***Seconda linea di trattamento***➤ *6 cicli di R-Bendamustina*

CR



Hb 12 mg/dL



Assenza di componente monoclonale IgM a IF



BOM negativa

***A 8 anni di follow up RC***

## Caso clinico

Marzo 2024

- Ricovero in neurologia per disartria
- Rallentamento ideomotorio e sospetta sindrome del motoneurone



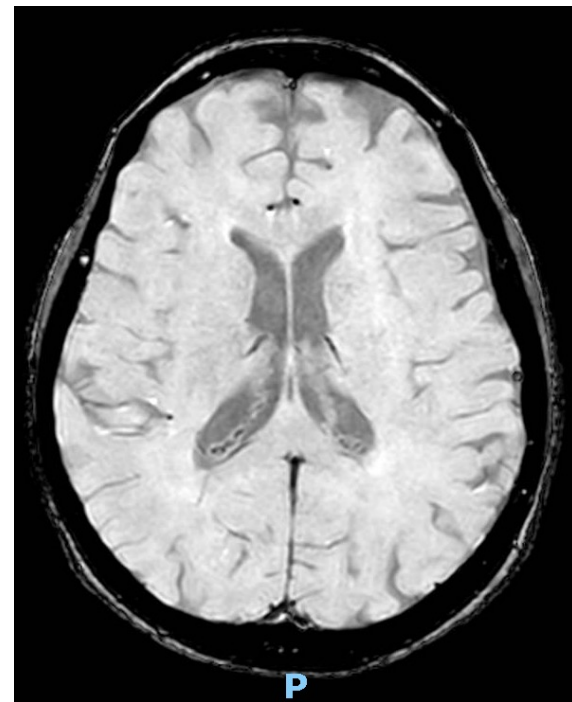
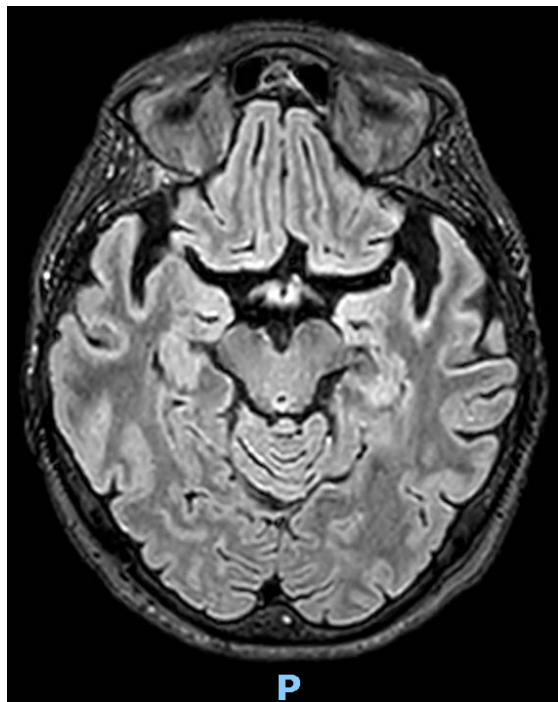
PL diagnostica negativa per  
infezione in atto

## DIAGNOSI MOLECOLARE VIROLOGICA

Resp.: Prof. Sandro Grelli

Enterovirus da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
HIV 1 da Liquor- PCR Qualitativa <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Negativo
Toxoplasma da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
CMV da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
BKV da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
EBV da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
VZV da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
HSV2 da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
HSV1 da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
JCV da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
Parechovirus da Liquor- PCR <i>Metodo analitico: PCR Real Time</i>	Non rilevato
Adenovirus - da Liquor <i>Metodo analitico: PCR Real-Time</i>	Non rilevato

## Caso clinico

***RM encefalo e colonna negative per neoformazioni o patologie neurologiche***

## Esame del liquor

## CHIMICA CLINICA - LCR

Resp.: Prof. Sergio Bernardini

LCR-Aspetto

Pre centrifugazione - Limpido  
Post centrifugazione - Limpido

LCR-Colore

Pre centrifugazione - Incolore  
Post centrifugazione - Incolore

LCR-Glucosio

63.00 mg/dl 40.00 - 70.00

Metodo analitico: Enzimatico-Colorimetrica

LCR-Lattato

1.64 mmoli/L 0.50 - 2.20

Metodo analitico: Enzimatico-Colorimetrica

LCR-Proteine

310.00 \* mg/dl 15.00 - 40.00

Metodo analitico: Immunoturbidimetrica

LCR-Albumina

&gt;200.00 \*\* mg/dl 0.00 - 35.00

Metodo analitico: Enzimatico-Colorimetrica

Rapporto Glucosio LCR/Siero

55.26 % &gt; 45

LCR-Globuli Bianchi

24.0 \*\* mmc 1.0 - 5.0

Citocentrifugato cpm (100 x) : presenza di un discreto numero di linfociti talora con carattere di attivazione, alcuni monociti e rari macrofagi.

