Macroglobulinemia di Waldenström

Una guida di base per comprendere il midollo osseo

Una guida di base per comprendere il midollo osseo e la macroglobulinemia di Waldenström

Dichiarazione di vision di IWMF

Un mondo senza WM (macroglobulinemia di Waldenström).

Dichiarazione di mission di IWMF

Sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la macroglobulinemia di Waldenström (WM) mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura.

Pubblicato dalla International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Queste informazioni sono fornite gratuitamente dall'IWMF. Ti chiediamo di prendere in considerazione di aderire e/o dare un contributo alla IWMF per permetterci di continuare a fornire materiali come questo e promuovere la ricerca al fine di ottenere trattamenti sempre migliori e arrivare a una cura per la macroglobulinemia di Waldenström. Puoi aderire e/o dare un contributo sul nostro sito web, https://iwmf.com/, oppure puoi spedire un'offerta a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.

La IWMF è un'organizzazione non-profit esentasse 501(c)(3), Fed ID #54-1784426.

Copyright© IWMF, giugno 2022

PREFAZIONE

Questa prima edizione 2022 di una *Una guida di base per comprendere il midollo osseo e la macroglobulinemia di Waldenström* è pubblicata dalla International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF), un'organizzazione non-profit fondata nel 1994 da Arnold Smokler. La missione della fondazione è dare coraggio e sostegno reciproco alla comunità dei pazienti affetti dalla macroglobulinemia di Waldenström e a chiunque sia interessato a questa malattia; fornire informazioni e programmi formativi che approfondiscano e diano spazio alle preoccupazioni dei pazienti; promuovere e sostenere la ricerca per migliorare le terapie e giungere finalmente a una cura.

L'IWMF ringrazia Debra Entin, Glenn Cantor, Tom Hoffmann, Sue Herms e Linda Nelson per la redazione e/o la revisione di *Una guida di base per comprendere il midollo osseo e la macroglobulinemia di Waldenström*. L'IWMF ringrazia inoltre sentitamente la Dott.ssa Shayna Sarosiek del Dana-Farber Cancer Institute di Boston, Massachusetts, per la revisione degli aspetti medici dell'edizione 2022 della presente pubblicazione.

Copyright© IWMF, maggio 2022

Questo opuscolo è stato realizzato con il supporto di Pharmacyclics, una Società AbbVie e di Janssen Biotech, Inc.

Una guida di base per comprendere il midollo osseo e la macroglobulinemia di Waldenström

Introduzione

La macroglobulinemia di Waldenström

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un tumore raro, a crescita lenta, che in genere coinvolge i linfonodi, il midollo osseo e la milza. I tumori di questo tipo sono chiamati linfomi. La WM è classificata come un tipo di linfoma noto come linfoma non-Hodgkin. Il linfoma non-Hodgkin non è una singola malattia, ma indica un gruppo di linfomi diversi che hanno origine in un tipo di globulo bianco chiamato linfocita.

Tessuti linfoidi

I tessuti linfoidi aiutano l'organismo a combattere le malattie e le infezioni. Il tessuto linfoide si trova in molti punti del corpo, tra cui:

- Linfonodi: piccole ghiandole a forma di fagiolo; alcuni si trovano a grappoli in luoghi come le ascelle, i lati del collo, l'inguine, l'addome e il torace.
- Alcuni organi, come la milza, le tonsille, le adenoidi e il timo.
- **Midollo osseo: il tessuto morbido e spugnoso che si trova al centro della maggior parte delle ossa.** È qui che si formano le nuove cellule ematiche. Esistono tre tipi principali di cellule ematiche:
    - I globuli rossi (eritrociti) trasportano l'ossigeno alle cellule di tutto il corpo.
    - Le piastrine (trombociti) avviano la formazione di coaguli di sangue per fermare le emorragie e favorire la guarigione delle ferite.
    - I globuli bianchi (leucociti) aiutano il corpo a combattere le infezioni e alcune malattie.

La WM è un linfoma che colpisce un tipo specifico di globuli bianchi, chiamato linfocita B o cellula B in breve. La maggior parte dei globuli bianchi viene prodotta dal midollo osseo e per comprendere la WM è quindi utile capire come funziona il midollo osseo.

