



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ

Αντικατοπτρισμοί:

Μικρές Ιατρικές Ιστορίες - Μεγάλα Μαθήματα
9 Ιανουαρίου 2016, Ιωάννινα, Ξενοδοχείο Du Lac

Οργάνωση:



Εταιρεία Παθολογίας
Βορειοδυτικής Ελλάδος

Υπό την αιγίδα:



Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Επιστημονική Οργάνωση:



Αιματολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Β' Παθολογική Κλινική & Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σύνδρομο Bing - Neel Διαγνωστικά και Θεραπευτικά διλήμματα

Ευδοξία Χατζηχαρίση

Αιματολόγος

«Θεαγένειο» Α.Ν.Θ

Περιγραφή περίπτωσης (I)

Απρίλιος 2014: Άνδρας, 50 χρόνων, υπό χημειοθεραπεία για μακροσφαιριναιμία Waldenström's (WM), προσέρχεται στο ΤΕΠ και εισάγεται στην νευρολογική κλινική λόγω

- αφασικών διαταραχών
 - επανειλημμένα επεισόδια βραχείας διάρκειας (<10 min) λεκτικής αφασίας
- δυσαρθρίας
- κεφαλαλγίας
- αιμωδιών και αδυναμίας άνω άκρων
- διαταραχών όρασης

Περιγραφή περίπτωσης (II)

Ιστορικό μακροσφαιριναιμίας Waldenström's

IgM-κ, διάγνωση 2004

υποβάλλεται σε θεραπεία λόγω υποτροπής της WM

6^η συνεδρία με DCR (*Dexamethasone, Cyclophosphamide, Rituximab*)

νόσος σε μερική ύφεση (IgM= 28.4 g/L)

3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας (Rituximab-based)

Ατομικό Αναμνηστικό

Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (χρόνια προστατίτιδα, οστεομυελίτιδα)

Παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (7/2012)

Διερεύνηση ΚΝΣ

CT εγκεφάλου: κ.φ

MRI εγκεφάλου: ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις, στην υποφλοιώδη λευκή ουσία- όμοια ευρήματα με προηγούμενη MRI

ΗΕΓ: φυσιολογικό διάγραμμα

“Πιθανές επιληπτικές κρίσεις”

Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Αντιεπιληπτική αγωγή

Λεβετιρακετάμη (keppra) 1000 mg x 2 per os/ ημ

Λακοσαμίδη (vimpat) 100mg x 2 per os/ ημ

Ατομικό Αναμνηστικό

Ιούλιος 2012:

*αδυναμία και αιμωδία ΔΕ άνω άκρου
κεφαλαλγία και διαταραχή στην ομιλία*

MRI εγκεφάλου

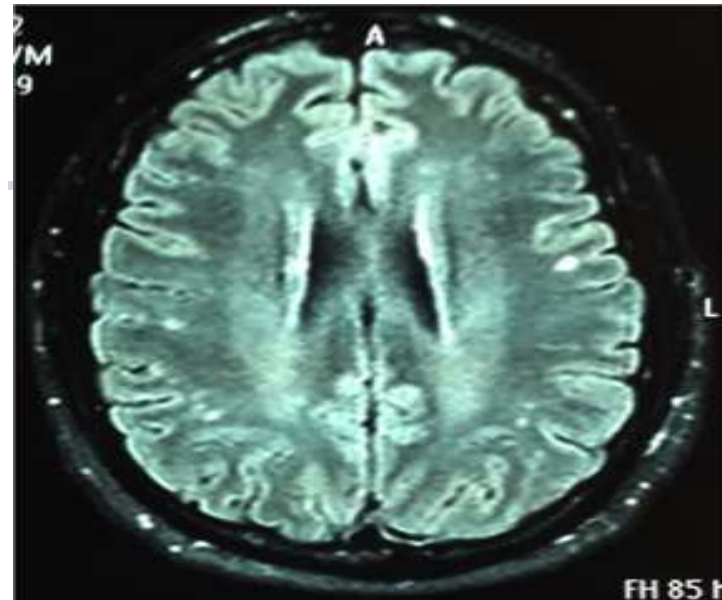
εστίες παθολογικού MR σήματος,
ισχαιμικού τύπου, στην υποφλοιώδη
λευκή ουσία κυρίως, χωρίς οίδημα ή
παθολογικό εμπλουτισμό

Μαγνητική αγγειογραφία (MRA)

MR φλεβογραφία

Echo καρωτίδων & σπονδυλικών αρτηριών

} **Φυσιολογικά ευρήματα**



ΗΕΓ: διάγραμμα ηρεμίας με αραιές μονόμορφες και πολύμορφες βραδείες ανωμαλίες βρεγματοκροταφικά (αρ) και αμφοτερόπλευρα

Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο



Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (*salospir*)

Παραμονή των συμπτωμάτων !!!