LCR-Globuli Rossi

0.000 milioni/ $\mu$ L

Albumina Siero

3800 mg/dl 3500 - 5200

Metodo analitico: Enzimatico-Colorimetrica

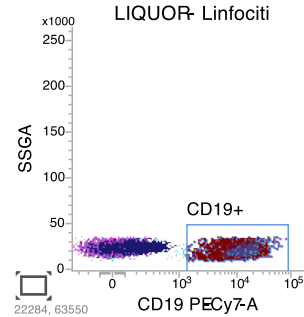
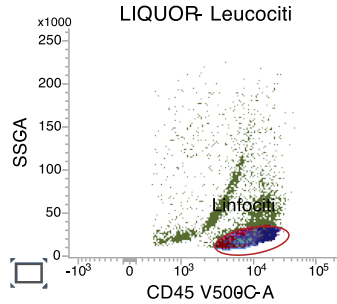
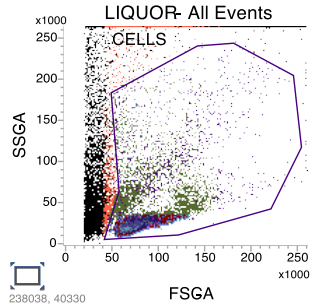
Glucosio nel siero

114 \*\* mg/dl 65 - 100

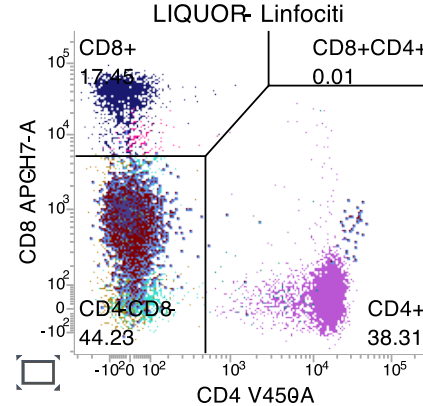
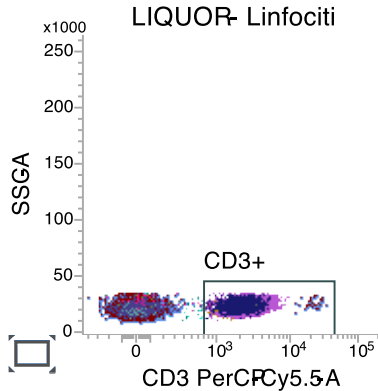
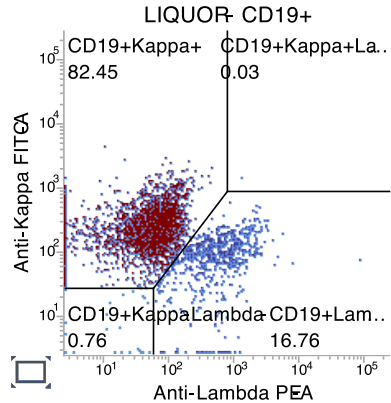
Metodo analitico: Enzimatico-Colorimetrica

