

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

ATS Pavia

GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

con il Policlinico San Matteo

Aula Magna "C. Golgi" & WEBINAR

29 Novembre 2023

Un esempio di interazione neuro-oncoematologica

Enrico Marchioni - U.O. Neuroncologia e Neuroinfiammazione, IRCCS Fondazione Mondino

Manuel Gotti - SC Ematologia 1, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo



B.F.: Uomo di 51aa

Marzo 2015: prima valutazione presso il Nostro Centro per il sospetto di patologia mieloproliferativa cronica vista l'eritrocitosi e la piastrinosi esclusa in seguito a valutazione molecolare e biopsia osteomidollare

Luglio 2015: comparsa di sintomi sistemici (calo ponderale di circa 13 kg in 3 mesi);
TC total body c/s MDC: multiple linfadenomegalie sopra e sottodiaframmatiche
Biopsia di linfonodo ascellare sn (23/7/15): localizzazione di linfoma B, a basso grado di malignità citologica, CD5+, tipo linfoma linfoplasmocitico

Il Linfoma Linfoplasmocitico (LPL) è un raro linfoma B indolente che è conosciuto come Macroglobulinemia di Waldenström (WM) quando secerne una proteina monoclonale IgM. La WM costituisce la maggior parte dei casi di LPL, con solo una piccola porzione di questi caratterizzati invece dalla secrezione di componente monoclonale IgA, IgG o dall'assenza di proteina monoclonale.



Agosto 2015: comparsa di deficit motorio e sensitivo bilaterale simmetrico aa inferiori con gravi limitazioni funzionali

Ricovero in neurologia:

- deficit motori e, in misura minore, sensitivi ai 4 arti prevalentemente distali
- Edemi aa inferiori
- Trombocitosi: 650.000
- Immunofissazione sierica: non componenti monoclonali; Bence Jones pos kappa
- EMGrafia: polineuropatia lunghezza dipendente mista a prevalente espressione demielinizzante
- LCS: non pleiocitosi, Transfer albumina I/s 4,2% (danno di barriera medio-grave)
- Anticorpi onconeurali: negativi
- RM lombo sacrale: lieve presa di contrasto lineare delle radici lombari
- VEGF: 2117 pg/ml



Diagnosi Differenziale

- Polineuropatia iatrogena
- Poliradicolonevrite demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Infiltrazione di malattia linfoproliferativa
- Amiloidosi AL
- S. paraneoplastica
- **P**olyneuropathy, **O**rganomegaly, **E**ndocrinopathy, **M**onoclonal plasma cell disorder, **S**kin changes (POEMS)



CIDP

- EMGrafia non congrua
- Danno quasi esclusivamente distale
- Inefficacia IVlg e steroidi:
 - 6-MP 1 gr/die x 5 giorni
 - IVlg 0,4 gr/kg/die x 5 giorni



Infiltrazione di malattia linfoproliferativa

- Danno simmetrico
- Assenza di dolore
- RM negativa



Amiloidosi AL

Assenza di:

- insufficienza cardiaca
- Ipotensione ortostatica
- disfunzioni renali
- ingrossamento del fegato e insufficienza epatica
- fragilità capillare o porpora periorbitale
- ingrossamento della lingua
- gonfiore delle ghiandole sottomandibolari
- Bence Jones kappa