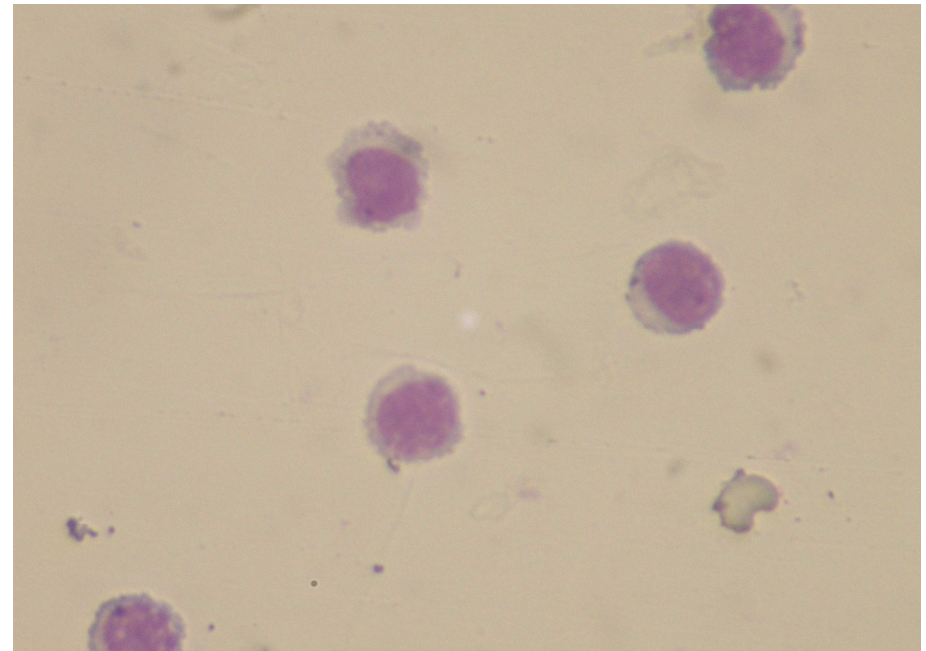
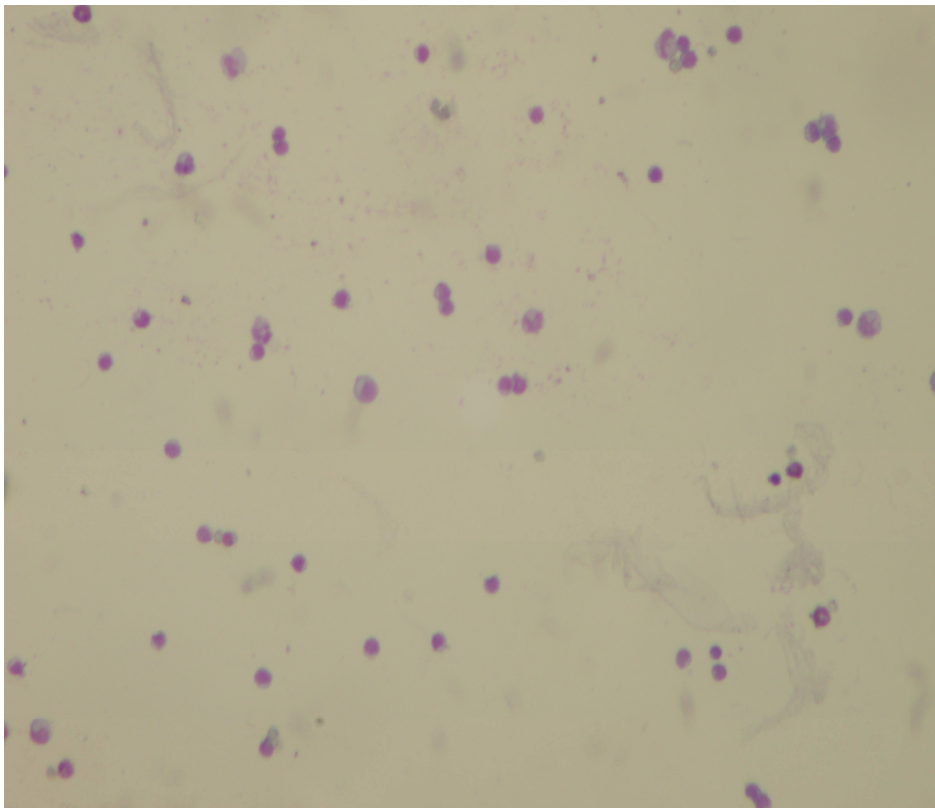
Χωρίς ευρήματα συμπτωματικής νόσου WM

κλινική εξέταση, αξον τομογραφίες (-), IgM= 38.7 g/L

Οσφουονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ)

Ανάλυση ENY		
Μέτρηση κυττάρων	51 κύτταρα/μL	ΠΟΛ 2%, ΛΕΜΦ 80% ΜΟΝ 9%, ΠΛΑΣΜ 3%, ΕΩΣ 6%
Λεύκωμα	1164 mg/L	φ.τ 100 – 450 mg/L
Γλυκόζη	64.1 mg/dL	φ.τ (50-60% τιμής ορού)
LDH	17 U/L	φ.τ (10 % τιμής ορού)
PCR-CMV & EBV	αρνητικές	

