

Macroglobulinemia di Waldenström

La **Macroglobulinemia di Waldenström** fa parte del gruppo delle gammopatie monoclonali IgM. Queste comprendono:

- **La Macroglobulinemia di Waldenström:** malattia linfoproliferativa cronica che è il risultato dalla presenza di una componente monoclonale IGM associata ad infiltrazione linfatica midollare, che può essere **sintomatica** o **asintomatica**.
- **La gammopatia monoclonale IgM di significato indeterminato (MGUS IgM):** riscontro occasionale di una componente monoclonale IgM senza che vi siano tutti i criteri diagnostici della Macroglobulinemia di Waldenström, in assenza di sintomi correlabili alla componente monoclonale, ed in assenza di segni di altra malattia linfoproliferativa.
- **I disordini IgM-correlati:** una serie di situazioni cliniche caratterizzate dalla presenza di una componente monoclonale IgM associata ad una delle seguenti patologie: neuropatia, crioglobulinemia, anemia emolitica da crioagglutinine, amiloidosi, danno renale da Macroglobulinemia di Waldenström

Cos'è la Macroglobulinemia di Waldenström?

La Macroglobulinemia di Waldenström è una malattia linfoproliferativa conica a basso grado di malignità, assimilabile ad un linfoma non-Hodgkin linfoplasmacitico a basso grado di malignità. I pazienti con tale malattia, se ben seguiti e trattati con i moderni mezzi di cura, possono godere di un'ottima aspettativa di vita.

La malattia è caratterizzata dalla presenza nel siero di una componente monoclonale IgM associata ad una infiltrazione linfatica del midollo osseo. La componente monoclonale IgM presente nel siero è il prodotto della proliferazione linfoplasmocitica a livello midollare. Il termine di Macroglobulinemia di Waldenström è quello con cui correntemente viene indicata la malattia, descritta dall'ematologo svedese Jan Waldenström nel 1944. Dal punto di vista della classificazione istopatologica delle malattie linfoproliferative la Macroglobulinemia di Waldenström corrisponde ad un **Linfoma non-Hodgkin linfoplasmacitico con componente monoclonale IgM**.

La malattia viene spesso diagnosticata in persone che non presentano alcun sintomo, a seguito del riscontro occasionale durante esami di routine di una componente monoclonale IgM alla elettroforesi delle sieroproteine. In alcuni pazienti, invece, la malattia si presenta con sintomi correlati a tale patologia, come vedremo più avanti. Quindi, dal punto di vista clinico si distinguono due forme della malattia:

Macroglobulinemia di Waldenström asintomatica: (diagnosi occasionale in assenza di sintomi). In tal caso la malattia non necessita di trattamento immediato ma solo di osservazione periodica da parte di uno specialista ematologo il quale imposterà il programma di esami specifici da eseguire periodicamente.

Macroglobulinemia di Waldenström sintomatica: presenza di segni e sintomi attribuibili all'infiltrazione tumorale (sintomi sistemici, citopenie, adenopatia, splenomegalia), o alla componente monoclonale IgM (sindrome da iperviscosità, fenomeni autoimmuni, crioglobulinemia, amiloidosi, anemia emolitica da crioagglutinine, neuropatia). In tal caso la malattia va trattata.

I criteri diagnostici di Macroglobulinemia di Waldenström

Per la diagnosi di Macroglobulinemia di Waldenström lo specialista ematologo si basa su due riscontri essenziali:

- **presenza nel siero di componente monoclonale IgM** di qualunque entità, associata a:

- **infiltrazione midollare da parte di linfoma linfoplasmacitico.** La natura linfomatosa dell'infiltrazione midollare deve essere confermata dallo studio immunofenotipico (citometria a flusso sull'aspirato di midollo osseo, immunoistochimica sulla biopsia osteomidollare).

Questi criteri, internazionalmente accettati, sono stati stabiliti in occasione del secondo Workshop sulla Macroglobulinemia di Waldenstrom tenutosi nel 2002 ad Atene. Quindi, la diagnosi di Macroglobulinemia di Waldenstrom non prende in considerazione l'entità della componente monoclonale IgM, che può essere di qualunque grado (anche esigua) purché accompagnata da una chiara infiltrazione linfoplasmacitica del midollo confermata dagli studi immunologici.