**Caso clinico**

**IF LIQUOR**



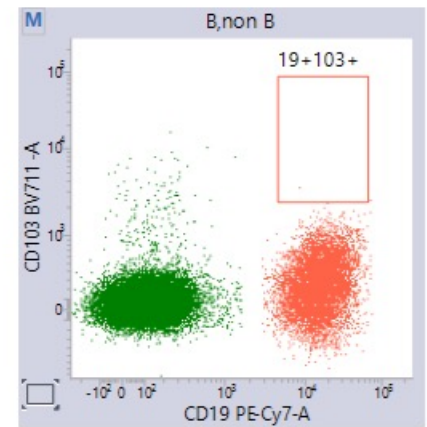
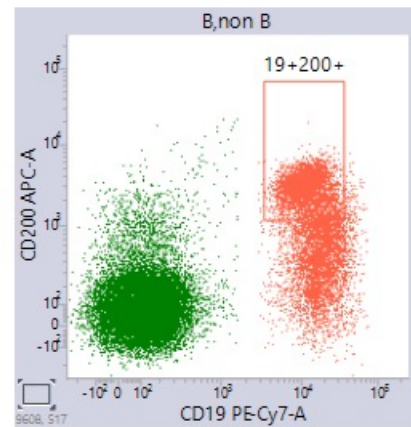
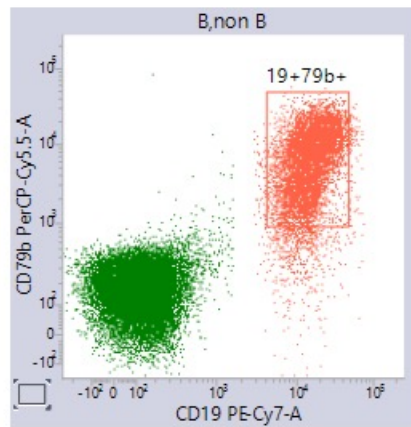
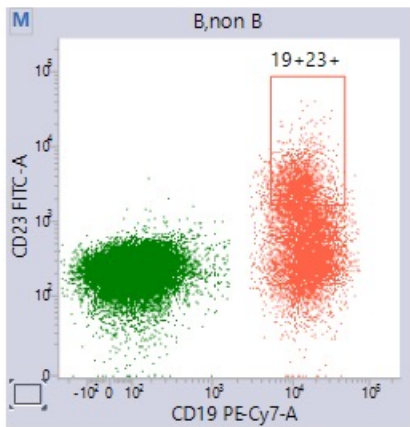
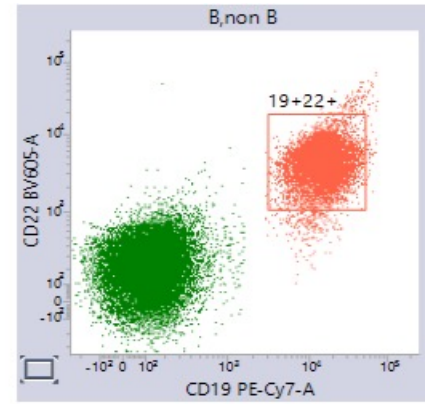
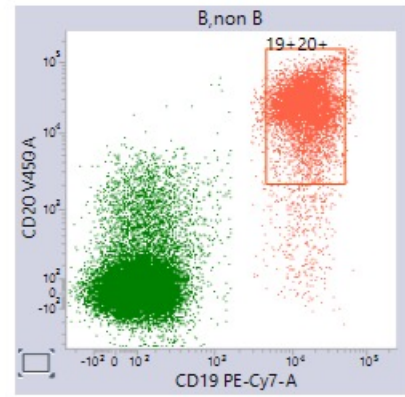
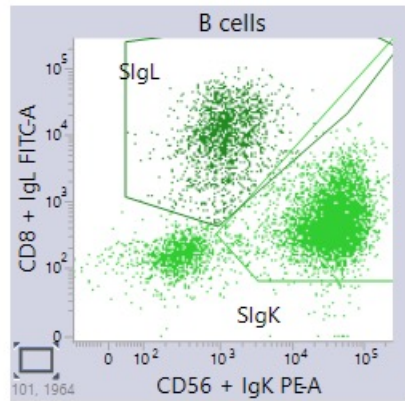
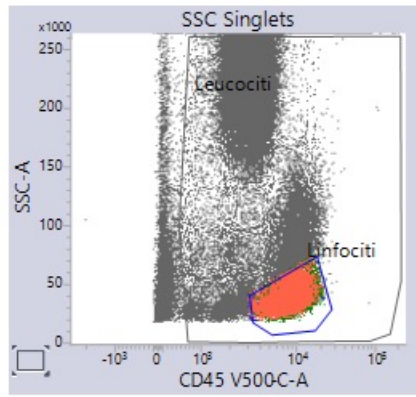
CD19+= 3431 eventi ( 29%) CD3+= 7254 eventi ( 61%) CD3+4+= 4473 eventi( 38%) CD3+8+= 1946 ( 16%) CD19+kappa+= 2867 eventi ( 83%) CD19+lambd+= 518 eventi ( 15%)  
Eventi totali= 22469 Eventi  
linfocitari=11896