Che cos’è il midollo osseo?

Struttura e funzione di base

Il midollo osseo è il materiale spugnoso e gelatinoso che riempie il centro delle ossa, noto come cavità midollare. È protetto da uno strato esterno duro, chiamato osso compatto o osso corticale, a sua volta avvolto da una densa membrana fibrosa chiamata periostio.

Dentro il midollo osseo troviamo le cellule staminali. Queste sono cellule immature che hanno il potenziale di svilupparsi in una varietà di diversi tipi di cellule. Nel midollo osseo ci sono due tipi di cellule staminali:

- **Cellule staminali mesenchimali**: producono il tessuto connettivo dell’organismo, come cartilagine, ossa e grasso.
- **Cellule staminali ematopoietiche**: sono responsabili della formazione e dello sviluppo di tutte le cellule del sangue, un processo noto come emopoiesi o ematopoiesi.

  Tutti i tipi di cellule ematiche prodotti dal midollo osseo ha una durata di vita prestabilita. I globuli bianchi durano da ore a giorni, le piastrine circa dieci giorni e i globuli rossi circa 120 giorni. Il midollo osseo deve sostituire costantemente queste cellule per tutta la vita. In più, deve rispondere alle mutevoli esigenze dell’organismo. Per esempio, la produzione di globuli bianchi aumenta in risposta a un’infezione, i globuli rossi aumentano quando il corpo ha bisogno di più ossigeno e le piastrine aumentano in caso di emorragia.

Tipi di midollo osseo

Nel corpo ci sono due tipi di midollo osseo: il midollo rosso e il midollo giallo. Tutto il midollo osseo è rosso alla nascita e così rimane fino all’età di sette anni circa, quando inizia gradualmente a convertirsi in midollo giallo, più grasso. In un adulto di mezza età, circa metà del midollo osseo è rosso e metà è giallo.

I due tipi di midollo osseo svolgono funzioni specifiche.

- **Il midollo osseo rosso**, chiamato tessuto mieloide, è composto da tessuto fibroso altamente vascolarizzato che contiene le cellule staminali ematopoietiche che danno origine alle cellule del sangue. Nel midollo osseo rosso si formano i globuli rossi, le piastrine e la maggior parte dei globuli bianchi. Negli adulti, la più alta concentrazione di midollo rosso si trova nelle ossa della schiena (vertebre), dello sterno (petto), del bacino (osso dell’anca, dove viene eseguita la maggior parte delle biopsie del midollo osseo), delle costole, del cranio e alle estremità dell’osso superiore del braccio (omero), dell’osso della coscia (femore) e dello stinco (tibia).

- **Il midollo osseo giallo** è più grasso e contiene le cellule staminali mesenchimali che producono il tessuto connettivo del corpo. Il midollo giallo immagazzina anche grassi e sostanze nutritive per il midollo rosso e contribuisce a mantenere l'ambiente necessario per il funzionamento del midollo osseo. Il midollo osseo giallo si trova nella cavità delle ossa lunghe, come le braccia e le gambe, ed è tipicamente circondato da uno strato di midollo osseo rosso.

Microambiente del midollo osseo

Se uno scienziato osservasse da vicino il midollo osseo rosso con un microscopio, noterebbe il cosiddetto microambiente. Si tratta di cellule e strutture disposte in modo tale da consentire la comunicazione, cioè la trasmissione di segnali, tra le cellule del midollo osseo. Il microambiente riveste un ruolo importante nella crescita delle cellule, sia di quelle sane che di quelle cancerose (maligne). Sono numerose le ricerche in corso per comprendere meglio il ruolo che il microambiente svolge nello sviluppo e nella crescita delle neoplasie e nella risposta ai trattamenti.

Sviluppo delle cellule ematiche

Una conoscenza di base del normale processo di sviluppo delle cellule del sangue, illustrato di seguito, è utile per capire cosa va storto quando si ha la WM. Le cellule staminali ematopoietiche (che formano il sangue) possono essere suddivise in due tipi principali: mieloidi e linfoidi.