1) **La componente monoclonale IgM**

Nei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenstrom la concentrazione sierica della componente monoclonale IgM varia ampiamente. **L'elettroforesi delle sieroproteine** è l'esame che evidenzia la presenza dell'alterazione proteica (un picco omogeneo, alto e stretto, che nel tracciato elettroforetico si situa in zona gamma). L'elettroforesi consente di definire la concentrazione nel siero della componente monoclonale in grammi per decilitro (g/dL). Il **dosaggio delle immunoglobuline** definirà la concentrazione nel siero delle varie immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) e mostrerà che la componente monoclonale è costituita da immunoglobuline della classe M (**IgM**). L'**immunofissazione** è l'esame che dimostra che l'immunoglobulina patologica contiene un solo tipo di catena leggera (κ o λ) e che quindi è **monoclonale**. Tuttavia, il solo riscontro di una componente monoclonale IgM non è di per sé sufficiente a porre diagnosi di Macroglobulinemia di Waldenstrom. Infatti, una componente monoclonale IgM può essere riscontrata in **altre malattie linfoproliferative che si accompagnano occasionalmente ad una componente monoclonale IgM** (leucemia linfatica cronica, linfoma splenico della zona marginale, altri linfomi indolenti) e nella **gammopatia monoclonale IgM di significato indeterminato (MGUS IgM)**.

Malattie linfoproliferative B che possono accompagnarsi a componente monoclonale IgM

- Leucemia linfatica cronica
- Linfoma splenico della zona marginale
- Linfoma diffuso a grandi cellule
- Linfoma mantellare
- Mieloma

2) **L'infiltrazione linfoplasmacitica midollare**

L'esame del midollo osseo è un momento essenziale per la diagnosi di Macroglobulinemia di Waldenstrom. Il midollo osseo può essere studiato con:

A. **biopsia osteomidollare (BOM):** prelievo di una piccola "carota" ossea dall'osso iliaco su cui verrà eseguito l'esame istologico e l'immunoistochimica.

B. **aspirato midollare:** esame che 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.

Usualmente l'ematologo esegue ambedue gli esami nella stessa seduta.

La dimostrazione di una infiltrazione midollare di varia entità da linfoma linfoplasmacitico è essenziale per la diagnosi della malattia. Tale infiltrazione è costituita da **piccoli linfociti clonali** con evidenza di differenziazione in senso plasmacitoide. Sono spesso presenti mastociti. Quindi, la biopsia osteomidollare è da

considerare obbligatoria per la diagnosi. La diagnosi del patologo sarà di: infiltrazione midollare da parte di linfoma linfoplasmacitico. L'infiltrazione è di solito di tipo intertrabecolare.

Nel caso che durante la visita ematologica si ritrovino dei linfonodi superficiali di dimensioni adeguate, questi dovrebbero essere biopsiati per l'esame istologico. La **biopsia linfonodale** mostrerà un quadro di **linfoma linfoplasmacitico**.

L'infiltrazione linfoplasmacitica midollare deve essere sempre confermata dallo studio immunofenotipico (citometria a flusso sull'aspirato midollare o immunoistochimica sulla biopsia ossea). La proliferazione neoplastica clonale della Macroglobulinemia di Waldenstrom è formata da cellule B memoria post-centro germinativo. Le cellule linfoplasmacitoidi del Waldenstrom 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+, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-. Lo **studio immunofenotipico della infiltrazione linfatica midollare** è di grande importanza nella diagnosi differenziale delle malattie linfoproliferative B. Nel caso di una gammopatia monoclonale IgM serve quindi a distinguere la **proliferazione linfocitaria clonale** della Macroglobulinemia di Waldenstrom da quella di altre malattie linfoproliferative B con interessamento midollare che possono accompagnarsi a componente monoclonale IgM quali: leucemia linfatica cronica, linfoma della zona marginale, linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma mantellare.

Citogenetica: la Macroglobulinemia di Waldenstrom non possiede alterazioni cromosomiche marker. La maggior parte dei pazienti ha un cariotipo normale. Tuttavia sono state descritte varie anomalie sia numeriche che strutturali tra cui la più frequente è la delezione del cromosoma 6q.