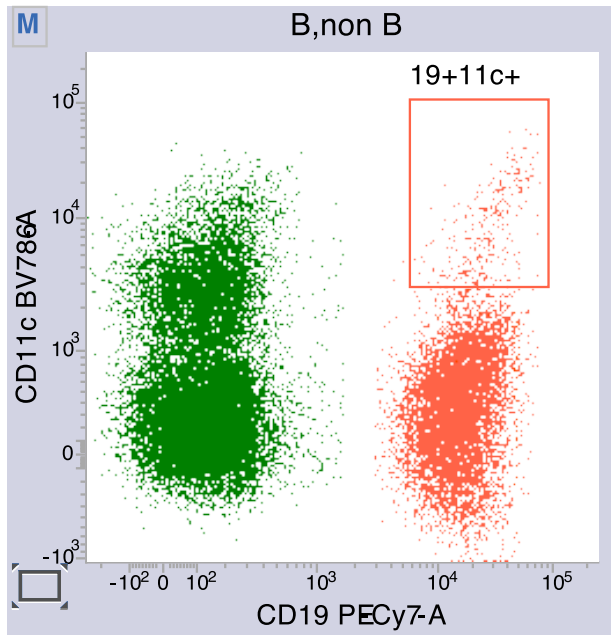
Lo studio fenotipico evidenzia la presenza di numerosi linfociti T maturi con rapporto CD4/CD8=2.29 e numerosi linfociti B CD19+ con rapporto kappa/lambda aumentato ( 5.53) Il quadro fenotipico è compatibile con localizzazione di malattia

Caso clinico

**IF ASPIRATO MIDOLLARE**



## Caso clinico

**IF ASPIRATO MIDOLLARE****Sindromi Linfoproliferative B CLPD T1**

Quesito Diagnostico  
Materiale Biologico/Gate:  
Linfociti

CD19 %

CD19+CD23+

CD19+CD10+

CD20 %

CD19+CD79b+

CD19+CD200+ %

CD19+CD43+ %

CD19+CD25+ %

CD19+CD22+

CD19+CD103+ %

CD19+CD11c+ %

Conclusione Diagnostica:

Linfoma di Waldestrom  
Sanque Midollare, Gate Leucocitario

38.23

%WBC

28.91

%

46.24

%

12.41

%

93.35

%

90.05

%

47.71

%

10.1

%

0.13

%

94.93

%

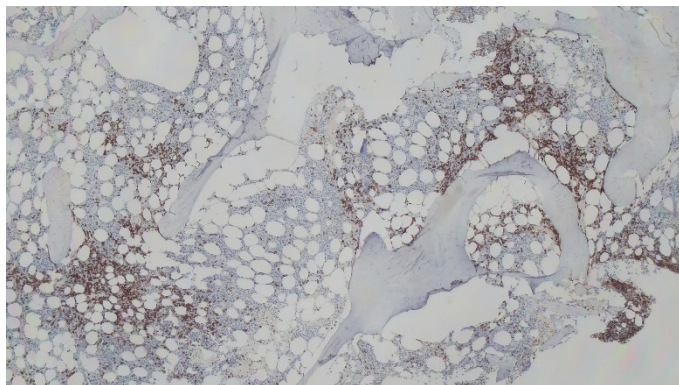
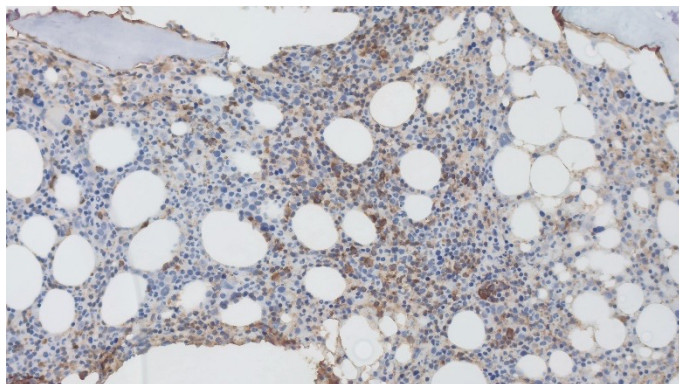
0.2