Grasso periombelicale non eseguito visto quanto sopra



s. paraneoplastica

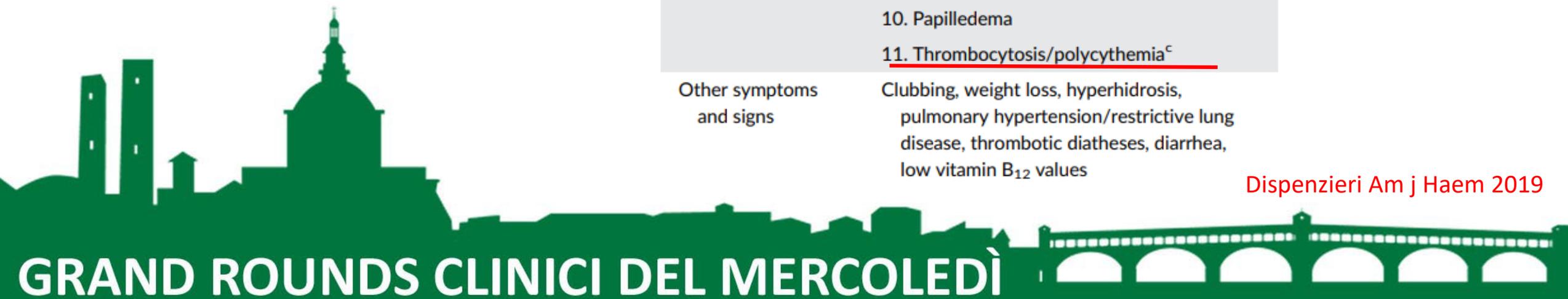
- Poco aderente al fenotipo classico di malattia: grave atassia, invalidante in poche settimane, spesso associata a manifestazioni a carico del SNC
- assenza di anticorpi onconeurali
- Ipotesi di una seconda neoplasia (solida)

POEMS

Mandatory major criteria	<u>1. Polyneuropathy (typically demyelinating)</u> <u>2. Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)</u>
Other major criteria (one required)	3. Castleman disease ^a 4. Sclerotic bone lesions <u>5. Vascular endothelial growth factor elevation</u>
Minor criteria	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) <u>7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)</u> 8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, ^b pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic ^b) 9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) 10. Papilledema <u>11. Thrombocytosis/polycythemia^c</u>
Other symptoms and signs	Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B ₁₂ values