Criteri diagnostici della Macroglobulinemia di Waldenstrom

- Gammopatia monoclonale IgM di qualunque entità
- Infiltrazione linfomatosa midollare da parte di linfociti clonali con differenziazione plasmacitoide
- Infiltrazione midollare di tipo intertrabecolare
- Immunofenotipo dell'infiltrazione linfoplasmacitica midollare: sIgM+, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138-

I sintomi della malattia

Macroglobulinemia di Waldenstrom sintomatica

Nei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenstrom sintomatica, i sintomi della malattia sono dovuti:

1. alla infiltrazione del midollo osseo, dei linfonodi e della milza da parte delle cellule proliferanti della malattia (elementi linfoplasmacitoidi);
2. alla presenza nel siero di grandi quantità di proteine abnormi (la componente monoclonale);
3. all'attività immunologica esercitata talvolta dalla componente monoclonale su alcuni tessuti, come i nervi ecc.
1. Quando l'**infiltrazione tumorale del midollo osseo** raggiunge un grado elevato, si manifesta clinicamente con una ridotta produzione di cellule del sangue da parte del midollo stesso (anemia, leucopenia, piastrinopenia di vario grado). L'infiltrazione tumorale dei linfonodi si manifesta con il loro ingrossamento (adenopatia),

l'infiltrazione della milza con l'ingrandimento di quest'organo (splenomegalia). Tuttavia, sono frequenti i casi che rimangono a lungo asintomatici senza anemia né adenopatie né splenomegalia. Il sintomo soggettivo più frequente è la stanchezza legata all'anemia.

2. La componente monoclonale IgM, se di entità elevata, può produrre un aumento della viscosità plasmatica, **sindrome da iperviscosità**, oppure interferire con i processi di **coagulazione ed emostasi**. Ne può derivare **sanguinamento nasale o emorragia retinica**. Nei casi in cui la concentrazione plasmatica della componente monoclonale sia molto alta, l'iperviscosità che ne deriva può determinare serie **complicanze neurologiche** quali estrema sonnolenza e confusione mentale.
3. A volte la componente monoclonale produce sintomi legati a specifiche **attività di tipo autoimmune** svolte dalla proteina anormale nei confronti di cellule e tessuti dell'organismo (**neuropatia, crioglobulinemia, anemia emolitica da crioagglutinine**). Può associarsi ad **amiloidosi** con danno renale e cardiaco.

Macroglobulinemia di Waldenstrom asintomatica:

In alcuni pazienti con Macroglobulinemia di Waldenstrom la diagnosi viene posta occasionalmente senza che sia presente alcun sintomo tra quelli riferibili alla malattia e sopra riportati. Di solito accade che, in occasione di esami di routine eseguiti per i motivi più vari, l'elettroforesi delle sieroproteine evidenzia una componente monoclonale (un picco alto e stretto in zona gamma). In tal caso il paziente viene inviato allo specialista ematologo per accertare la natura della gammopatia monoclonale. L'ematologo imposterà tutta la serie di esami sotto elencati. Se la diagnosi finale sarà di Macroglobulinemia di Waldenstrom asintomatica, la malattia non necessiterà di trattamento immediato ma solo di osservazione periodica da parte di uno specialista ematologo il quale imposterà il programma di visite e di esami specifici da eseguire periodicamente. Quali accertamenti occorre eseguire in un paziente con sospetto di Macroglobulinemia di Waldenstrom?

Visita da parte dello specialista ematologo: Lo specialista ematologo verificherà la presenza o assenza di sintomi della malattia e quindi la necessità o meno di iniziare un trattamento. Nella visita si ricercheranno quindi adenopatie superficiali, splenomegalia, epatomegalia. Si interrogherà a fondo il paziente per verificare la presenza o meno di sintomi soggettivi riferibili alla malattia. Si imposteranno poi gli esami necessari al perfezionamento della diagnosi ed all'inquadramento prognostico.

Esame emocromocitometrico, semplicemente chiamato emocromo.

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: è l'esame che consente di evidenziare la presenza dell'alterazione proteica (un picco omogeneo, alto e stretto, che nel tracciato elettroforetico si colloca in zona gamma), e di definire la concentrazione nel siero della componente monoclonale in grammi per decilitro (g/dL)

Dosaggio delle immunoglobuline: per definire la concentrazione nel siero delle varie immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) e dimostrare che la componente monoclonale è costituita da un anormale aumento delle immunoglobuline M (**IgM**)

Immunofissazione: esame che dimostra che l'IgM è **monoclonale**, cioè contiene un solo tipo di catena leggera (κ o λ).