%

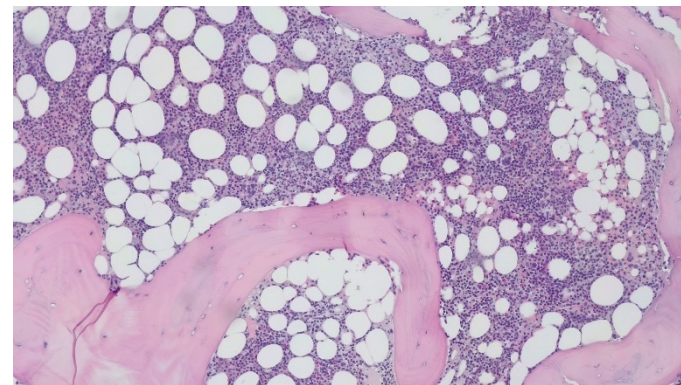
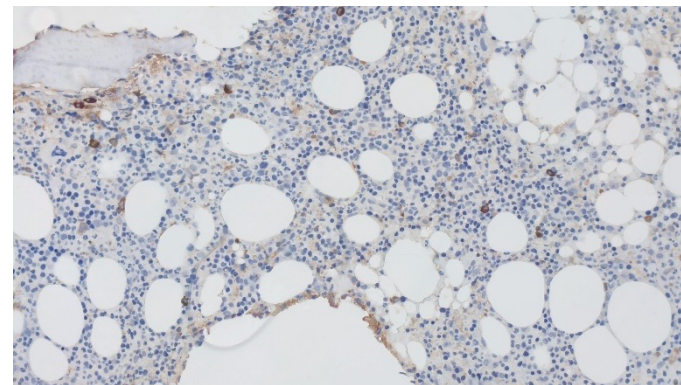
7.1

%

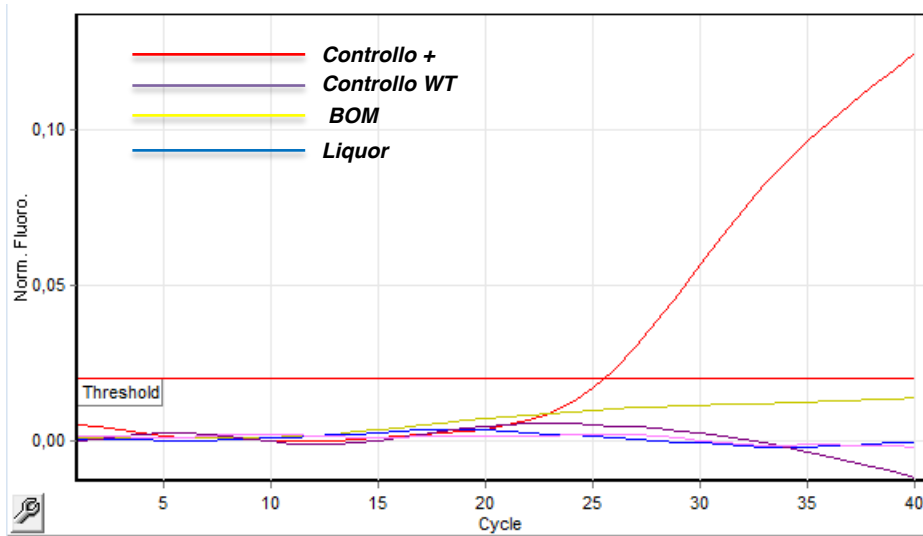
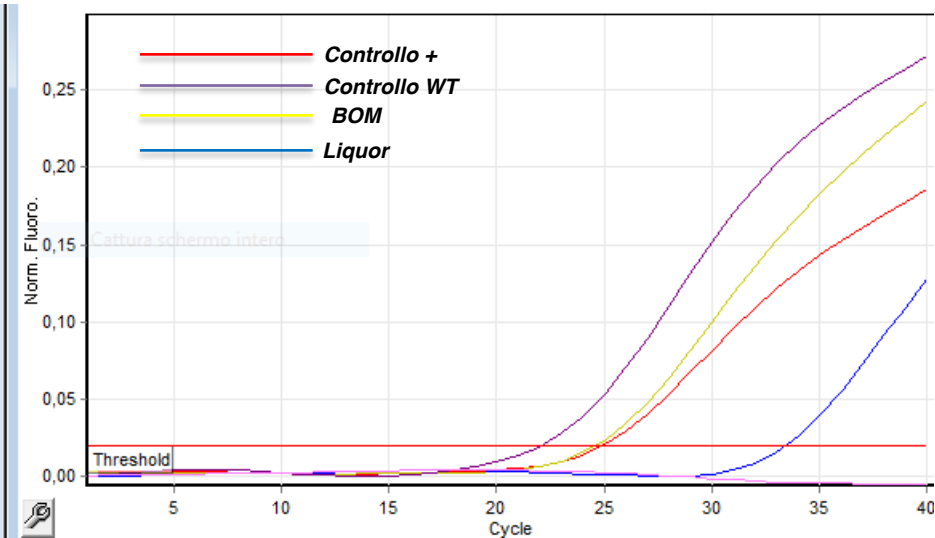
Presenza di popolazione linfocitaria B a fenotipo CD5+-CD10-CD79b+CD23-CD200+, che mostra restrizione per l'espressione di catene kappa. Assetto fenotipico compatibile con infiltrato midollare da malattia nota in anamnesi.

