

Macroglobulinemia di Waldenström (WM)

Stratificazione del rischio e prognosi nei pazienti

Fattori di rischio per la WM secondo l'International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia (IPSSWM)*.1



I pazienti con WM possono essere classificati in 3 gruppi1:

- Gruppo 1 (basso rischio): fattori di rischio 0-1, tranne l'età; **OS a 5 anni: 87%**
- Gruppo 2 (rischio intermedio): 2 fattori di rischio o età; **OS a 5 anni: 68%**
- Gruppo 3 (alto rischio): fattori di rischio ≥ 3; **OS a 5 anni: 36%**

Hb= emoglobina; IgM= Immunoglobulina M; OS= sopravvivenza globale

*L'IPSSWM è una collaborazione di 7 gruppi cooperativi internazionali che condividono raccolte di dati per creare un sistema di punteggio significativo a livello internazionale per i pazienti con WM che richiedono un trattamento terapeutico a causa della patologia sintomatica, secondo le raccomandazioni del gruppo di lavoro di Atene.1

Pazienti asintomatici

Alla diagnosi, il **30-50% dei pazienti con WM è asintomatico** e non necessita di terapia. Il rischio di progressione della malattia sintomatica è del 59% a 5 anni.2,3

Caratteristiche delle gammopatie monoclonali IgM*4

Caratteristiche	IgM MGUS	WM asintomatica	WM sintomatica
Gammopatia IgM sierica	<3 g/dL	≥3 g/dL	qualsiasi valore
Infiltrazione LPL del midollo osseo	<10%	≥10%	≥10%†
Danno terminale/sintomi	No	No	SI*
Iperviscosità	No	No	SI
Peculiarità genetiche e marker	Delezione di 6q assente, MYD88 L265P (fino all'80%)	Delezione di 6q, MYD88 L265P (90%), CD56-	Delezione di 6q (30-50%), traslocazione di IgH assente, MYD88 L265P (90%) CD56- CD25+ (88%) CD103-
Rischio di trasformazione	1.5% per anno	12 % per anno per i primi 5 anni, 68% per i 10 anni successivi	5%-10% di rischio di DLBCL

DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; IgH, gene codificante le catene pesanti delle immunoglobuline, IgM, immunoglobulina M; LPL, linfoma linfoplasmacitico; MGUS, monoclonal gammopathy of uncertain significance, gammopatia monoclonale di significato non determinato; WM, Waldenström's macroglobulinemia, macroglobulinemia di Waldenström.

La tabella riporta alcune importanti caratteristiche differenziali delle gammopatie monoclonali IgM. La paraproteina IgM può essere presente in praticamente tutte le patologie linfoproliferative delle cellule B.† I criteri clinici di Mayo richiedono almeno il coinvolgimento del 10% del midollo osseo da parte del LPL, mentre il *Second International Workshop on WM (IWWM-2)* ha eliminato la necessità della quantità minima del coinvolgimento della spina dorsale. † Sintomi costituzionali: epatosplenomegalia, linfadenopatia, anemia, iperviscosità, coinvolgimento degli organi solidi e rare lesioni litiche.

Tabella elaborata da Paludo, et al. 2016.4

Sintomi della WM

Il sintomo iniziale più comune della WM è l'astenia progressiva causata da anemia5:



Astenia progressiva

Altri sintomi comuni sono5:



Sanguinamento



Manifestazioni neurologiche



Linfadenopatia

Oltre ai sintomi associati ad altri tipi di linfoma non-Hodgkin (NHL), la WM presenta anche altri sintomi6,7:



Coinvolgimento di altri organi



Produzione eccessiva di IgM monoclonali

L'eccesso di IgM monoclonali comporta ulteriori sintomi7:



Crioglobulinemia



Neuropatia periferica



Sindrome da iperviscosità

Percorso diagnostico

Il passaggio da sintomi aspecifici alla visita con uno specialista

Sintomi aspecifici

Sintomatico	Asintomatico
Il paziente riferisce sintomi persistenti, come stanchezza, sudorazione notturna e febbre.8,9	Il paziente senza sintomatologia potrebbe essere diagnosticato come conseguenza dei risultati di altre indagini diagnostiche.8

Medico di medicina generale (MMG)

Test	Richiesta di visita specialistica
Il MMG valuta la storia clinica del paziente ed esegue un esame fisico. Potrebbe poi richiedere un esame del sangue (esame emocromocitometrico completo, livello delle immunoglobuline nel siero).8,9	Se i risultati dei test fanno sospettare la WM, il MMG invia il paziente a consulto con uno specialista.8

Specialista

Test	Valutazione
Saranno effettuati due test fondamentali: la biopsia del midollo osseo e il test per rilevare la mutazione MYD88 L265P9 Potrebbero essere richiesti anche altri test: per la mutazione di CXCR4, della viscosità del siero, radiologici e tomografia computerizzata (TC).8,9	La prognosi si determina usando il IPSSWM (<i>International Prognostic Scoring System</i> for WM).9 Le opzioni di trattamento saranno sintomo-dipendenti: <ul style="list-style-type: none"> • I pazienti asintomatici non vengono trattati fino alla comparsa dei sintomi: approccio <i>watch and wait</i>9 • I sintomi dell'iperviscosità richiedono una plasmaferesi urgente, seguita dalla scelta di una terapia di prima scelta9 • L'assenza di iperviscosità porta ad ulteriori valutazioni dell'impatto del tumore, seguite dalla scelta di una terapia di prima linea9