Esame delle proteine urinarie: ricerca e dosaggio della proteinuria di Bence-Jones (catene leggere libere).

Biopsia osteomidollare (BOM): prelievo di una piccola "carota" ossea dall'osso iliaco su cui verrà eseguito l'esame istologico e l'immunoistochimica. Serve per la dimostrazione di

un'infiltrazione midollare di varia entità da parte di linfoma linfoplasmacitico, essenziale per la diagnosi della malattia

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, consente una sicura diagnosi differenziale dalle altre malattie linfoproliferative B con infiltrazione midollare.

Cariotipo, per la ricerca di eventuali alterazioni cromosomiche. Il test si effettua su sangue midollare al momento del mieloaspirato.

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

Radiografia del torace.

Terapia della Macroglobulinemia di Waldenstrom

Il paziente con Macroglobulinemia di Waldenstrom totalmente asintomatica (completa assenza di segni clinici e di sintomi riferibili alla malattia) non necessita di trattamento immediato. Deve essere però tenuto in osservazione da parte dello specialista ematologo il quale imposterà il programma di esami da eseguire periodicamente per tenere sotto controllo la malattia. Questo paziente riceverà un trattamento in caso di progressione clinica della malattia o alla comparsa di sintomi.

Il paziente con Macroglobulinemia di Waldenstrom sintomatica deve invece ricevere subito una terapia.

Le opzioni di cura oggi disponibili sono le seguenti:

Chemioterapia

Alchilanti

La chemioterapia con agenti alchilanti, con o senza corticosteroidi, è stata considerata per anni la terapia standard della Macroglobulinemia di Waldenstrom. Si considera come risposta una riduzione della componente monoclonale superiore al 50%.

Il farmaco più comunemente impiegato è il **clorambucile** (Leukeran, compresse 2 mg, in somministrazione quotidiana o intermittente). Circa la metà dei pazienti risponde. Anche la **ciclofosfamide** (Endoxan compresse, 50 mg) a basse dosi continuative è efficace nella Malattia di Waldenstrom.

Schema CHOP

Anche la polichemioterapia con lo schema CHOP (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, prednisone), comunemente impiegato nei linfomi non-Hodgkin, si è mostrata efficace. Tuttavia, non vi sono studi comparativi che dimostrino una superiorità, in termini di risposta e sopravvivenza, della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia con alchilanti.

Fludarabina

Studi eseguiti negli ultimi 10 anni hanno dimostrato che la fludarabina, un analogo purinico, è efficace sia come trattamento di prima linea che nei pazienti ricaduti o refrattari dopo trattamento con alchilanti. In pazienti non pretrattati la Fludarabina come agente singolo (alla dose di 25 mg/m² al giorno, per 5 giorni al mese), ha dato il 40% circa di risposte, con una sopravvivenza a 5 anni del 60%.

Fludarabina + Ciclofosfamide

Con questa combinazione una percentuale di pazienti tra il 50% ed il 70% (a seconda che si tratti di pazienti non pretrattati oppure ricaduti/refrattari agli alchilanti) ottiene una risposta. Complessivamente, i risultati della combinazione Fludarabina + Ciclofosfamide sono migliori di quelli con fludarabina da sola. La risposta alla combinazione può richiedere alcuni mesi per manifestarsi pienamente.

Plasmaferesi

In alcuni casi, quando la componente monoclonale IgM è di entità elevata, si può verificare un notevole aumento della viscosità plasmatica con serie **complicanze neurologiche** quali estrema sonnolenza, e confusione mentale: **sindrome da iperviscosità**. In questi casi può essere necessaria la rimozione d'urgenza delle proteine in eccesso mediante la **plasmaferesi** terapeutica (plasmaexchange).

Immunoterapia con Rituximab

Negli ultimi anni l'immunoterapia con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab è stata introdotta con successo nella terapia dei linfomi non-Hodgkin B e della leucemia linfatica cronica. Tutte le malattie linfoproliferative B in cui le cellule tumorali esprimono l'antigene CD20, e quindi anche la Macroglobulinemia di Waldenstrom, sono potenzialmente curabili con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab.

Le cellule della Macroglobulinemia di Waldenstrom esprimono fortemente l'antigene CD20, sicché tale trattamento è stato sperimentato in questa malattia. Più del 50% dei pazienti trattati con solo Rituximab ottengono una risposta. Paradossalmente, sotto Rituximab si può osservare un transitorio aumento della componente monoclonale della durata di circa 12 settimane.