Κυτταροφυγοκέντρομα ΕΝΥ



Ανάλυση ΕΝΥ

Ανοσοφαινότυπος ΕΝΥ

Β-Λεμφοκύτταρα

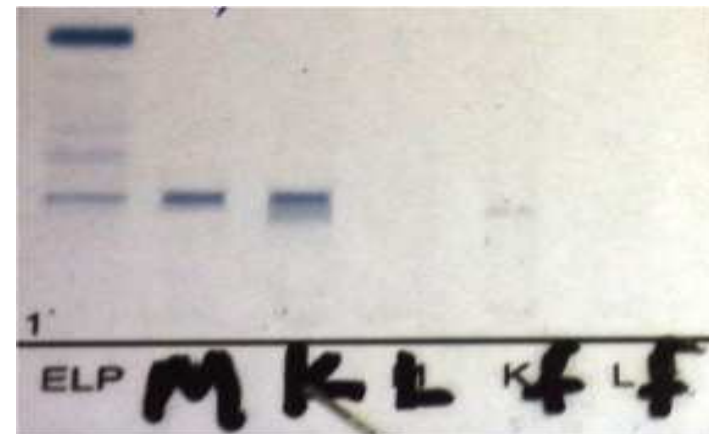
Μονοτυπικά CD19 & CD20 +

Πλασματοκύτταρα

CD38 & CD138 +, CD56 (-)

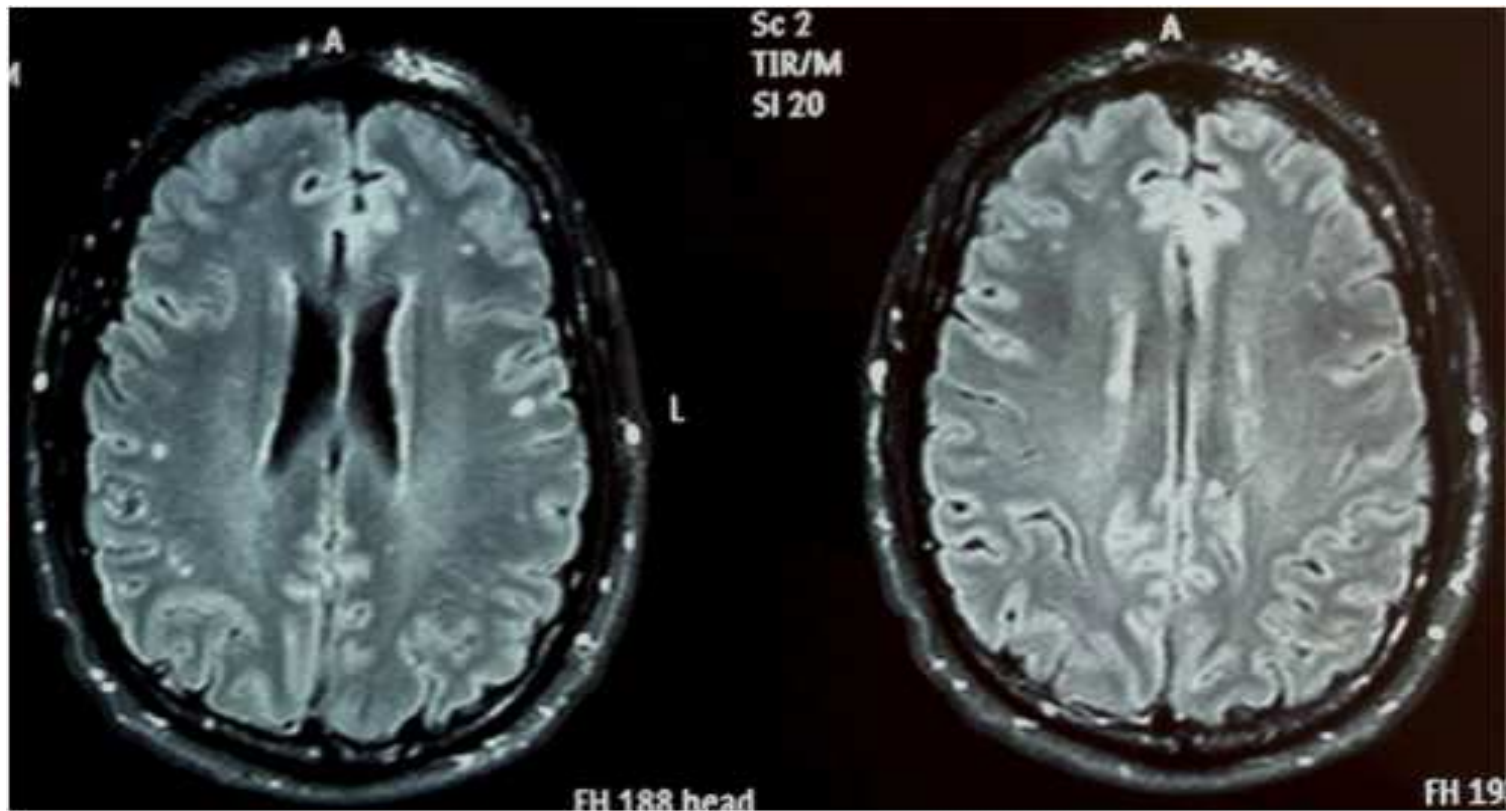
Τ-Λεμφοκύτταρα

Μονοκύτταρα



Ανοσοκαθήλωση ΕΝΥ	IgM-κ
κ- free	180 mg/L
λ- free	1.53 mg/L
κ/λ free	117.6

Παραμονή των συμπτωμάτων !!! MRI εγκεφάλου εκ νέου



- Εστίες υψηλού MR σήματος στις T2W1 & FLAIR ακολουθίες με κατανομή
- Ημιωειδή κέντρα, περικοιλιακά, υποφλοιώδη λευκή ουσία άμφω
 - Οι εστίες δεν εμπλουτίζονται μετα τη χορήγηση σκιαστικού
 - Δ/Δ μικροέμφρακτα, μικροεστίες απομυελινωτικού τύπου

Παραμονή των συμπτωμάτων !!!

