

Patologi, diagnostik og behandling af Waldenströms makroglobulinæmi

Morten Orebo Holmström

Waldenströms makroglobulinæmi (WM) er et sjældent non-Hodgkin-lymfom. Ifølge Verdenssundhedsorganisationen og the Revised European-American Lymphoma Classification er WM et lymfoplasmacytoidt lymfom med en serum-immunglobulin M-monoklonal komponent (S-IgM M-komponent) på over 30 g/l [1]. Ved den anden internationale workshop om WM konkluderede et konsensuspanel, at WM er et lymfoplasmacytoidt lymfom med knoglemarvsinvolvering og en S-IgM M-komponent af enhver koncentration [2].

Symptomerne på WM er mangeartede, og sygdommen frembyder intet patognomonisk. Behandlingen af WM har i de seneste år gennemgået en stor udvikling, og farmaka, som man tidligere anså for eksperimentelle, indgår nu som en etableret del af behandlingen. Denne artikel tager udgangspunkt i forfatterens kandidatopgave.

PATOLOGI, PATOGENESE OG CYTOGENETIK

De maligne celler er lige fra lymfocytiske til plasmacytoide og har som oftest infiltreret knoglemarven i et intertrabekulært mønster. Ved knoglemarvsbiopsi ses der tit et forøget antal mastceller (**Figur 1**) [3, 4].

De maligne celler kommer fra en post-germinal center B-celle, der har undergået somatisk mutation, men ikke isotype-*switch*, da mekanismen til at initiere denne er defekt [5]. Jf. nyere forskning menes de maligne celler også at hidrøre fra *memory*-lignende *cluster of differentiation* (CD)27⁺-B-celler. Disse celler taber af ukendt årsag overflade-CD27, der som fri ligand stimulerer mastceller i knoglemarven, som herefter aktiverer og forøger overlevelsesmulighederne for omkringliggende B-celler. Lignende CD27-*memory*-B-celler er fundet at stimulere til excessiv IgG-dannelse ved systemisk lupus erythematosus (SLE). Ved WM dannes der excessiv IgM. Dermed har WM og SLE patogene-tiske ligheder [6].

Den oftest forekommende cytotogenetiske abnormalitet er deletion 6q, som ses hos 55% af patienterne [3, 4]. På trods af ligheden mellem WM og myelomatose (MM) er genekspressionen hos de maligne celler ved WM mere lig den, som ses ved kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) [6].

FOREKOMST, EPIDEMIOLOGI OG OVERLEVELSE

I Danmark har WM en incidens på ca. 5 pr. mio. pr. år. Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er 60 år, og 55-70% af de afficerede er mænd [7]. WM rammer fortrinsvis kaukasider [4]. Indtil videre er der ikke påvist en sammenhæng mellem WM og udefrakommende agens, men der er påvist et arveligt element [3, 4]. Den største risikofaktor for udvikling af WM er IgM-monoklonal gammopati af ukendt betydning (IgM MGUS), der forøger risikoen for udvikling af WM 46 gange [8].

WM har i begyndelsen ofte et relativt indolent forløb, og den mediane overlevelse er 5-10 år. Dødsårsagerne er ofte sygdomsprogression, transformation til højmalignt B-celle-lymfom, infektion eller udvikling af sekundær malignitet pga. tidligere behandling med cytostatika [5].

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

Anæmi og cytopeni med efterfølgende infektioner opstår hyppigt som følge af den ineffektive marvfunktion grundet marvinfiltration med maligne celler og forøget plasmavolumen [5]. Feber, nattesved og vægttab ses ofte [9]. Trombocytopeni er sjældent, og i 15-20% af tilfældene ses splenomegali eller lymfadenopati [4]. Blødninger, klassisk fra slimhinder eller i cutis, opstår pga. IgM-interaktion med trombocytter og koagulationsfaktorer [4, 9].