Immuno-chemioterapia con Fludarabina, Ciclofosfamide e Rituximab (FCR)

La combinazione di Fludarabina e Ciclofosfamide con Rituximab (FCR) si è mostrata più efficace della sola Fludarabina + Ciclofosfamide come terapia di seconda linea nei pazienti con leucemia linfatica cronica in ricaduta (risposte complete 63% verso 43%). L'impiego della combinazione FCR sembra quindi un buon mezzo anche per migliorare la prognosi dei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenstrom.

Schema di immunochemioterapia FCR (Fludarabina + Ciclofosfamide + Rituximab) per la Macroglobulinemia di Waldenstrom

Cicli della durata di 4 giorni, ripetuti ogni 28 giorni,
per un totale di 6 cicli, con

| | |
|----------------|---|
| RITUXIMAB | 375 mg/m ² i.v. il giorno 1 |
| FLUDARABINA | 25 mg/m ² i.v. nei giorni 2,3,4 |
| CICLOFOSFAMIDE | 250 mg/m ² i.v. nei giorni 2,3,4 |

Le gammopatie monoclonali di significato indeterminato (MGUS IgM)

Con il termine **MGUS IgM** si intende il riscontro occasionale di una componente monoclonale IgM senza che vi siano i criteri diagnostici della Macroglobulinemia di Waldenstrom ed in assenza di sintomi correlabili alla componente monoclonale o di altra malattia linfoproliferativa. In pratica, le MGUS IgM si distinguono dalla Macroglobulinemia di Waldenstrom poiché a livello midollare non mostrano evidenza morfologica di infiltrazione da parte di linfoma linfoplasmacitico. Questi pazienti, dopo gli esami diagnostici iniziali (gli stessi elencati per la malattia di Waldenstrom), verranno seguiti dallo specialista ematologo con periodici esami clinici e di laboratorio senza alcuna terapia specifica.

Gammopatia monoclonale IgM di significato indeterminato (MGUS IgM)

- Componente monoclonale sierica IgM inferiore a 3g/dL
- Non evidenza morfologica di infiltrazione linfoplasmacellulare midollare (anche in presenza di evidenza immunofenotipica o molecolare di clonalità)
- Non sintomi o segni di infiltrazione tumorale.
- Non sintomi o segni attribuibili alla componente IgM

Disordini IgM-correlati

Sotto il termine disordini IgM-correlati si raggruppano le situazioni cliniche caratterizzate dalla presenza di una componente monoclonale IgM associata a neuropatia, a crioglobulinemia, ad anemia emolitica da crioagglutinine, ad amiloidosi, a danno renale.

Disordini IgM-correlati

Sintomi e segni attribuibili alla componente monoclonale IgM ma non evidenza di linfoma: Neuropatia periferica

- Crioglobulinemia
- Malattia emolitica cronica da crioagglutinine
- Amiloidosi

Le più comuni domande dei pazienti affetti da Macroglobulinemia di Waldenstrom

Che tipo di malattia è la Macroglobulinemia di Waldenstrom?

- È una malattia linfoproliferativa cronica
- È caratterizzata da un decorso clinico indolente

La Macroglobulinemia di Waldenstrom ha un rischio di trasmissione genetica?

- No

Come si può sospettare la Macroglobulinemia di Waldenstrom?

- Dalla presenza nel tracciato elettroforetico di una componente monoclonale (picco alto e stretto in zona gamma) con successiva dimostrazione per mezzo dell'immunofissazione che la componente monoclonale è costituita da immunoglobuline IgM clonali

Quali sono gli accertamenti da eseguire per valutare meglio questa malattia?

- Visita da parte di uno specialista ematologo
- Elettroforesi delle sieroproteine
- Dosaggio delle immunoglobuline
- Immunofissazione
- Studio delle proteine urinarie
- Biopsia osteomidollare
- Studio immunofenotipico della infiltrazione linfatica midollare

Tutti i pazienti con Macroglobulinemia di Waldenstrom 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 eventualmente trattati se compariranno sintomi correlati alla malattia.

Quali pazienti devono ricevere un trattamento?

- I pazienti con malattia sintomatica

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

- In genere no, tranne che nelle fasce di età più giovane