

*sindromi  
mielodisplastiche*

---





© Associazione Nuovi Traguardi - Belluno  
Tutti i diritti riservati



---

*Immagini di copertina: gentile concessione "Le Scienze" (nov. 1995, n. 327, pag. 83; nov. 1993, n. 303, pag. 30; apr. 1998, n. 356, copertina); Pieghevole a cura AVIS Regionale Veneto; Biosystem Solutions, set. 2001, n. 2 (copertina); Catalogo Miltenyi Biotec 2000/2001 (copertina e pag. 13.8); Chronische Lymphatische Leukämie, A. Roth/A. Glasmacher, 1999 (pag. 2).*

---

*sindromi mielodisplastiche*



*L'Associazione "NUOVI TRAGUARDI per la lotta contro le malattie del sangue" è stata costituita a Belluno nel novembre 1999 da un gruppo di persone affette da malattie ematologiche o che, comunque, hanno condiviso le sofferenze di una persona cara. "NUOVI TRAGUARDI" è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (O.N.L.U.S.) iscritta al Registro Regionale delle Associazioni di Volontariato.*

*Il principale obiettivo dell'Associazione è convogliare le sinergie necessarie alla creazione di un servizio specialistico di Ematologia per la provincia di Belluno. Tale servizio, aggregato ad un reparto di Medicina o di Oncologia, dovrebbe essere composto da un Day Hospital, da alcuni letti di degenza riservati ai pazienti ematologici e affiancato da un adeguato supporto diagnostico.*

*L'Associazione considera l'informazione parte integrante della terapia ed ha scelto, in accordo con le U.L.S.S. provinciali, di inaugurare il cammino verso il traguardo curando l'allestimento di una serie di opuscoli dedicati ai pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Fino a quando non verrà costituito il servizio di Ematologia, gli opuscoli saranno distribuiti ai rispettivi malati a cura dei reparti in cui verrà effettuata la diagnosi.*

*Responsabile del progetto ed autore dei testi è il dott. Graziano Pianezze, ematologo e nostro socio. Abile e fantasiosa creatrice dei disegni è la nostra associata Marisa Viezzoli. Un ringraziamento particolare va al dott. Pietro Fabris, ematologo, per i preziosi suggerimenti e alla dott.ssa Bruna Carnielli, nostra associata, per la revisione dei testi. Si ringraziano le U.L.S.S. 1 e 2 per la puntuale collaborazione e la fiducia accordata all'Associazione, nonché la Direzione Regionale per i Servizi Sociali che ha in parte finanziato il progetto. Infine, un grazie va anche alle numerose persone, soci e non, che hanno collaborato attivamente alla realizzazione di questo importante progetto.*

# Indice

<b>Premessa</b> .....	pag. 5
<b>Introduzione</b> .....	pag. 6
<i>Che cos'è il sangue?</i> .....	6
<i>Che cos'è il midollo osseo?</i> .....	7
<i>Che cos'è il sistema linfatico?</i> .....	10
<i>Come funziona il sistema immunitario?</i> .....	11
<i>Che cos'è una sindrome mielodisplastica?</i> ....	13
<b>Sindromi mielodisplastiche</b> .....	pag. 15
<i>Quali sono i tipi più comuni?</i> .....	15
<i>Che cosa non funziona?</i> .....	17
<i>Quali sono le cause?</i> .....	24
<i>Quante sono le persone colpite?</i> .....	25
<i>Come si presenta la malattia?</i> .....	26
<i>Come evolve la malattia?</i> .....	27
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i> .....	29
<i>Quali sono gli effetti indesiderati         della terapia?</i> .....	44
<i>Quali sono le complicazioni più comuni?</i> .....	47
<i>Che tipo di vita si può condurre         con queste malattie?</i> .....	48
<i>Quali saranno i trattamenti         del prossimo futuro?</i> .....	52
<i>Per concludere</i> .....	56
<b>Glossario</b> .....	pag. 57

## **Premessa**

*Questo opuscolo è indirizzato ai pazienti affetti da **sindrome mielodisplastica** ed ai loro familiari. L'intento è di aiutarli a conoscere la malattia, a capire gli esami clinici e strumentali più frequentemente eseguiti e a prendere confidenza con i termini usati dal personale medico e infermieristico. Sarà spiegato se e quando è indicata una terapia, quali risultati è possibile conseguire, quali complicanze si possono incontrare e che tipo di vita si può condurre durante il decorso della malattia.*

*Conoscere la propria malattia aiuta a viverla meglio!*

*Nell'esposizione che seguirà si cercherà di evitare l'uso di termini tecnici; quando ciò non fosse possibile il lettore troverà il termine sottolineato. Per facilitarne la comprensione, i termini sottolineati saranno spiegati nel glossario riportato alla fine dell'opuscolo.*

*È necessario a questo punto spiegare brevemente cosa sono il sangue e il midollo osseo, quali sono la destinazione e la funzione delle cellule che li compongono e come queste sono coinvolte nel formarsi della malattia e nella successiva evoluzione.*

## *Introduzione*

### **Che cos'è il sangue?**

Il sangue è un fluido che circola nelle vene e nelle arterie. La sua principale funzione è di costituire il sistema di trasporto nutritivo dell'organismo, ma svolge anche un ruolo importantissimo nella difesa contro le infezioni. Il sangue è composto di una parte liquida, il plasma, e di cellule sospese in esso.