} > 2000

Dispenzieri Am j Haem 2019

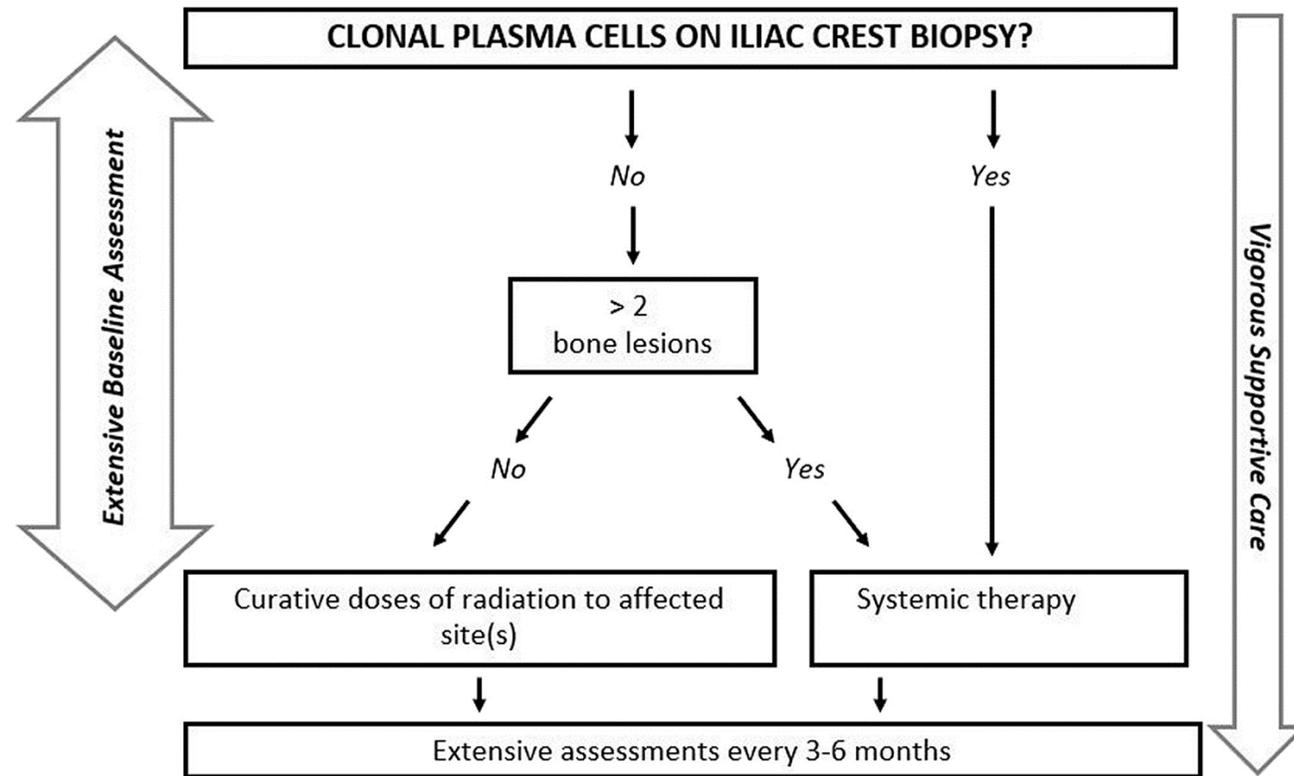


EMATOLOGIA

BOM Settembre 2015: infiltrato linfoide in noduli centrolacunari (20%) di piccole dimensioni, con aspetti di differenziazione secernente CD20+, CD5+, CD138-; 10-15% di plasmacellule cn restrizione lambda

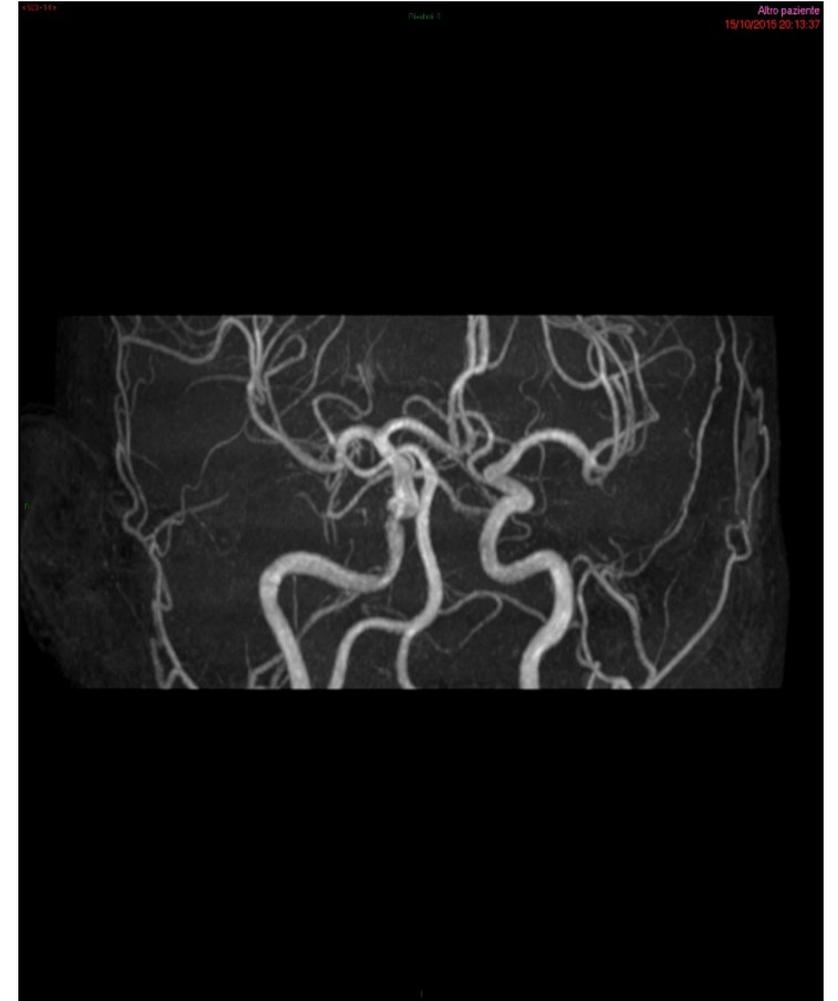
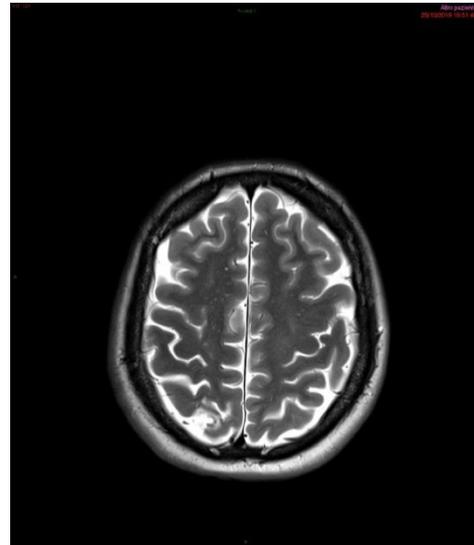
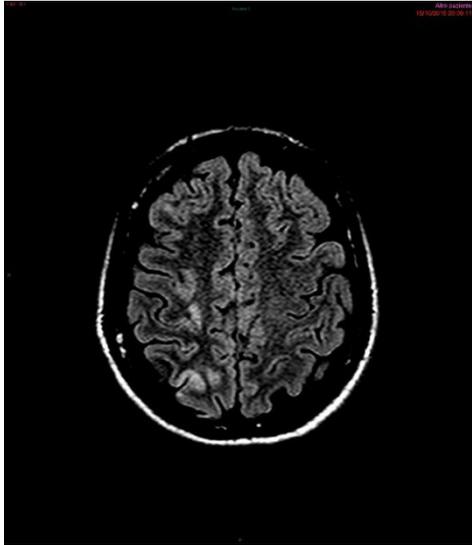
Two cases of special POEMS syndrome without monoclonal protein expression: a case report and literature review.