**CD 20****Kappa**

***Infiltrato di piccoli  
linfociti, cellule  
plasmocitoidi  
CD19+ Cd20+  
sIgM+ compatibile  
con recidiva di  
MW (40%  
cellularità)***

**Ematossilina-eosina****Lambda**



**Ricerca del Myd88 L265P su LCR e BOM (DNA amplificato con Real time PCR)****Sonda FAM mutato****Sonda HEX wild-type**

**Myd88 L265P wild type sia su LCR che  
BM**

## Diagnosi: *Sindrome di BING-NEEL*

- IgM pari a 1600 mg/dL, CM IgMk
- Esame emocromocitometrico nei limiti
- Tc total body negativa
- LDH e Beta2 microglobulina nei limiti
- No sintomi di iperviscosità nè sintomi B
- HBV, HCV, HIV negativi

### REVISED IPSS MW

	Points
Age <65	0
Age 66–75	1
Age >75	2
B2 microglobulin >4 mg/L	1
LDH >250 IU/L	1
Serum albumin <3.5 g/dL	1



**SCORE 1 LOW**

**NCCN Guidelines Version 2.2024  
Waldenström Macroglobulinemia/  
Lymphoplasmacytic Lymphoma**[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

## MANAGEMENT OF BING NEEL SYNDROME

## WORKUP

Neurological deficits concerning Bing Neel syndrome:

- Headaches
- Seizures
- Cranial nerve palsies
- Weakness in limbs
- Atypical neuropathy

**Essential**

- Brain and entire spine MRI with gadolinium enhancement
- Lumbar puncture for cerebrospinal fluid (CSF) analysis (cytology, multiparameter flow cytometry, PCR for *IgH* gene rearrangement, PCR for *MYD88* L265P)

**Useful in Certain Circumstances**

- Biopsy of affected tissue
- Concurrent bone marrow aspiration and biopsy for *IgH* gene rearrangement and *MYD88* L265P testing

**Definitive Diagnosis**

- Presence of clonal B cells in CSF or tissue biopsy with similar profile than systemic disease with or without leptomeningeal enhancement or masses in MRI

**Probable Diagnosis**

- Abnormal MRI findings without evidence of clonal B cells in CSF or tissue biopsy