Il **plasma** è composto quasi completamente da acqua e costituisce poco più della metà del volume del sangue. In esso sono disciolte numerose sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, vitamine, ormoni ed altre molecole indispensabili alla vita dell'organismo. Le cellule del sangue sono i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

I **globuli rossi**, o eritrociti, sono i più numerosi e costituiscono quasi la metà del volume del sangue; essi, tramite l'emoglobina contenuta al loro interno, trasportano l'ossigeno dai polmoni agli altri organi dove viene scambiato con l'anidride carbonica. Tutte le cellule del nostro corpo hanno bisogno, per vivere, di un adeguato apporto di ossigeno e quindi di un adeguato numero di globuli rossi. Quando il numero di globuli rossi diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia si realizza un'**anemia**.

I **globuli bianchi**, chiamati anche leucociti, possono essere ulteriormente suddivisi in due gruppi:

1) **granulociti** e **monociti**: svolgono la funzione di "spazzini" dell'organismo, grazie alla capacità di inglobare e digerire al loro interno gli agenti infettivi, soprattutto batteri e funghi. Ci sono tre tipi di granulociti: i **neutrofili**, che sono i più numerosi ed importanti, gli **eosinofili** e i **basofili**.

2) **linfociti**: sono gli artefici della risposta immunitaria specifica contro un determinato agente infettivo; essi hanno anche il compito di riconoscere ed uccidere le cellule infettate da virus. I linfociti sono suddivisi in tre tipi, in base alla loro diversa specializzazione: **linfociti T**, **linfociti B** e **linfociti NK** (Natural Killer).

Quando il numero di granulociti nel sangue diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia, si realizza la **granulocitopenia**. La granulocitopenia comporta un'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto da batteri e funghi. Quando è il numero dei linfociti a ridursi, si parla di **linfocitopenia** e il risultato è ancora una maggior disposizione alle infezioni, soprattutto virali.


Le **piastrine** sono delle piccole cellule indispensabili per formare un "tappo" dove i vasi sanguigni vengono lesi (ad esempio per una ferita) ed avviare il processo della coagulazione del sangue. Quando il numero delle piastrine è ridotto per una malattia o per effetto di una terapia, si parla di **piastrinopenia**. La piastrinopenia predispone alle emorragie. L'esame di laboratorio che permette di contare le cellule del sangue viene detto "emocromo" e si esegue su un piccolo campione di sangue venoso.

Tutte le cellule che vivono e svolgono la loro attività nel sangue, vengono prodotte nel midollo osseo.

### **Che cos'è il midollo osseo?**

Il midollo osseo è un tessuto molle che si trova all'interno delle ossa piatte: cranio, sterno, costole, vertebre e bacino. Esso è composto da una parte di grasso e da una parte detta midollo rosso o "emopoietico" che significa produttore di sangue.

Nel midollo osseo i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine nascono e si differenziano. La "differenziazione" è il processo attraverso cui una cellula, dopo la nascita, si trasforma e diventa altamente specializzata per il compito che dovrà svolgere all'interno del nostro organismo.



Tutte le cellule del sangue hanno origine da un piccolo gruppo di cellule progenitrici molto immature e uguali fra loro, le **cellule staminali**. Il midollo emopoietico è molto ricco di vasi sanguigni che vi apportano le sostanze nutritive; essi raccolgono le cellule midollari e le trasportano nel sangue circolante, detto anche sangue periferico, soltanto quando sono completamente differenziate e funzionalmente mature. Anche un piccolissimo numero di cellule staminali entra nel sangue; questo fatto è importante perché tali cellule possono essere raccolte con speciali tecniche ed usate per eseguire trapianti di midollo. Le cellule staminali sono in grado di mantenere inalterato il loro numero. Questa capacità si realizza semplicemente perché, quando la cellula staminale è spinta a proliferare, dà origine a due cellule figlie, di cui una rimane nel compartimento delle cellule staminali e l'altra procede nella differenziazione. Nel midollo osseo, fra la cellula staminale pluripotente (in grado di originare tutti i tipi di cellule del sangue) e la cellula completamente differenziata, esistono numerosi altri tipi di cellule immature (progenitori emopoietici). Anche questi progenitori sono pochi ed indistinguibili al microscopio dalle cellule staminali pluripotenti. Essi, pur conservando la capacità di mantenere inalterato il loro numero (staminalità), perdono progressivamente la capacità di dare origine a tutti i tipi cellulari (pluripotenzialità) ed orientano la loro differenziazione verso un solo tipo. Con il progredire della differenziazione, i progenitori emopoietici diventano sempre più abbondanti e si possono riconoscere e contare al microscopio. I primi progenitori identificabili sono chiamati **blasti**. Essi si distinguono in **eritroblasti**, **mieloblasti**, **monoblasti**, **megacarioblasti** e **linfoblasti**; questi, attraverso ulteriori tappe differenziative illustrate in *Fig. 1*, danno origine rispettivamente ai globuli rossi, ai granulociti, ai monociti, alle piastrine e ai linfociti. L'attività midollare è molto intensa e non ha mai sosta poiché il nostro organismo ha bisogno di mantenere un nutrito esercito di cellule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di