Serumhyperviskositet udvikles hos 10-30%, da IgM er et stort molekyle, der forøger det osmotiske tryk i karbanen [3]. Der kan ses neurologiske, oku-

STATUSARTIKEL

Hæmatologisk Afdeling L,
Rigshospitalet



FORKORTELSER

CD = *cluster of differentiation*

CLL = kronisk lymfatisk leukæmi

IgM MGUS = immunglobulin M-monoklonal gammopati af ukendt betydning

LDH = laktatdehydrogenase

MM = myelomatose

R-CHOP = rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon

R-CP = rituximab, cyclophosphamid og prednisolon

R-CVP = rituximab, cyclophosphamid, vincristin og prednisolon

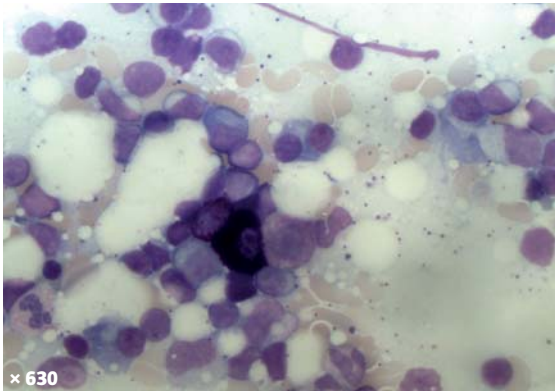
S-IgM M-komponent = serum-immunglobulin M-monoklonal komponent

SLE = systemisk lupus erythematosus

WM = Waldenströms makroglobulinæmi


FIGUR 1

Mikroskopifoto af knoglemarvsimprint farvet med May-Grünwalds farvevæske fra en patient med Waldenströms makroglobulinæmi. Der ses plasmacytoide celler og centralt en mastcelle. Fotoet er venligst stillet til rådighed af afdelingslæge Erik Claesen-Linde, Patologiafdelingen, Rigshospitalet.



lære og iblandt kardiovaskulære symptomer såsom hovedpine, vertigo, ataksi, diplopi og hjerteinsufficiens [4]. Ved hyperviskositet ses der karakteristiske forandringer på retina som flammeformede eksudater, dilaterede vener og mikroaneurismer. De fleste får symptomer på hyperviskositet ved en serumviskositet på 4-5 centipoise svarende til S-IgM > 30 g/l [3].

Op til 20% af patienterne får neuropati [5], der opstår pga. IgM-autoimmunitet over for myelinskerne. Den hyppigste neuropati er demyeliniserende symmetrisk polyneuropati [3, 4].

IgM kan forårsage både type I- og type II-kryoglobulinæmi [4] og kan reagere med erythrocytter og præcipitere autoimmun hæmolytisk anæmi [9]. Letkædeamyloidose ses hos et par procent af patienterne [5].

DIAGNOSE

Der kræves knoglemarvsbiopsi for at påvise infiltration af knoglemarven med lymfoplasmacytoide celler. Cellerne er positive for overflade IgM, letkædeoverflade-IgM samt pan-B-celle-markørerne CD19, CD20, CD22 og CD79. Tilstedeværelsen af IgM M-komponent i blodet er obligat [2].

Ud over ovennævnte undersøgelser kræves der måling af hæmoglobinkoncentrationen, trombocyt-, reticulocyt- og leukocyt-tælling samt måling af serumkoncentrationen af IgG, IgA, albumin, aminotransferaser, kreatinin og karbamid for at afklare, om der evt. er amyloidose eller parenkymatøs leverpåvirkning. β_2 -mikroglobulin og laktatdehydrogenase (LDH) kan bruges til prognostisering. Hvis der er mistanke om kryoglobulinæmi, bør der tages blodprøver i 37 °C varmt vandbad, og ved mistanke om hyperviskositet måles serumviskositeten. Amyloidose be- eller afkræftes ved congofarvning af en knoglemarvs-

biopsi eller en fedtbiopsi. Ved tegn på neuropati undersøges for antimyelinassocieret glykoprotein-antistoffer og amyloidose [10].