Asymptomatic → Observation

Symptomatic<sup>a,b</sup> →**Preferred Regimens**

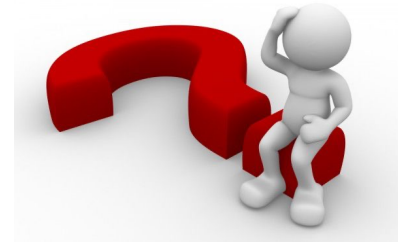
- Ibrutinib

**Zanubrutinib****Other Recommended Regimens**

- Bendamustine
- Cytarabine
- Fludarabine
- Methotrexate

**Useful in Certain Circumstances**

- Intrathecal methotrexate
- Radiotherapy



## Zanubrutinib VS Ibrutinib (ASPEN study)

Subgroup analysis of the **ASPEN Trial**

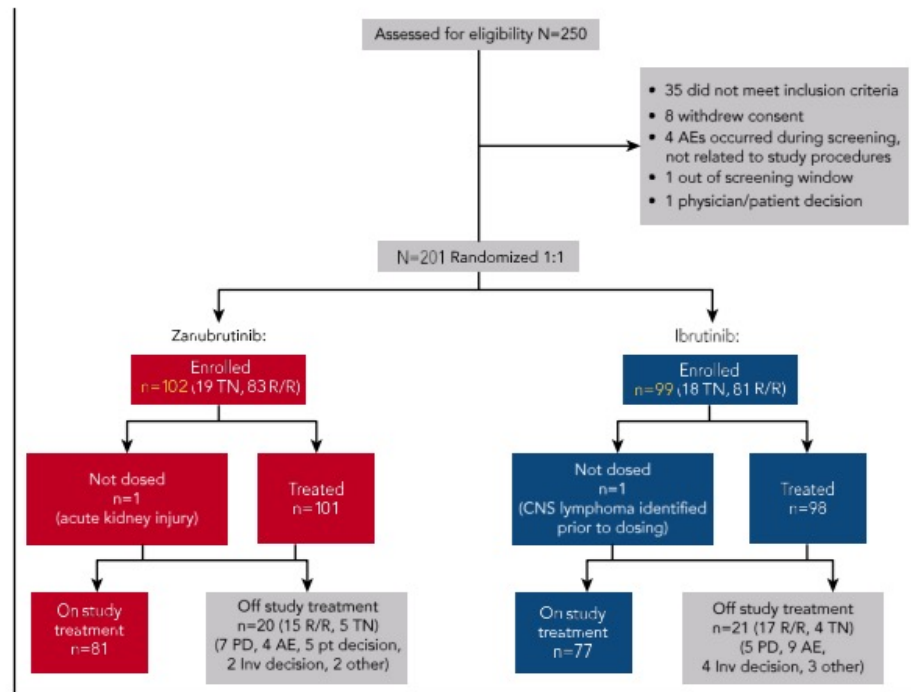
RCT Phase III; N = 37 (18.4%) with TN WM

ORR

- Ibrutinib 89%
- Zanubrutinib 95%

At median follow-up of nearly 4 years

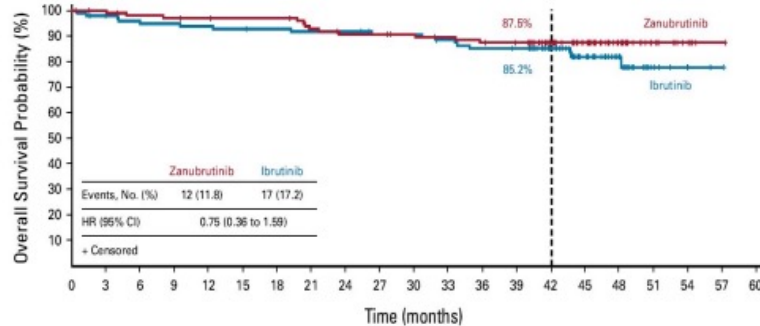
- 66% of patients on treatment with zanubrutinib
- 52% with ibrutinib



## Zanubrutinib VS Ibrutinib (ASPEN study)

OS

C

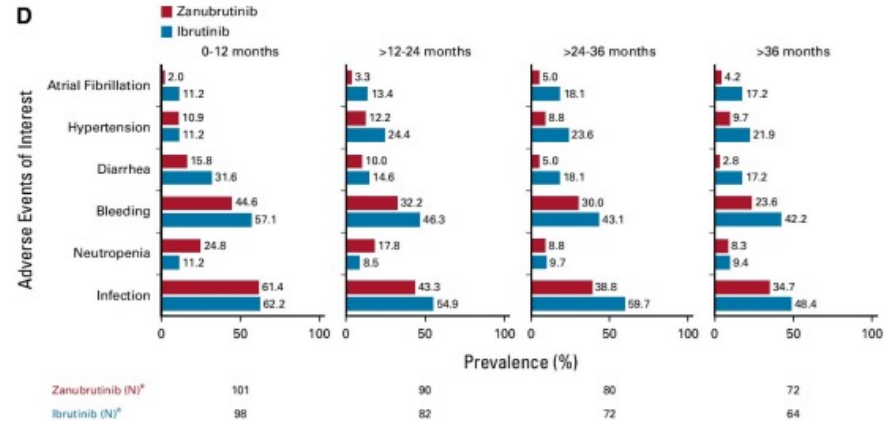


No. of Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
Zanubrutinib	102	100	97	96	95	94	94	89	86	86	85	84	82	80	66	49	27	13	5	1	0
Ibrutinib	99	96	93	92	91	90	89	88	88	85	84	80	77	76	62	43	21	7	3	1	0