**Διήθηση του ΚΝΣ σε ασθενή με
μακροσφαιριναιμία Waldenström's**



Bing – Neel σύνδρομο

Bing-Neel σύνδρομο

Bing J, Neel AV. Two cases of hyperglobulinaemia with affection of the central nervous system on a toxic-infectious basis.

[Acta Med Scand. 1936;88](#) (5-6):492–506.

Waldenström J. Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia -a new syndrome?

[Acta Med Scand. 1944;117](#)(3-4):216-247.

Bing-Neel σύνδρομο: Επιδημιολογία

Σπάνια επιπλοκή της WM με διήθηση του ΚΝΣ, η οποία υποδιαγιγνώσκεται

1936-2014: 33 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία

2015: 100 περιπτώσεις σε άρθρα ανασκόπησης

1% ασθενών με WM εμφανίζει Bing-Neel

Διάμεσος χρόνος εμφάνισης από τη διάγνωση

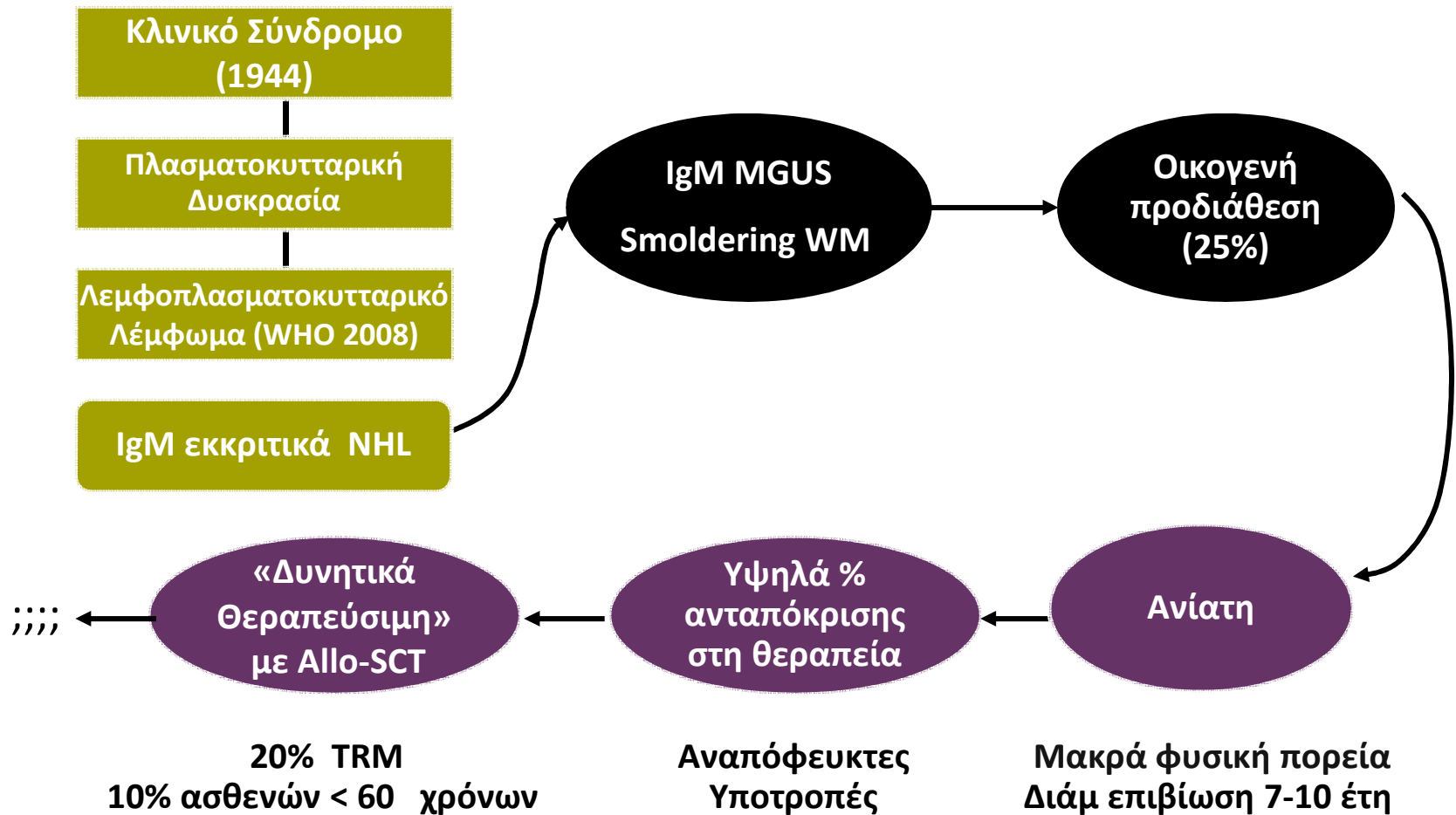
8.9 χρ, 3chr (εύρος 0-16chr)