Du HP, J Int Med Res. 2021



Settembre 2015: ricovero in neuroriabilitazione

- Episodi ricorrenti di deficit motorio all' emisoma sinistro



POEMS

Mandatory major criteria	<u>1. Polyneuropathy (typically demyelinating)</u> <u>2. Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)</u>
Other major criteria (one required)	3. Castleman disease ^a 4. Sclerotic bone lesions <u>5. Vascular endothelial growth factor elevation</u>
Minor criteria	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) <u>7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)</u> 8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, ^b pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic ^b) 9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) 10. Papilledema <u>11. Thrombocytosis/polycythemia^c</u>
Other symptoms and signs	Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, <u>thrombotic diatheses</u> , diarrhea, low vitamin B ₁₂ values

Dispenzieri Am j Haem 2019

Cerebral infarction in POEMS syndrome

Incidence, risk factors, and imaging characteristics

Characteristics	Ischemic stroke (n = 9)	No Ischemic stroke (n = 81)	p Value*
Demographics			
Age at onset of PN, y, median (range)	46 (34-67)	48 (20-69)	0.62
Male, n (%; 95% CI)	7 (78, 45-94)	56 (69, 58-78)	0.68
PN to last F/U, mo, median (range)	62 (19-94)	38 (8-105)	0.26
PN to stroke, mo, median (range)	23 (0.5-64)	NA	NA
Stroke risk factors, mean (SD)			
FSRP score	6.6 (4.7)	5.7 (4.2)	0.69
Relevant comorbidities, n (%; 95% CI)			
Castleman disease	3 (33, 12-65)	13 (16, 10-26)	0.29
Relevant POEMS features, n (%; 95% CI)			
PN	9 (100, 70-100)	81 (100, 95-100)	0.99
Organomegaly	6 (67, 35-88)	47 (58, 47-68)	0.59
Endocrinopathy	9 (100, 70-100)	74 (91, 83-96)	0.31
Monoclonal gammopathy	9 (100, 70-100)	81 (100, 95-100)	0.99
Skin changes	7 (78, 45-94)	61 (75, 65-83)	0.98
Bone marrow plasmacytosis	9 (100, 70-100)	52 (64, 53-74)	0.004*
Laboratory studies, median (range)			
Serum			
Platelets, ×10 ⁹ /L	571 (295-783)	400 (78-926)	0.002*
VEGF, pg/mL	452 (40-792)	351 (31-2861)	0.93
IL-6, pg/mL	6.9 (1.7-23.2)	4.8 (0.92-40.6)	0.81
M-spike, g/dL	0.5 (0.5-0.9)	0.7 (0.2-2)	0.18
Bone marrow			
% Cellularity	50 (30-70)	50 (20-90)	0.77
% Plasma cell	5 (3-10)	5 (1-20)	0.3