Computertomografi af thorax, abdomen og bækken anbefales på diagnosetidspunktet og i øvrigt ved behov for at vurdere ekstramedullære infiltrationer og behandlingsrespons [10, 11]. Oftalmologisk undersøgelse anbefales ved mistanke om hyperviskositet og for at vurdere effekten af behandling af hyperviskositet [10].

Differentialdiagnoser

Den hyppigste differentialdiagnose til WM er IgM MGUS, der er karakteriseret ved forekomst af IgM M-komponent, men normal morfologi i knoglemarven. Da patienter med IgM MGUS har 262 gange forøget risiko for at få WM ift. baggrundsbefolkningen, bør disse patienter en gang om året kontrolleres hos deres praktiserende læge med måling af hæmoglobinkoncentration, leucocyt- og trombocyt-tælling, S-IgM M-komponent og kreatinin samt optagelse af relevant anamnese [12].

Andre diagnoser, som man bør overveje ved mistanke WM er MM, CLL, *mantle*-cellelymfom og splenisk marginalzone-lymfom. For at fastslå diagnosen må de neoplastiske cellers morfologi og forekomsten af overflademærker vurderes [4].

PRIMÆR BEHANDLING

WM er ikke behandlingskrævende hos alle patienter, og da behandlingen ofte medfører bivirkninger, er det vigtigt at vide, hvornår den bør påbegyndes [10]. Behandling bør overvejes ved sygdomsrelaterede symptomer som feber, nattesved, vægttab, træthed, hyperviskositet, symptomatisk neuropati, amyloidose, kuldeagglutinin sygdom, eller ved hæmoglobinkoncentration < 6,2 mmol/l, trombocyt-tal < 100 mia./l og adenopati eller organomegali [13].

I mange år har behandlingen af WM bestået af klassiske kemoterapeutika som de alkylende farmaka chlorambucil og cyclophosphamid samt nukleosidanaloger som cladribin eller fludarabin anvendt i kombination eller som monoterapi. De alkylende farmaka har givet respons hos ca. 50% af patienterne, men få har opnået fuld remission [14]. Nukleosidanalogerne har givet svingende resultater med respons hos 40-90% af patienterne [4]. Begge typer farmaka kan give myelodysplasi og sekundære maligniteter samt forhindre fremtidig stamcellehøst. Hvis patienten er egnet til autolog stamcelletransplantation, bør disse farmaka derfor først anvendes, efter at der er høstet for stamceller hos patienten [10, 15].

Det monoklonale anti-CD20-antistof rituximab kan anvendes som monoterapi, men mindre end

halvdelen af patienterne responderer, og ingen opnår fuld remission [15]. Til gengæld ses der ikke bivirkninger som ved behandling med kemoterapeutika. Rituximab kan inden for de første par måneder give en transitorisk stigning af S-IgM, hvorfor rituximab bør udelades i de første behandlingsserier hos patienter med høj S-IgM [10]. Denne stigning af IgM er ikke tegn på behandlingssvigt, men der kan ses dårligere respons hos patienter, hvor dette sker [16]. Til akut behandling af hyperviskositet anvendes plasmaferese [9], og transfusion af erythrocytter bør foretages med forsigtighed [10], da forøgelse af hæmokritværdien øger serumviskositeten.

Kombinationsterapi anvendes ofte, da den giver bedre respons. Nogle af de mest anvendte kombinationer til primærbehandling i Danmark er rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (R-CHOP) og rituximab, cyclophosphamid og prednisolon (R-CP) samt rituximab, cyclophosphamid, vincristin og prednisolon (R-CVP). De giver respons hos ca. 90% af patienterne, men R-CP er påvist at give signifikant færre bivirkninger end de andre kombinationer [10, 17]. Konventionel behandling af WM består oftest af alkylatorer og nukleosidanaloger kombineret med rituximab.