Διάρκεια εμφάνισης συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση

4μήνες (1-3 χρ)

Simon L et al. haematologica 2015; 100(12)

Μακροσφαιριναιμία Waldenström «Εκκεντρική νόσος»;



MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D., Lian Xu, M.S., Guang Yang, Ph.D.,
Yangsheng Zhou, M.D., Ph.D., Xia Liu, M.D., Yang Cao, M.D.,
Patricia Sheehy, N.P., Robert J. Manning, B.S., Christopher J. Patterson, M.A.,
Christina Tripsas, M.A., Luca Arcaini, M.D., Geraldine S. Pinkus, M.D.,
Scott J. Rodig, M.D., Ph.D., Aliyah R. Sohani, M.D., Nancy Lee Harris, M.D.,
Jason M. Laramie, Ph.D., Donald A. Skifter, Ph.D., Stephen E. Lincoln, Ph.D.,
and Zachary R. Hunter, M.A.

Ποιά είναι η βέλτιστη θεραπεία ασθενούς με Bing - Neel σύνδρομο

Αγνωστη

Απουσία κατευθυντήριων οδηγιών

Εμπειρία από την αναδρομική μελέτη αντιμετώπισης περιπτώσεων

“Real life”

Συνδυασμός ενδορραχιαίων εγχύσεων και συστηματικής χημειοθεραπείας

Ακτινοβολία ΚΝΣ

Αντινεοπλασματικά φάρμακα που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

Drug	Disease	author
High-dose methotrexate	PCNSL	Rubenstein et al, 2013
High-dose cytarabine	Non Hodgkin Lymphoma	Baker et al, 1991
Nucleoside analogues	Penetrate CNS	Cheson et al, 1994
Fludarabine	Chronic Lymphocytic Leucemia	Elliott et al, 1999 Knop et al, 2005
Fludarabine	Bing – Neel Syndrome	Vos et al, 2015
Rituximab, iv Rituximab, IT	PCNSL (randomiized trial) feasible	Ferreri et al, 2015 Rubenstein et al, 2007

PCNSL:primary central nervous system lymphoma,

4/2014: Θεραπευτική προσέγγιση

Ενδοραχιαία εγχύση κυτταροστατικών

Κυτταραβίνη 50 mg
Μεθοτρεξάτη 12.5 mg
Δεθαμεθαζόνη 4 mg

} X 8

4^η ενδοραχιαία συνεδρία : εξάλειψη των κυττάρων από το ENY

6^η ενδοραχιαία συνεδρία : φυσιολογικά επίπεδα λευκώματος στο ENY

Συστηματική χημειοθεραπεία

Κυτταραβίνη 3 gr/m²
Μεθοτρεξάτη 1 gr/m²

} X 3

Table II. Therapies and rates of response in patients with Bing-Neel syndrome.

Therapies	<i>N</i> (%)	CR (%)	PR (%)	NR (%)
First line (<i>n</i> = 32)				
HDMTX-based	13 (41)	2 (15)	6 (46)	5 (38)
Intrathecal-based	6 (19)	1 (17)	2 (33)	3 (50)
HDMTX+HIDAC-based	5 (16)	4 (80)		1 (20)
Fludarabine-based	3 (9)	1 (33)	2 (67)	
Bendamustine-based	2 (6)		2 (100)	
Other regimens*	3 (9)	1 (33)		2 (67)
Second line (<i>n</i> = 17)				
Intrathecal-based	6 (35)		3 (50)	3 (50)
HDMTX-based	2 (12)	1 (50)		1 (50)
HIDAC-based	2 (12)	1 (50)		1 (50)
Bendamustine-based	2 (12)		1 (50)	1 (50)
Fludarabine-based	1 (6)	1 (100)		
Other†	4 (24)			2 (100)
Third line (<i>n</i> = 8)				
Bendamustine	3 (38)	1 (33)	1 (33)	1 (33)
Fludarabine	2 (25)	1 (50)		1 (50)
Ibrutinib	2 (25)		2 (100)	
Other regimens‡	1 (13)	1 (100)		

CR, complete response; PR, partial response; NR, no response; HDMTX, high-dose methotrexate; HIDAC, high-dose cytarabine.