Reference	Age, y/sex	Extracerebral Infarction/ event	Cerebral Infarction/event
13	41/M	Occlusion of superior mesenteric and left renal arteries	Right frontoparietal infarction; bilateral MCA stenosis, right ICA narrowing
7	53/F	Stenosis of left subclavian and superior mesenteric arteries	Amaurosis fugax; occlusion of right ICA and stenosis of left ICA
11	63/F	PE	Amaurosis fugax; right ICA occlusion
5	42/F	None	Large right MCA stroke
6	42/M	None	Left ACA/MCA and MCA/PCA watershed area infarction
6	48/F	Left foot gangrene	Bilateral PCA territory infarction
6	52/F	None	Left MCA/PCA watershed area infarction
4	49/M	None	Left subcortical infarct; bilateral M-1 stenosis (left > right)
4	50/F	None	Bilateral BG infarction; bilateral M-1 stenosis
12	59/M	Myocardial infarction, foot gangrene	Recurrent stroke
8	32/F	None	Recurrent stroke

Dupont SA, Neurology 2009

Da settembre 2015 a gennaio 2016 somministrati **4 cicli con Rituximab-Bendamustina** e successivo trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (in data 22/6/2016) con ottenimento di remissione completa e progressivo miglioramento del quadro di neuropatia agli arti inferiori



Aprile 2019: epigastralgia ingravescente eseguita EGDS con biopsie (17/3) presso altro Centro che ha documentato recidiva di linfoma linfoplasmocitoide

Maggio 2019: ricovero in Degenza per proptosi destra con dolore oculare, tumefazione e diplopia; gli accertamenti eseguiti (TC encefalo-orbita del 1/5, RMN encefalo del 2/5, TC total body del 3/5) evidenziavano tessuto solido patologico occupante a destra i seni mascellare, etmoidale, frontale e sfenoidale con estensione craniale fino alla porzione inferiore dell'orbita destra, determinante effetto massa con esoftalmo del bulbo oculare destro e non clivabile da muscolo retto inferiore; sottile frattura composta verosimilmente patologica in corrispondenza del processo zigomatico del seno mascellare destro; sfumate ipodensità corticali renali a livello medio e inferiore del rene destro e superiore e medio del rene sinistro. La biopsia della neoformazione della fossa nasale destra (6/5/19) è risultata conclusiva per localizzazione di **LINFOMA B DIFFUSO A GRANDI CELLULE NOS**, variante centroblastica, sottotipo polimorfo, con alcuni aspetti di modulazione secernente; Biopsia osteomidollare (10/5/19) risultata negativa per linfoma.

Dal 10/5/19 al 23/8/19 somministrati 6 cicli R-CHOP e 4 rachicentesi medicate ottenendo una remissione completa del linfoma

