

Linfoma della zona marginale

Cos'è la zona marginale?

La zona marginale è una parte del tessuto linfatico anatomicamente distinta caratterizzata da uno spiccato stimolo antigenico.

Cosa sono i linfomi della zona marginale?

Sono linfomi non-Hodgkin B a basso grado di malignità o indolenti, che originano dalla proliferazione di cellule linfatiche della zona marginale della milza, dei linfonodi, o del tessuto linfatico associato alle mucose (cosiddetto MALT, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). La classificazione internazionale dei linfomi della WHO (World Health Organization) distingue quindi 3 tipi di linfoma dalla zona marginale a seconda del sito di origine:

- **1. Linfoma splenico della zona marginale**, con o senza linfociti villosi
- **2. Linfoma primitivamente linfonodale della zona marginale** (detto anche linfoma monocitoide)
- **3. Linfoma della zona marginale extranodale tipo MALT** detto anche **Maltoma**

In questa sezione tratteremo principalmente il linfoma splenico, che è una entità clinica a volte di diagnosi complessa.

Perché è importante una diagnosi precisa di linfoma della zona marginale?

La diagnosi di linfoma della zona marginale, soprattutto su milza e linfonodi, è una diagnosi difficile in quanto non esiste un marcatore diagnostico di certezza. Infatti il linfoma della zona marginale non esprime i marcatori tipici di altri linfomi indolenti. La diagnosi viene in genere posta sulla base delle caratteristiche istologiche e sui dati clinici. Una diagnosi accurata è essenziale anche perchè il linfoma della zona marginale si può associare con una certa frequenza all'infezione da virus dell'epatite C (HCV) ed in tal caso può trarre vantaggio da particolari terapie.

Come si presenta il linfoma splenico della zona marginale?

Si tratta di un particolare tipo di linfoma a decorso indolente che, se ben seguito, può consentire una lunga sopravvivenza e che talora non necessita di trattamento immediato ma solo di osservazione da parte dello specialista ematologo.

In molti casi a la diagnosi viene posta a seguito del riscontro occasionale, durante una visita o un esame ecografico dell'addome, di una **splenomegalia**, cioè dell'ingrandimento della milza. In altri casi la diagnosi si pone poichè la milza ingrandita determina la comparsa di sintomi addominali da ingombro. In una minoranza dei casi, ad una valutazione clinica accurata con ecografia e TAC addominale è possibile riscontrare la presenza di linfonodi ingranditi in addome in vicinanza della milza. Più raramente si riscontrano linfonodi superficiali.

L'**emocromo** può mostrare un aumento dei leucociti con **linfocitosi periferica** e talora vi può essere anemia e riduzione dei valori piastrinici. Ad un'attenta osservazione microscopica dello striscio di sangue periferico è frequente riscontrare la presenza di un certo numero di cosiddetti **linfociti villosi**, cioè linfociti a contorno irregolare con sottili propaggini (villi) concentrate ai poli della cellula. Ciò può indirizzare verso la diagnosi corretta.

Tra gli esami del sangue di routine, l'elettroforesi delle sieroproteine evidenzia frequentemente la presenza di una **piccola componente monoclonale** di tipo IgM. Nella valutazione iniziale della malattia è molto importante ricercare segni di laboratorio di infezione da virus dell'**epatite C** (sierologia dell'HCV, ricerca qualitativa e quantitativa dell'HCV-RNA, genotipo del virus, ricerca delle crioglobuline).

Quali sono gli accertamenti più importanti per la diagnosi?

Visita da parte dello specialista ematologo: lo specialista ematologo valuterà l'entità della splenomegalia, la presenza di epatomegalia e di eventuali adenopatie superficiali, la presenza o meno di sintomi sistemici. Imposterà quindi gli esami necessari al perfezionamento della diagnosi ed all'inquadramento prognostico.

Esame emocromocitometrico, semplicemente chiamato emocromo, con osservazione al microscopio di uno striscio di sangue per la ricerca di "linfociti villosi".

Esami ematochimici di routine: VES, azotemia, creatinina, glicemia, acido urico, bilirubina, transaminasi, sideremia e ferritina, coagulazione completa, LDH, Proteina C, beta-2-microglobulina, esame urine ecc.