- **Le cellule staminali mieloidi** si sviluppano in diverse cellule del sangue, tra cui:
    - I globuli rossi (eritrociti), che contengono una proteina chiamata emoglobina che raccoglie l'ossigeno nei polmoni e lo trasporta nei globuli rossi ai tessuti che ne hanno bisogno, come il cervello, il cuore e i muscoli. Il valore di laboratorio dell'emoglobina viene spesso utilizzato come indicatore della quantità effettiva di globuli rossi in circolazione nel corpo.
    - Le piastrine (trombociti), fondamentali per la formazione di coaguli che arrestano le emorragie. Le lesioni tissutali (esempio: un taglio) innescano l'attività delle piastrine nel sito della ferita.
    - I granulociti svolgono un ruolo importante nella protezione del corpo dalle infezioni, in particolare dalle infezioni batteriche. I granulociti comprendono tre tipi di globuli bianchi: basofili, eosinofili e neutrofili.
    - I monociti, un tipo di cellula importante nella difesa contro una serie di infezioni.
- **Le cellule staminali linfoidi** maturano in una serie di diversi globuli bianchi che costituiscono una parte centrale del sistema immunitario, tra cui:

- Cellule Natural Killer
- Linfociti T (cellule T)
- Linfociti B (cellule B)
- Plasmacellule

Normalmente, i linfociti B aiutano il tuo corpo a combattere le infezioni maturando in plasmacellule. Il compito delle plasmacellule è quello di produrre una proteina chiamata anticorpi, noti anche come immunoglobuline o Ig. Gli anticorpi aiutano il corpo a proteggersi da malattie e infezioni. Esistono cinque tipi principali di anticorpi, abbreviati in IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Sebbene non sia l'anticorpo più abbondante, l'immunoglobulina M (IgM) è il più grande di tutti gli anticorpi e per questo è classificata tra le macroglobuline

In che modo la WM colpisce il midollo osseo?

La maturazione nel midollo osseo dei linfociti B nelle plasmacellule è un processo naturale, chiamato pathway (o via metabolica). Quando si è affetti da WM, in genere si verifica una mutazione in qualche punto di questa via di maturazione delle plasmacellule che porta allo sviluppo di una cellula WM anomala.
Quando si arriva alla formazione di una cellula WM, questa si duplica creando molte copie di se stessa, chiamate cloni. Il clone anomalo della WM può contenere una qualsiasi delle cellule di questo pathway, linfociti B, cellule linfoplasmocitiche (cellule dotate di caratteristiche dei linfociti B e dei plasmociti) e plasmociti inclusi. Le cellule clonali della WM producono quantità anormalmente elevate di anticorpi IgM, con conseguente aumento dei livelli di IgM nel sangue.

Esistono normalmente molti tipi diversi di anticorpi IgM, ciascuno prodotto da un piccolo numero di plasmacellule e ciascuno presente in quantità molto piccole. Poiché le cellule WM derivano da un unico clone, tutte le IgM che producono sono uguali. Grandi quantità di un singolo anticorpo identico danno luogo a quello che viene definito un "picco di immunoglobuline monoclonali" o "picco monoclonale" o più semplicemente "picco M".

Date le grandi dimensioni e la struttura voluminosa delle IgM, livelli molto elevati di IgM possono rendere il sangue particolarmente denso, determinando una condizione chiamata iperviscosità. Il sangue denso o viscoso ha difficoltà a scorrere attraverso il corpo. Questa condizione può portare a molti dei sintomi associati alla WM, tra cui sanguinamento eccessivo, problemi alla vista, complicazioni cardiovascolari e problemi al sistema nervoso.

Inoltre, poiché le cellule tumorali anomale si moltiplicano in continuazione e non subiscono la normale morte cellulare programmata, possono prendere il controllo del midollo osseo interferendo con la normale produzione delle cellule del sangue (emopoiesi). Questo può portare a una carenza di cellule ematiche sane nel corpo. La conseguenza è una produzione di globuli rossi insufficiente a trasportare ossigeno in modo adeguato agli organi del corpo, causando i primi sintomi più comuni della WM: debolezza e affaticamento. Una riduzione della conta ematica può verificarsi anche a carico delle altre cellule del sangue, come le piastrine, con conseguenti problemi di sanguinamento e i neutrofili, con una riduzione della capacità di combattere le infezioni.