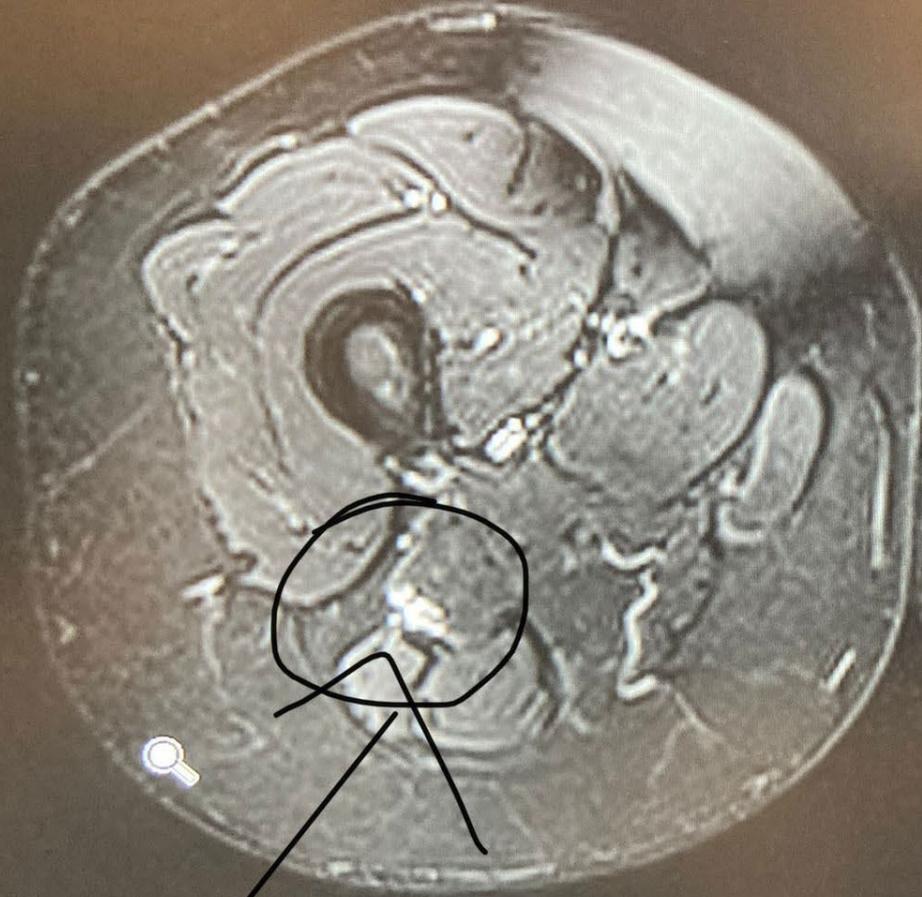


GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

Dal 26/11 al 6/12/19 ricovero presso Fondazione Mondino per algia ingravescente all'arto inferiore destro associato a deficit stenico prossimale.

- ENM/ENG (29/11): grave polineuropatia sensitivo-motoria a carattere misto mielino-assonale, prevalentemente assonale, con segni di denervazione acuta in sede distale
- RM lombosacrale con mdc (29/11): ispessimento della radice di L5 destra dal forame di coniugazione fino al grande forame ischiatico e con potenziamento contrastografico;
- RM muscolare coscia/gamba con mdc (3/12): diffusa modesta riduzione del volume muscolare della coscia, alterazioni di aspetto denervativo a carico di tutti i gruppi muscolari della gamba destra, ispessimento del nervo sciatico lungo il decorso nella loggia posteriore della coscia destra
- analisi citofluorimetrica su sangue periferico e liquor: negativa.





Dal 10/12 al 24/12 ricovero c/o il Reparto di Ematologia.

Agli esami ematochimici: emometria e funzionalità epatorenale nei limiti, VEGF 1230 pg/ml, pannello autoimmunità negativo. Nel sospetto di neurite acuta del nervo sciatico destro somministrata terapia corticosteroidica ad alte dosi ev e potenziata terapia con pregabalin 150 mg BID con scarso beneficio.

RM bacino con e senza mdc (18/12): atrofia dei glutei bilateralmente in assenza di alterazioni di segnale a carico dei segmenti scheletrici o delle parti molli.

Ulteriori accertamenti effettuati:

- PET wb (03/01/20): comparsa di ipercaptazione a livello del plesso sacrale di destra (SUV max 8.0). Il circoscritto accumulo in corrispondenza dell'osso zigomatico di destra, non appare più evidente. DS 5. SUV max fegato 4.0

- RMN lombo-sacrale c/s mdc (19/02): ispessimento e impregnazione contrastografica delle radici neurali di L5 ed S1 di destra nel tratto compreso dai rispettivi forami di coniugazione fino al grande forame ischiatico omolaterale, di entità lievemente ridotta rispetto a precedente esame.



Nuova rivalutazione di malattia con:

- RMN colonna lombo-sacrale c/s mdc (30/04/20): più evidente l'ispessimento perineurale in corrispondenza delle radici neurali di L5, S1, ed S2 di destra nel tratto compreso dai rispettivi forami di coniugazione fino al grande forame ischiatico omolaterale, in particolare in sede foramino-extraforaminale. Si segnala alterazione di segnale e tumefazione dei muscoli paravertebrali posteriori di destra nel tratto L5-S2, con associato enhancement contrastografico. Le alterazioni suddette sono riferibili in prima ipotesi a diffusione perineurale di nota malattia linfomatosa con associato interessamento in sede muscolare paravertebrale posteriore destra. Invariati i restanti reperti.
- PET wb (05/05/20): la nota lesione in corrispondenza del plesso sacrale a destra appare più estesa e con netto aumento del segnale metabolico, con coinvolgimento del peduncolo vertebrale destro di L5 (SUVmax 7.2), dei primi due forami sacrali di destra (SUVmax 16) e del muscolo piriforme omolaterale (SUVmax 25), in un tratto compreso tra il soma di L4 e S1, non altre aree ipercaptanti sospette.
- TC total body (08/05/20): comparsa di tessuto solido con modesta vascolarizzazione (di 18 mm) lungo i vasi iliaci interni di destra con interessamento della radice sinistra di S1.
- Colonscopia (11/05/20): dolicolon, constezione del plesso emorroidario. Esito biopsie multiple: flogosi cronica.