SEKUNDÆR BEHANDLING

Rituximab kombineret med proteasom-inhibitoren bortezomib og dexamethason er en relativt ny kombination, som giver hurtig respons hos op mod 90% af patienterne. Herpes zoster-profylakse er vigtig ved denne behandling, og nogle patienter får neuropati pga. bortezomib. Fordelen ved kombinationen er, at den er fri for kemoterapeutika, og samtidig ses

der sjældent stigning i koncentrationen af IgM pga. rituximab [10, 15].

To tredjedele af de patienter, der bliver behandlet med rituximab og thalidomid, responderer. Thalidomids virkningsmekanisme er til dels ukendt, men synes at bero på en ændring i mængden af inflammatoriske cytokiner. Denne behandling, der ofte giver perifer neuropati, anbefales til behandling af refraktær WM eller hos patienter med svær knoglemarvssupprimering [10].

Alemtuzumab, et anti-CD52 monoklonalt antistof, giver respons hos 76%, men pga. behandlingsrelaterede dødsfald som følge af infektion med bl.a. *Cytomegalovirus*, *Pneumocystis jirovecii* og *Aspergillus* anbefales dette farmakon anvendt med forsigtighed [10, 13].

Ved højdosiskemoterapi med autolog eller alloget stamcelletransplantation ses en femårsoverlevelse på 68,5% hhv. 63% og en femårsprogressionsfri overlevelse på 40% hhv. 52% [18].

PROGNOSTICERING OG EVALUERING AF RESPONS

Det mest anvendte system til prognosticering af tidlig død tager udgangspunkt i fem let målelige parametre: alder, hæmoglobin, β_2 -mikroglobulin, trombocytter og S-M-komponent [19]. Systemet er efterprøvet i talrige studier på tværs af populationer og behandlingsprotokoller [20]. Højrisikopatienter med LDH over 250 IU/l har en yderligere forhøjet risiko for tidlig død [20].

IgM M-komponenten bør udgøre hjørnestenen i evaluering af respons. Den kan kun bruges til at vurdere responsen individuelt og kan altså ikke benyttes, når man vil sammenligne responsen patienterne imellem. Da respons ofte først ses efter flere måneders behandling, kan evaluering tidligst foretages tre måneder efter behandlingsstart [11].

KORRESPONDANCE: Morten Orebo Holmström, Bomhoffs Have 12, 1. tv., 1872 Frederiksberg C. E-mail: holmeren1@yahoo.dk

ANTAGET: 19. maj 2011

FØRST PÅ NETTET: 27. juni 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: Peter Gimsing, Hæmatologisk Afdeling L, Rigshospitalet, takkes for gennemlæsning af manuskriptet og vejledning under skriveprocessen. Ole Weis Bjerrum, Hæmatologisk Afdeling L, Rigshospitalet, takkes for vejledning under udarbejdelse af kandidatopgave.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

LITTERATUR

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-15.
3. Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2007;138:700-20.
4. Vijay A, Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:5096-103.
5. Merchionne F, Procaccio P, Dammacco F. Waldenström's macroglobulinemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 28. okt (epub ahead of print).



FAKTABOKS

Waldenströms makroglobulinæmi er et sjældent, indolent non-Hodgkin-lymfom.

Knoglemarvsinfiltrationer med lymfoplasmacytoide celler og immunglobulin M-monoklonal komponent (IgM M)-komponent i serum er obligat.

Største risikofaktor er IgM-monoklonal gammopati af ukendt betydning.

Symptomer og kliniske fund er mangefacetterede og kan inkludere anæmi, slimhindeblødninger, hyperviskositet og neuropati.

Diagnosen stilles vha. flowcytometri af knoglemarvsaspiratet og ved detektering af IgM M-komponent i serum.

Primær behandling består af alkylende farmaka, purinnukleosidanaloger og rituximab i kombination.