Procedura di biopsia del midollo osseo

Poiché la fonte delle cellule del sangue sane, comprese le cellule immunitarie che producono IgM, ha origine nel midollo osseo, è qui che di solito iniziano le indagini sui problemi ematologici (correlati al sangue). Se gli esami del sangue indicano la presenza di una bassa conta ematica (citopenia) o di IgM monoclonali elevate, il medico può consigliare un esame del midollo osseo. **La diagnosi di WM può essere confermata solo dall'esame del midollo osseo,** poiché i sintomi della WM possono essere simili a quelli causati da altre malattie o infezioni**.**

Quando è necessaria un'indagine approfondita del midollo osseo, in genere si prelevano due campioni: un aspirato di midollo osseo e una biopsia midollare. L'aspirato midollare è un campione liquido del midollo osseo, mentre la biopsia midollare è un campione solido del centro spugnoso del midollo osseo.

L'aspirazione e la biopsia del midollo osseo si eseguono ambulatorialmente o in ospedale. Queste procedure vengono eseguite contemporaneamente, di solito sulla parte posteriore dell'osso dell'anca. L'area viene anestetizzata con un anestetico locale. In alcuni casi si può ricorrere a una leggera sedazione. Una volta anestetizzati (intorpiditi) la pelle e l'osso, un ago viene inserito per prelevare con una siringa il midollo osseo liquido (aspirazione). Un secondo ago viene poi inserito nella stessa posizione anestetizzata per prelevare un piccolo pezzo di midollo osseo (biopsia).

Terminata la procedura, bendaggio a pressione viene in genere applicato sul sito per prevenire eventuali sanguinamenti. Ecchimosi, dolenzia o dolore lieve possono manifestarsi nel sito della biopsia. Il paziente è in grado di tornare alle sue attività abituali in genere già il giorno stesso della biopsia.

Esame e test del midollo osseo

I campioni prelevati con la biopsia e l'aspirato midollare vengono inviati a un laboratorio per essere esaminati da un patologo che cercherà eventuali anomalie.

- **Biopsia del midollo osseo:** il campione bioptico del midollo osseo viene usato per valutare la struttura del midollo osseo, il numero di cellule presenti nel midollo osseo (cellularità), la proporzione dei diversi tipi di cellule e la maturazione delle cellule (differenziazione). Il campione viene esaminato al microscopio.

La WM comporta spesso un eccesso di linfociti B, cellule linfoplasmocitiche o plasmacellule nel midollo osseo. È comune che le persone affette da questa malattia presentino un midollo osseo ipercellulare (ossia, un midollo osseo con più cellule del previsto in base all'età del paziente) a causa della popolazione dello stesso da parte delle cellule maligne della WM. La quantità di queste cellule viene generalmente indicata come percentuale dell'infiltrazione del midollo osseo; questa è la quantità di cellule maligne a cui si fa riferimento quando i medici discutono i risultati con i pazienti.

Il grado di infiltrazione delle cellule maligne nel midollo osseo è però variabile, perché le cellule anomale non si distribuiscono uniformemente nel midollo. Esse tendono infatti a raggrupparsi insieme nel midollo osseo e un campione bioptico specifico può non rilevarle. Per tale ragione, se si esegue più di una biopsia del midollo osseo, è possibile che si ottengano risultati diversi, perché è probabile che i campioni bioptici non vengano prelevati dallo stesso punto esatto.

- **Aspirato del midollo osseo**: il campione di aspirato midollare viene utilizzato per valutare la quantità di ciascun tipo di cellula e la forma delle cellule (morfologia). Viene utilizzato anche per effettuare test genetici dettagliati. Diversi sono i test che possono essere eseguiti:
    - **Citologia:** il campione aspirato viene spalmato in un sottile strato di cellule su un vetrino da microscopio ed esaminato per fornire una valutazione dettagliata delle cellule del midollo osseo. In questo modo il patologo può determinare se ci sono anche altre malattie del midollo osseo in corso.
    - **Citometria a flusso**: questo test viene utilizzato per identificare tipi specifici di cellule, come le plasmacellule, marcatori linfoplasmatici che si trovano all'esterno delle cellule. Con questo test, il patologo può identificare se è presente un clone di cellule anomale.
    - **Cariotipizzazione:** procedura eseguita per ottenere una valutazione accurata di dimensioni, forma e numero dei cromosomi. I cromosomi sono strutture interne alle cellule del midollo osseo che contengono il DNA (il materiale genetico del corpo umano). Un cariotipo può fornire un'idea generale di qualsiasi aggiunta o delezione dei cromosomi, nonché di qualsiasi traslocazione (scambio di materiale tra cromosomi diversi).