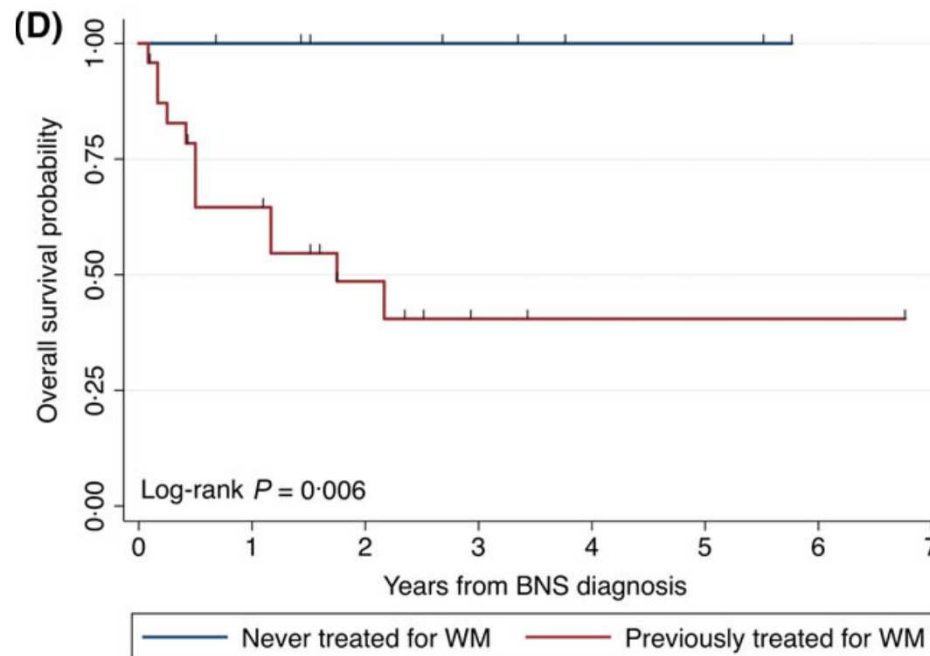
*Other regimens include: R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide); R-DHAP (rituximab, cytarabine, cisplatin, dexamethasone); and radiotherapy only.

†Other regimens include: hyperCVAD (hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone); pemetrexed; dexamethasone and rituximab; and radiotherapy alone.

‡Other regimens include: radiotherapy alone.

Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study

Επιβίωση ασθενών με Bing-Neel



Adverse prognostic factors
age > 65y
PLTs < 100x10³
Previous therapy for WM

After a median follow-up of 30 months, 13 patients (38%) had died, the estimated 3-year OS rate was 59%

Of the survivors, 40% have evidence of pathological and/or radiological persistence of disease.

Castillo J et al, BJH 2015

Πότε θα τεθεί η υποψία Bing-Neel

Σε κάθε ασθενή με WM που εμφανίζει νευρολογικά συμπτώματα και σημεία τα οποία δεν μπορούν να αποδοθούν σε συγκεκριμένη νευρολογική πάθηση ερμηνευθούν μετά από την κατάλληλη διερεύνηση

Symptoms at BNS diagnosis

Limb motor deficits	12/34 (35%)
Altered mental status	12/34 (35%)
Cranial nerve symptoms	10/34 (29%)
Peripheral neuropathy	4/34 (12%)
Headaches	4/34 (12%)
Seizures	4/34 (12%)
Unsteady gait	4/34 (12%)
Limb pain	2/34 (6%)

Δ/Δ συνδρόμου Bing - Neel

Μετατροπή σε υψηλού βαθμού κακοηθείας λέμφωμα

Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ

Σύνδρομο υπεργλοιότητας

Περιφερική νευροπάθεια

Αμυλοείδωση

What workup should be included for patients suspected of Bing - Neel syndrome?

Lumbar puncture with large-volume
(CSF sampling 10-15 cc)

Cytology and flow cytometry

PEP

IgM

PCR for IGH gene rearrangement

PCR – for MYD88 L265P gene mutation

MRI with gadolinium: brain and spine axis

MRI is abnormal in 78% of the cases

Neuro-oncology consult, if available

Reccomendations Castillo J et al, manuscript in preparation

Ποιοί ασθενείς με WM εμφανίζουν Bing-Neel

Table I. Selected clinical characteristics of 34 patients at the time of diagnosis of Bing-Neel syndrome.

Characteristic	Median (range) or <i>N</i> positive/ <i>N</i> tested (%)
Age at WM diagnosis (years)	56 (38–74)
Age at BNS diagnosis (years)	62 (39–76)
Male sex	19/34 (56%)
Extramedullary involvement	
Lymphadenopathy	14/34 (41%)
Skeletal bone	3/34 (9%)
Eye and orbit	2/34 (6%)
Liver and spleen	2/34 (6%)
Ovary	1/34 (3%)
Para-spinal soft tissue	1/34 (3%)
Subcutaneous	1/34 (3%)

Θεραπεία υποτροπής της νόσου

Αύγουστος 2015

Προοδευτική αύξηση της IgM

Αναιμία (Ht=10.7)

B-συμπτώματα (απώλεια βάρους, ιδρώτες)

Αύξηση του λευκώματος στο ENY, απουσία WM κυττάρων

Σταθερά ευρήματα στην MRI

Συμπτωματική υποτροπή της νόσου


Τι είδους θεραπεία θα χορηγήσετε το 2015 ?