C: Recidiva di malattia a livello del plesso lombosacrale e muscoli regione glutea profonda

Radioterapia sulle sedi PET positive (plesso sacrale destro, muscolo piriforme destro tratto compreso tra L4-S1, peduncolo vertebrale destro di L5, primi due forami sacrali destri). **Dose totale frazionata: 36 Gy di 18 frazioni** dal 16/06 al 10/07/20.

In seguito alla radioterapia miglioramento della sintomatologia algica.

Rivalutazione di malattia con:

RMN colonna lombo-sacrale c/s mdc

TC total body c/s mdc

PET

C: progressione di malattia a livello endocanalare L1-L3, radice di L3, retroperitoneale-muscolatura dorsale e glutea profonda e surrenalico bilaterale.

*Dopo discussione collegiale, si decideva di avviare il paziente a immunochemioterapia di **IV linea** secondo schema R-ICE per un totale di 3 cicli ogni 21 giorni. Prevista rivalutazione finale con TAC tb, PET wb e RMN lombosacrale. In caso di ottenimento di remissione completa, previsto consolidamento con allotrapianto di CSE da donatore familiare.*



Il paziente viene sottoposto a programma proposto.

Rivalutazione di malattia con:

RMN colonna lombo-sacrale c/s mdc

TC total body c/s mdc

PET

C: III Remissione Clinica Completa (04/11/2020)

In data 17/11/2020 accesso presso PS OSM per comparsa di eloquio rallentato, cefalea, instabilità posturale e capogiri accompagnati da nausea e vomito. Gli accertamenti inizialmente ponevano sospetto di encefalite da HSV isolato da liquor poi isolate cellule clonali su liquor per cui si somministra Metotrexate 7000 mg senza alcun beneficio e con progressione di malattia... Paziente avviato a terapia palliativa



Spunti di interesse

- La POEMS è una malattia rapidamente progressiva e non reversibile
- I criteri diagnostici sono chiari, anche se perfettibili, e i problemi di DD sono facilmente risolvibili
- In genere le malattie neurologiche paraneoplastiche anticipano la diagnosi di tumore, mentre la diagnosi di POEMS è spesso successiva o concomitante
- Tuttavia i criteri per avviare i trattamenti piu' efficaci sono molto restrittivi e spesso contrastano con le esigenze cliniche
- Condizione emblematica di discussione multidisciplinare



Grazie per l'attenzione



GRAND ROUNDS CLINICI DEL MERCOLEDÌ

POEMS

Characteristic	% Affected ^b
Polyneuropathy	100
Organomegaly	45-85
Hepatomegaly	24-78
Splenomegaly	22-70
Lymphadenopathy	26-74
Castleman disease	11-25
Endocrinopathy	67-84
Gonadal axis abnormality	55-89
Adrenal axis abnormality	16-33
Increased prolactin value	5-20
Gynecomastia or galactorrhea	12-18
Diabetes mellitus	3-36
Hypothyroidism	9-67
Monoclonal plasma cell dyscrasia ^a	100
M-protein on serum protein electrophoresis	24-54
Skin changes	68-89
Hyperpigmentation	46-93
Acrocyanosis and plethora	19
Hemangioma/telangiectasia	9-35
Hypertrichosis	26-74
Thickening	5-43
Papilledema	29-64
Extravascular volume overload	29-87
Peripheral edema	24-89
Ascites	7-54
Pleural effusion	3-43
Pericardial effusion	1-64
Bone lesions	27-97
Thrombocytosis	54-88
Polycythemia	12-19
Clubbing	5-49
Decreased DLCO	>15
Pulmonary hypertension	36
Weight loss >10 lb	37
Fatigue	31