Side effects

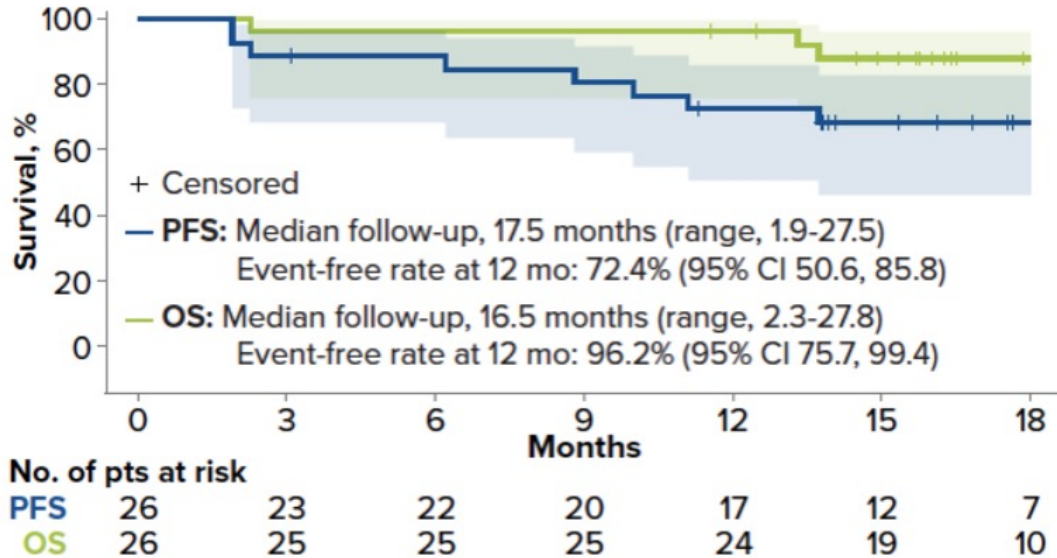
D



- **Minor rischio di FA** (2% vs 15%)
- **Infezioni grado > 3 simili**
- **Minor sanguinamenti maggiori** ( 0.3 vs 0.6 eventi/100 persone mese) **diarrea** (21 vs 32) **e ipertensione** (11 vs 16)

# Progression-Free and Overall Survival

## ASPEN – Patients with MYD88<sup>WT</sup>WM



- **MRR 50% con 26.9% VGPR**
- **Tempo mediano alla prima risposta maggiore 2.9 mesi**
- **Zanu è stato ben tollerato**

## Sindrome di BING-NEEL e Zanubrutinib

- *Uno studio retrospettivo, multicentrico, 15 pz con sindrome di Bing-Neel il trattamento con Zanubrutinib si è dimostrato efficace e ben tollerato. Tra i 12 pazienti con sintomi neurologici all'inizio del trattamento con zanubrutinib, 11 (91,7%) hanno registrato un miglioramento clinico, di cui 5 hanno raggiunto una risoluzione clinica. 6/12 pz hanno ottenuto un miglioramento alla RMN encefalo e 6/12 una risoluzione.*
- *Case report hanno dimostrato efficacia con regressione dei sintomi neurologici in pazienti trattati con Zanubrutinib e più tolleranza in termini di EA rispetto all'ibrutinib.*

	Ibrutinib			Tirabrutinib		Zanubrutinib
Dose(mg)	560mg qd	700mg qd	840mg qd	320mg qd	480mg qd	160mg bid
Mean Plasma(ng/ml)	53.7	217.4	875.6	16.3	77.0	143.2
Mean CSF (ng/ml)	0.62	0.87	0.59	2.19	14.0	2.94

Concentrazioni plasmatiche e liquorali di diversi inibitori BTK.

EHA June 2024  
Wong J. et al, Hemasphere 2018  
Alzghoul H. et al, BMJ case rep, 2024  
Zhang Y et al. Front Oncol. 2021

## Conclusioni

- ***BNS è una presentazione non comune della MW che si presenta nel 1% dei pazienti causando deficit neurologici.***
- ***Incidenza annuale 2,5 casi per milione.***
- ***Spesso difficile da diagnosticare per eterogenicità dei sintomi neurologici.***
- ***Zanubrutinib ha dimostrato proprietà di penetrazione nel SNC e i dati suggeriscono un ruolo terapeutico nella BNS.***
- ***In considerazione della patologia e della localizzazione di malattia la paziente iniziava terapia con Zanubrutinib 160mg bid a Maggio 2024.***
- ***Lieve miglioramento della disartria ma è necessario un tempo maggiore di trattamento per valutare l'efficacia del farmaco.***



Università Tor Vergata... Policlinico

Grazie per l'attenzione