Αντινεοπλασματικά φάρμακα που περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

Drug	Disease	author
High-dose methotrexate	PCNSL	Rubenstein et al, 2013
High-dose cytarabine	Non Hodgkin Lymphoma	Baker et al, 1991
Nucleoside analogues	Penetrate CNS	Cheson et al, 1994
Fludarabine	CLL	Elliott et al, 1999 Knop et al, 2005
Fludarabine	Bing-Neel Syndrome	Vos et al, 2015
Bendamustine	Animal models & PCNSL	Cheson & Rummel, 2009 Chamberlain, 2014
Ibrutinib		Bernard et al, 2014
Rituximab, iv Rituximab, IT	PCNSL (randomiized trial) feasible	Ferreri et al, 2015 Rubenstein et al, 2007

Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D., Christina K. Tripsas, M.A., Kirsten Meid, M.P.H.,
Diane Warren, B.S., Gaurav Varma, M.S.P.H., Rebecca Green, B.S.,
Kimon V. Argyropoulos, M.D., Guang Yang, Ph.D., Yang Cao, M.D., Lian Xu, M.S.,
Christopher J. Patterson, M.S., Scott Rodig, M.D., Ph.D., James L. Zehnder, M.D.,
Jon C. Aster, M.D., Ph.D., Nancy Lee Harris, M.D., Sandra Kanan, M.S.,
Irene Ghobrial, M.D., Jorge J. Castillo, M.D., Jacob P. Laubach, M.D.,
Zachary R. Hunter, Ph.D., Zeena Salman, B.A., Jianling Li, M.S., Mei Cheng, Ph.D.,
Fong Clow, Sc.D., Thorsten Graef, M.D., M. Lia Palomba, M.D.,
and Ranjana H. Advani, M.D.



Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, has shown remarkable efficacy in WM, especially in MYD88 L265P carrying WM, and has recently been approved by the

FDA: January 29, 2015

EMA: October 17, 2015

Brief Report

LYMPHOID NEOPLASIA

Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse

Sophie Bernard,^{1,2} Lauriane Goldwirt,³ Sandy Amorim,^{1,2} Pauline Brice,¹ Josette Brière,⁴ Eric de Kerviler,⁵ Samia Mourah,^{2,6,7} Hélène Sauvageon,³ and Catherine Thieblemont^{1,2}

¹Hemato-oncology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ²Paris Diderot Université, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; ³Pharmacology Department, APHP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁴Pathology Department, APHP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁵Radiology Department, APHP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ⁶INSERM UMR-S 976, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; and ⁷Pharmacology-Genetics Laboratory, APHP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Key Points

- Ibrutinib induces a rapid, dramatic, and sustained response in MCL patient with symptomatic CNS relapse.
- Ibrutinib penetration through the blood-brain barrier was confirmed using plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic analyses.

The risk of central nervous system (CNS) dissemination in mantle cell lymphoma (MCL) is low and occurs late in the course of the disease. However, prognosis in such cases remains extremely poor despite high-dose antimetabolite chemotherapy. Among novel drugs used to treat relapsing MCL patients, ibrutinib, an oral inhibitor of Bruton tyrosine kinase, shows great promise. Here we report the clinical observation of 3 MCL patients with symptomatic CNS relapse treated with single-agent ibrutinib. All 3 patients had dramatic and rapid responses with almost immediate recovery from symptoms. We also confirmed that ibrutinib crosses the blood-brain barrier with parallel pharmacokinetic analyses in plasma and cerebrospinal fluid using a validated LC-MS/MS method. All responses were ongoing after 2 months to 1 year of follow-up. (*Blood*. 2015;126(14):1695-1698)

Bernard et al, prepubliced on line **Blood 2015**

2015: Θεραπεία υποτροπής

Σεπτέμβριος του 2015

Έναρξη Ibrutinib 420 mg/d



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ

Μικρές Ιατρικές Ιστορίες · Μεγάλα Μαθήματα

Οργάνωση:

Εταιρεία Παθολογίας
Βορειοδυτικής Ελλάδος



Υπό την αιγίδα:



Πανεπιστήμιου Ιωαννίνων

Επιστημονική Οργάνωση:



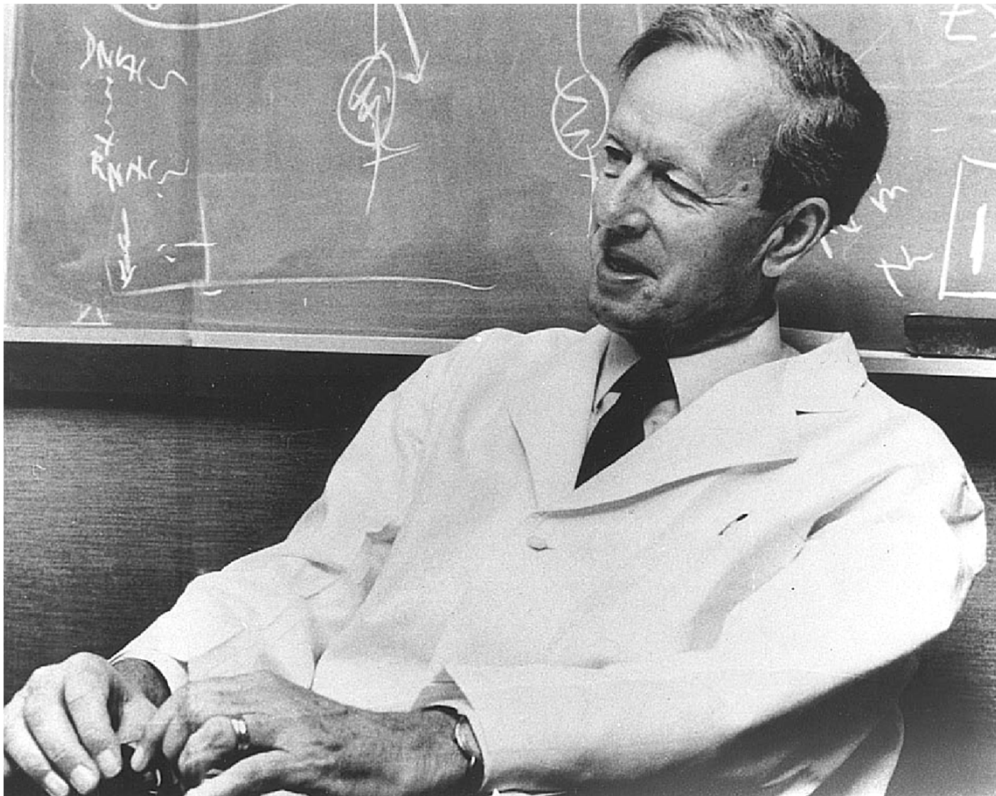
Αιματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Β' Παθολογική Κλινική & Νεφρολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