Elettroforesi delle sieroproteine: esame che consente di evidenziare la presenza o meno di componente monoclonale (un picco omogeneo che nel tracciato elettroforetico si colloca in zona gamma).

Dosaggio delle immunoglobuline: per definire la concentrazione nel siero delle varie immunoglobuline (IgG, IgA, IgM).

Immunofissazione: esame che definisce il tipo di componente monoclonale (tipo di catena pesante e di catena leggera).

Infezione da virus dell'epatite C: sierologia dell'HCV, ricerca qualitativa e quantitativa dell'HCV-RNA, genotipo del virus.

Ricerca delle crioglobuline.

Biopsia osteomidollare (BOM): prelievo di una piccola "carota" ossea dall'osso iliaco su cui verrà eseguito l'esame istologico e l'immunoistochimica. Serve per determinare l'entità ed il tipo di infiltrazione midollare da parte del linfoma.

Aspirato midollare: si esegue contestualmente alla biopsia ossea e consiste nell'aspirazione di sangue midollare su cui verrà eseguita: analisi morfologica, studio dell'immunofenotipo con citometria a flusso, citogenetica. Lo studio immunofenotipico della infiltrazione linfatica midollare è di grande importanza perché conferma il dato della biopsia ossea, conferma la natura clonale dell'infiltrazione linfatica midollare e consente una sicura diagnosi differenziale dalle altre malattie linfoproliferative B con infiltrazione midollare.

Studio immunofenotipico su periferico e midollo (citometria a flusso sul sangue periferico e midollare, immunoistochimica sulla biopsia ossea): è uno strumento di grande importanza per la diagnosi di linfoma splenico della zona marginale. Infatti l'immunofenotipo distingue la proliferazione linfocitaria clonale del linfoma splenico da quella di altre malattie linfoproliferative B indolenti che si presentano con splenomegalia ed interessamento midollare quali: hairy-cell leukemia, leucemia linfatica cronica, macroglobulinemia di Waldenstrom e linfoma linfoplasmocitoide, linfoma mantellare, linfoma follicolare. I linfociti neoplastici del sangue periferico e midollare del linfoma splenico della zona marginale esprimono immunoglobuline di superficie IgM clonali (SIgM+) associate ad antigeni della linea B (CD19, CD20), mentre non esprimono CD5, CD10, CD23 nella maggioranza dei casi. L'immunofenotipo tipico è SigM+ SigD+ CD19+ CD20+ CD5- CD10- CD23- Ciclina D1- CD43-.

La biopsia osteomidollare e l'immunofenotipo possono consentire di formulare una diagnosi di linfoma splenico della zona marginale nella maggior parte dei casi senza necessità di ricorrere alla **splenectomia** (rimozione chirurgica della milza e successivo esame istologico di quest'organo) con dimostrazione della caratteristica infiltrazione midollare perisinusoidale. Qualora sia necessaria la splenectomia perché l'organo è abnormemente ingrandito e causa problemi di ingombro addominale o ipersplenismo (pericolosa riduzione dei valori di globuli bianchi e piastrine), occorre sempre procedere anche ad una **biopsia epatica** che dimostrerà l'eventuale infiltrazione linfomatosa del fegato.

Ecografia addominale o TAC: per la valutazione della milza, del fegato e per documentare la presenza o meno di linfonodi ingranditi (adenopatia) in addome.

Qual è il migliore trattamento per il linfoma splenico della zona marginale?

Il linfoma splenico della zona marginale è una malattia a decorso indolente con lunga sopravvivenza.

In alcune situazioni (milza non troppo voluminosa, non anemia, non piastrinopenia) è possibile non eseguire immediatamente un trattamento. Il paziente verrà seguito con visite periodiche e controlli degli esami fin quando un trattamento non si renderà necessario. Se il paziente necessita di trattamento, bisognerà considerare l'età del paziente e le altre patologie da cui il paziente può essere affetto in modo da scegliere il trattamento più appropriato.