- **Ibridazione in situ a fluorescenza (FISH**): l'analisi approfondita dei cromosomi può includere anche la tecnica FISH che è in grado di rilevare alterazioni cromosomiche specifiche potenzialmente correlate ad altre patologie del midollo osseo, quali il mieloma multiplo o il linfoma follicolare. Benché tali informazioni non siano di norma utilizzate per definire il trattamento o confermare la diagnosi di WM, esistono alcune mutazioni riscontrate in questi esami che si manifestano spesso nella WM, per esempio la mutazione TP53 e la delezione 6q.
- **Test di mutazione genetica:** di solito vengono eseguiti ulteriori test per valutare la presenza di specifiche mutazioni genetiche che si riscontrano spesso in chi è affetto da WM. La maggior parte delle persone affette da WM presenta una versione anomala (mutata) di un gene chiamato MYD88; circa il 40% delle persone con WM presenta anche una mutazione del gene CXCR4; il 5% non presenta alcuna mutazione di nessuno dei due. Analisi approfondite per la ricerca delle mutazioni MYD88 e CXCR4 vanno eseguiti come parte del controllo iniziale completo per la WM. Sapere se è presente una mutazione dei geni MYD88 o CXCR4 è importante per la scelta delle opzioni di trattamento.

Informazioni più dettagliate su questi e altri test sono disponibili nell'opuscolo IWMF, *Test medici*, disponibile su https://iwmf.com/publications/.

A seconda dei risultati della biopsia e dell'aspirazione del midollo osseo, degli esami del sangue, degli esami di diagnostica per immagini, dell'esame fisico e della presenza o meno di sintomi, la diagnosi di WM viene ulteriormente perfezionata in uno dei due sottotipi: sintomatica, detta anche WM attiva, o asintomatica, cioè senza sintomi.

Non tutte le persone con nuova diagnosi di WM necessitano di un trattamento immediato. In genere non è infatti necessario sottoporsi a trattamento in assenza di sintomi. Una persona su quattro (25%) è asintomatica al momento della diagnosi. Essendo la WM un linfoma a crescita lenta, possono passare anche molti anni prima che si manifestino sintomi e che si abbia bisogno di cure. Si invita quindi a discutere con il proprio ematologo/oncologo di quanto evidenziato dai risultati dei test e di come questi verranno utilizzati per sviluppare un piano di gestione personalizzato.

Per una conoscenza più approfondita del midollo osseo e della macroglobulinemia di Waldenström, visitare il sito https://iwmf.com/publications/ scorrendo fino alla **Scheda informativa "Il midollo osseo e la macroglobulinemia di Waldenström (oltre le basi)".**

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati qui forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i pazienti a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima aver consultato uno specialista.

Copyright© The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, giugno 2022

Dichiarazione di mission della IWMF

Sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la macroglobulinemia di Waldenström (WM) mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura.

Dichiarazione di vision della IWMF

Un mondo senza WM (macroglobulinemia di Waldenström).

Pubblicato dalla International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Queste informazioni sono fornite gratuitamente dall'IWMF. Ti chiediamo di prendere in considerazione di aderire e/o dare un contributo alla IWMF per permetterci di continuare a fornire materiali come questo e promuovere la ricerca per ottenere trattamenti sempre migliori e arrivare a una cura per la macroglobulinemia di Waldenström. Puoi aderire e/o dare un contributo sul nostro sito web, www.iwmf.com, oppure puoi spedire un'offerta a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

IWMF
International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Tel.: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

La IWMF è un'organizzazione non-profit esentasse 501(c)(3), Fed ID #54-1784426.