9 Ιανουαρίου 2016
Ιωάννινα
Ξενοδοχείο Du Lac

Μεγάλα μαθήματα....



Acta Medica Scandinavica. Vol. CXVII, fasc. III—IV, 194

(From Med. Clin. Akad. Hospital, Upsala (Sweden). Chief: Prof. G. Bergmark).

Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome?

By

JAN WALDENSTRÖM.

Submitted for publication September 2, 1943.

Ένα σπάνιο σύνδρομο σε έδαφος μιας «orphan disease»
δύσκολη διάγνωση, διέλαθε για 1,5 περίπου χρόνο
Χωρίς πρότυπο θεραπείας
Δυσμενή και αβέβαιη πρόγνωση



2014



iNNOVATE Study

PCYC-1127-CA

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia

Key Exclusion Criteria

(Section 4.1.2)

Known CNS involvement of WM !!!!

Disease that is refractory to last rituximab containing regimen*
(*relapse within 12mos or failure to achieve MR*)

Rituximab within last 12 months before dosing

.....

Title

The efficacy of ibrutinib in the treatment of Bing-Neel Syndrome

Authors

Aurélie Cabannes-Hamy^{1,2*} and Richard Lemal^{3,4*}, Lauriane Goldwirt⁵, Stéphanie Poulain^{6,7}, Sandy Amorim^{1,2}, Renan Pérignon⁸, Juliette Berger⁹, Pauline Brice¹, Eric De Kerviler¹⁰, Jacques-Olivier Bay^{3,4}, Helene Sauvageon⁵, Kheira Beldjord¹¹, Samia Mourah⁵, Olivier Tournilhac^{3,4}, Catherine Thieblemont^{1,2,11}

Herein, we report the first two cases of patients with a refractory/relapsed MYD88 L265P BNS, in whom control of neurological symptoms was achieved with ibrutinib.

To the best of our knowledge, these cases are the first reports of efficacy of ibrutinib in BNS. We observed objective sustainable responses and pharmacodynamic proof of ibrutinib CSF diffusion. Our reports confirm that ibrutinib has good neuro-meningeal distribution and provide a rationale to prospectively study its use in BNS.

Αντικατοπτρισμοί.....

2004, ασθενής 40χρ, WM

2004 research fellow

Waldenstrom;s macroglobulinemia center
Dana Farber Cancer Institute, Harvard
Medical School

original article

Annals of Oncology 17: 488–494, 2006
doi:10.1093/annonc/mdj111
Published online 15 December 2005

Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia

S. P. Treon^{1,3*}, Z. R. Hunter¹, A. Aggarwal², E. P. Ewen², S. Masota², C. Lee^{2,3},
D. Ditzel Santos^{1,3}, E. Hatjiharissi^{1,3}, L. Xu¹, X. Leleu¹, O. Toumilhac^{1,3},
C. J. Patterson¹, R. Manning¹, A. R. Branagan¹ & C. C. Morton^{2,3}

¹Bing Center for Waldenström's Macroglobulinemia, Dana Farber Cancer Institute, Boston; ²Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston;
³Harvard Medical School, Boston MA, USA

2014, πως να θεραπεύσω

Αντικατοπτρισμοί.....Μεγάλα μαθήματα

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

MY
in Wa

Steven F
Yangsh
Patricia Sheehy
Christina T
Scott J. Rodig
Jason M. Larai

Proteor

Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia

Steven P. Treon, M.D., Ph.D., Christina K. Tripsas, M.A., Kirsten Meid, M.P.H.,
Diane Warren, B.S., Gaurav Varma, M.S.P.H., Rebecca Green, B.S.,
Kimon V. Argyropoulos, M.D., Guang Yang, Ph.D., Yang Cao, M.D., Lian Xu, M.S.,
Christopher J. Patterson, M.S., Scott Rodig, M.D., Ph.D., James L. Zehnder, M.D.,
Jon C. Aster, M.D., Ph.D., Nancy Lee Harris, M.D., Sandra Kanan, M.S.,
Irene Ghobrial, M.D., Jorge J. Castillo, M.D., Jacob P. Laubach, M.D.,
Zachary R. Hunter, Ph.D., Zeena Salman, B.A., Jianling Li, M.S., Mei Cheng, Ph.D.,
Fong Clow, Sc.D., Thorsten Graef, M.D., M. Lia Palomba, M.D.,
and Ranjana H. Advani, M.D.