Tra le armi terapeutiche a disposizione vi sono:

- La splenectomia
- La chemioterapia (farmaci alchilanti, analoghi delle purine, schemi polichemioterapici)
- L'immunoterapia con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab
- L'immuno-chemioterapia (anticorpo monoclonale + chemioterapia)

La splenectomia trova oggi minore indicazione rispetto al passato, quando veniva spesso eseguita principalmente allo scopo di fare una diagnosi di certezza. Oggi è infatti possibile fare diagnosi di linfoma splenico della zona marginale anche senza la rimozione della milza utilizzando l'analisi istologica midollare associata ad un accurato studio immunofenotipico dei linfociti. La splenectomia resta un'opzione da considerare in presenza di una milza molto grande con sintomi da ingombro addominale ed ipersplenismo.

In casi selezionati in cui il linfoma si accompagna ad infezione da virus dell'epatite C vi è la possibilità di un trattamento con **Interferone + Ribavirina**. Questa combinazione è infatti in grado di controllare sia il linfoma che l'infezione virale, con regressione sia del linfoma che dell'epatite C.

Che cosa è e come si presenta il linfoma della zona marginale nodale?

Si tratta di un linfoma molto raro e di complessa diagnosi, come gli altri linfomi della zona marginale. In genere si presenta in stadio meno avanzato rispetto al linfoma splenico. Di fronte ad una diagnosi di linfoma della zona marginale (o monocitoide) a seguito di una biopsia linfonodale, occorre escludere la presenza di localizzazioni extranodali del linfoma stesso a livello dell'anello di Waldayer (visita otorinolaringoiatrica) ed allo stomaco (esofagogastroduodenoscopia con biopsie). Solo dopo aver escluso la presenza di localizzazioni extranodali di linfoma si può porre la diagnosi di linfoma della zona marginale primitivamente nodale.

Che cosa è e come si presenta il linfoma della zona marginale extranodale (linfoma del MALT o Maltoma)?

Il linfoma della zona marginale extranodale è denominato linfoma a cellule B del MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) o Maltoma e può interessare lo **stomaco**, le **ghiandole salivari o lacrimali**, i **bronchi**, la **cute** e il tessuto **sottocute**. In alcuni casi è riconosciuto l'intervento di un agente infettivo.

Nel **Maltoma gastrico** lo stimolo antigenico cronico della infezione da **Helicobacter Pylori** è considerata la causa principale del linfoma. In tal caso l'eradicazione dell'**Helicobacter Pylori** mediante trattamento antibiotico può far regredire il linfoma.

Nel **Maltoma delle ghiandole lacrimali** il momento scatenante può essere un'infezione da **Chlamydia**.

Nel **Maltoma cutaneo**, l'agente può essere la **Borrelia Burgdorferi**.

Nel **Maltoma delle ghiandole salivari** il paziente ha spesso una storia di malattia autoimmune come la **sindrome di Sjögren**.

Le più comuni domande dei pazienti affetti da linfoma della zona marginale

Che tipo di malattia è il linfoma della zona marginale?

- È una malattia linfoproliferativa cronica
- È caratterizzata da un decorso clinico indolente
- Consente una buona sopravvivenza con buona qualità di vita

Il linfoma della zona marginale ha un rischio di trasmissione genetica?

- No

Come si può sospettare il linfoma splenico della zona marginale?

- A seguito del riscontro di una splenomegalia, cioè dell'ingrandimento della milza, con linfocitosi periferica e presenza di linfociti villosi

Quali sono i più importanti accertamenti da eseguire per valutare meglio questa malattia?

- Visita da parte dello specialista ematologo
- Biopsia osteomidollare
- Aspirato midollare
- Studio immunofenotipico su periferico e midollo

Tutti i pazienti con linfoma splenico della zona marginale devono ricevere un trattamento?

- No. Quelli con malattia asintomatica non necessitano di terapia, ma devono essere seguiti da uno specialista ematologo con visite ed esami periodici specifici. Verranno trattati se compariranno sintomi correlati alla malattia

Quali pazienti devono ricevere un trattamento?

- I pazienti con malattia sintomatica

Il trapianto autologo di cellule staminali è da considerare un'opzione terapeutica?

- In genere no