Sekundær behandling består af thalidomid, bortezomib og andre immunmodulatorer.

6. Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95:359-64.
7. Stedman J, Roccaro A, Ghobrial IM. Individualizing treatment for Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2009;2:473-6.
8. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-9.
9. Mullen EC, Wang M. Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:87-95.
10. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-85.
11. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:380-3.
12. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003;102:3759-64.
13. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27:120-6.
14. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8:144-53.
15. Rourke M, Anderson KC, Ghobrial IM. Review of clinical trials conducted in Waldenström macroglobulinemia and recommendations for reporting clinical trial responses in these patients. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1779-92.
16. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004;101:2593-8.
17. Buske C, Hoster E, Dreyling M et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-61.
18. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:4926-34.
19. Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-70.
20. Kastritis E, Kyrtsos MC, Hadjiharissi E et al. Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenström's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res* 2010;34:1340-3.

Neuropsykiatriske sequelae efter viral meningitis hos voksne

Jesper Damsgaard¹, Simon Hjerrild², Signe Groth Renvillard² & Peter Derek Christian Leutscher¹

STATUSARTIKEL

1) Q-forskning, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Skejby, og
2) Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov

Viral meningitis (VM) opfattes som en selvlimiterende og relativt mildt forløbende klinisk tilstand. I modsætning til viral encefalitis (VE) og bakteriel meningitis (BM) bedømmes prognosen for VM som værende god [1-3]. Denne statusartikel har til formål at beskrive publicerede studier, hvor man har undersøgt, om VM kan medføre længerevarende postinfektive neuropsykiatriske sequelae, som det er velbeskrevet for VE [4]. Begrebet neuropsykiatri dækker her over såvel psykiske som kognitive samt neurovegetative symptomer, eksempelvis søvnforstyrrelser.

DEFINITION OG AFGRÆNSNING

VM udgør en undergruppe af serøs (aseptisk) meningitis. I cerebrospinalvæsken findes mononukleær pleocytose og negativ bakteriel dyrkning. Diagnosen VM stilles typisk ved positivt svar på virus-polymerasekædereaktion. I symptom billedet indgår typisk triaden feber, hovedpine og fotofobi. Ved ændret bevidsthedsniveau og/eller neurologiske udfaldssymptomer bør man få mistanke om VE [5, 6]. I nogle tilfælde eksisterer der dog et mere sammenfaldende klinisk billede af VM og VE, hvor viral meningoencefalitis (VME) formentlig vil være en mere korrekt dækkende diagnose for den kliniske tilstand [1-3]. Til videre afklaring bør magnetisk resonans (MR)-skanning og

elektroencefalografi (EEG) indgå i udredningsprogrammet [5-7].

Forekomst og ætiologi

Incidensen af VM i Danmark kendes ikke med sikkerhed, da VM ikke er anmeldelsespligtig. Et finsk studie viste en årlig incidens af serøs meningitis blandt voksne på 7,6 pr. 100.000 [8], hvilket svarer til en estimeret incidens på 300-400 tilfælde om året i Danmark. Viral agens findes i 31-66% af tilfældene med serøs meningitis, og hyppigst er humane *Herpesviridae* og *Enterovirus* [9-13].

METODE

Der blev foretaget en PubMed- og Embasesøgning på engelsksprogede studier, der inkluderede immunkompetente voksne patienter (> 15 år). *Medical subject heading*-termerne var *viral meningitis*, *aseptic meningitis*, *viral encephalitis*, *cognition*, *sequelae* og *neuropsychological*.

NEUROPSYKIATRISKE SEQUELAE

BLANDT PATIENTER MED VIRAL MENINGITIS

Der blev fundet fire egnede artikler, der udgik fra tre studier, hvor neuropsykiatriske sequelae efter VM var blevet undersøgt [14-17]. Nedenfor er de fire artikler nærmere beskrevet. **Tablet 1** giver et samlet overblik