I test per la macroglobulinemia di Waldenström



Aspirazione del midollo osseo e biopsia

La diagnosi della WM richiede la conferma istopatologica dell'infiltrazione del midollo osseo (BM) da parte di cellule linfoplasmacitoidi monoclonali e la presenza di una qualsiasi quantità di proteine IgM monoclonali, confermata attraverso immunofluorescenza.9

La presenza di IgM monoclonali senza infiltrazione del midollo osseo non soddisfa i criteri diagnostici per la WM, perché potrebbe corrispondere anche alla gammopatia monoclonale di significato non determinato (MGUS).9 La diagnosi differenziale è fondamentale, in quanto le IgM elevate sono caratteristiche anche del linfoma della zona marginale e del mieloma multiplo IgM, che costituisce l'1% circa di tutti i casi di mieloma multiplo.10 Per approfondimenti, fare riferimento alla «Valutazione Immunofenotipica».

Valutazione Immunofenotipica

L'infiltrazione del midollo osseo (BM) da parte di cellule linfoplasmacitoidi clonali può essere confermata da studi immunofenotipici, che mostrano l'espressione di CD19, CD20, CD22 e CD79a.9

Circa il 90% dei pazienti con WM presenta la mutazione del gene MYD88(L265P) (*myeloid differentiation primary response*) nelle cellule linfoplasmacitoidi, il che potrebbe permettere la diagnosi differenziale dalle altre patologie morfologicamente simili.9

Tuttavia, MYD88(L265P) è presente anche nel 50-80% dei pazienti con IgM MGUS e potrebbe trovarsi anche in altri linfomi, come il linfoma della zona marginale. Inoltre, i pazienti potrebbero soddisfare i criteri immunofenotipici e clinici per la WM, ma avere anche altre mutazioni del gene MYD88 o un MYD88 *wild-type*.9

Il 30% circa dei pazienti con WM presenta mutazioni attivanti a carico del CXCR4. I test clinici per le mutazioni del CXCR4 non vengono raccomandati nella normale pratica clinica oltre l'ambito delle sperimentazioni cliniche.9

Esami di laboratorio sensibili, come la reazione a catena della polimerasi oligonucleotide allele-specifico (ASO-PCR), sono raccomandati per valutazioni immunofenotipiche.9

La sindrome di Bing-Neel

La sindrome di Bing-Neel (BNS) è una rara complicanza della WM che si presenta nei tessuti intracranici, con coinvolgimento, soprattutto, neurologico e oculare.11,12



La sindrome di Bing-Neel (BNS) si verifica quando le cellule linfoplasmacitoidi si infiltrano in differenti aree del sistema nervoso centrale, come il parenchima cerebrale, le leptomeningi, la dura o il liquido cerebrospinale.

Normalmente, i sintomi nervosi derivati dalla WM sono causati da iperviscosità o da neuropatie demielinizzanti IgM-mediate.12



Quali sono i sintomi della BNS?

La BNS colpisce il sistema nervoso centrale e può provocare sei sintomi neurologici come:11,13



Mal di testa



Deficit cognitivi



Problemi di equilibrio e deambulazione



Deficit sensoriali (perdita di vista e udito)

Come si diagnostica la BNS?

I metodi utilizzati per la diagnosi della BNS sono i seguenti:12



Risonanza magnetica cerebrale e della colonna vertebrale



Puntura lombare per l'analisi del liquido cerebrospinale



Analisi del liquor

Il liquido cerebrospinale (CSF) è analizzato tramite citometria a flusso e citologia per determinare la presenza di cellule linfoplasmacitoidi, la loro morfologia e la presenza di altri marker, come le IgM.12



Inoltre, la PCR del liquido cerebrospinale potrebbe essere utilizzata per determinare se un paziente presenta la mutazione MYD88L265P e altri riarrangiamenti nel gene IGH.11,14

Bibliografia

- Morel P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
- LAGARES R et al. How we manage patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2018; 181 (6): 737-751.
- Kyle RA et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood* 2012; 119 (19): 4462-4466.
- Paludo J et al. Waldenström macroglobulinemia: biology, genetics and therapy. *Blood* 2016; 127 (19): 4462-4466.
- García Sanz R, Cabanas-Perianes. Macroglobulinemia de Waldenström y otras gammopatías monoclonales. *Amiloidosis*. In: Moraleda Jiménez JM. *Grado de Hematología*. 4th edition. Spanish Society of Hematology and Hemotherapy; 2017:445-456.
- Mazzucchelli M et al. Waldenström's Macroglobulinemia - An Update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10 (1): e2018004.
- Yun S et al. Waldenström Macroglobulinemia - Review of Pathogenesis and Management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17 (5): 252-262.
- Lymphoma Action. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström's macroglobulinemia. Updated April 2019. Consultato a Ottobre 2021. <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma-non-hodgkin-lymphoma/lymphoplasmacytic-lymphoma-and-waldenströms-macroglobulinaemia>.
- Kastritsis E et al. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv41-iv50.
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94 (2): 266-276.
- LAGARES R et al. Infiltración meníngea de linfoma linfoplasmocítico: síndrome de Bing-Neel. *Rev Lab Clin* 2017; 10 (1): 49-54.
- Castillo JJ and Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol* 2019; 187 (3): 277-285.
- Malkani RG et al. Bing-Neel syndrome: an illustrative case and a comprehensive review of the published literature. *J Neurooncol*. 2010; 96 (3): 301-312.
- Poulain S et al. MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2014; 167 (4): 506-513.