pletano la loro differenziazione e conseguono la maturità funzionale in altri organi specializzati quali il timo, i linfonodi e la milza, che appartengono al cosiddetto **sistema linfatico**.

### Che cos'è il sistema linfatico?

Il sistema linfatico (Fig. 2) è composto di organi linfoidi primari e secondari. Gli **organi linfoidi primari** sono le sedi in cui i linfociti si differenziano a partire da precursori immaturi, ancora incapaci di svolgere il loro ruolo di difesa dell'organismo; tali sedi sono il midollo osseo per i linfociti B e il timo per i linfociti T.

I linfociti B maturi originano nel **midollo osseo** dalle cellule staminali pluripotenti attraverso numerose tappe differenziative intermedie. I linfociti B maturi che lasciano il midollo vanno a stabilirsi negli organi linfoidi secondari.

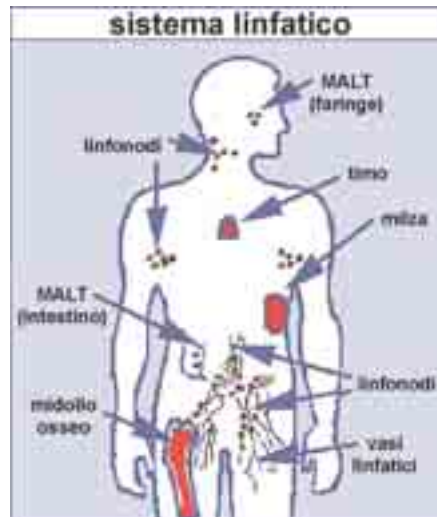
Il **timo** è un organo posto nel torace, dietro lo sterno; esso è ben sviluppato alla nascita e nei primi anni di vita, in seguito va incontro ad una lenta involuzione. Nel timo avviene la differenziazione dei linfociti T a partire da precursori immaturi che vi giungono dal midollo osseo. Quando sono maturi, i linfociti T abbandonano il timo per stabilirsi negli organi linfoidi secondari.

Gli **organi linfoidi secondari** sono costituiti da linfonodi e milza, dotati di una propria struttura anatomica, e da numerosi altri accumuli di linfociti, anatomicamente non organizzati, presenti in tutti gli organi ed apparati.

I **linfonodi** sono dei piccoli organi disseminati in tutto il corpo. La linfa, un liquido che si forma in ogni distretto dell'organismo, raggiunge i linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti e dai linfonodi arriva al sangue attraverso il dotto toracico, un grosso vaso che origina dalla confluenza dei vasi linfatici efferenti.

La maggior parte dei linfociti B e T risiede nei linfonodi. Alcuni linfociti, veicolati dal sangue, circolano continuamente nei vari tessuti, entrano nella linfa che li trasporta ai linfonodi e da qui nuovamente al sangue.

Fig. 2  
Rappresentazione  
schematica degli organi  
linfoidi primari e secondari.



In questo modo si realizza una continua ricognizione dell'organismo da parte dei linfociti, principali artefici della risposta immunitaria verso antigeni estranei.

Le cellule del sistema linfatico e quelle del sangue costituiscono insieme il **sistema immunitario**; esse partecipano, con ruoli diversi, alla realizzazione di una risposta specifica contro gli innumerevoli agenti esterni potenzialmente dannosi.

### Come funziona il sistema immunitario?

Nessun individuo che abbia il sistema immunitario compromesso può contrastare efficacemente l'aggressione da parte della gran quantità di virus, batteri, funghi e protozoi presenti nell'ambiente che lo circonda. Il sistema immunitario è capace di organizzare una risposta difensiva contro le sostanze estranee, chiamate genericamente antigeni. I linfociti T e B sono le cellule che conferiscono al sistema immunitario la capacità di riconoscere in maniera molto specifica milioni di **antigeni**, anche se diversi per minime variazioni della loro composizione. Esistono due tipi di risposta immunitaria: umorale e cellulare.

La **risposta umorale** comporta la produzione di **anticorpi** da parte di cellule specializzate chiamate **plasmacellule**. Gli anticorpi si trovano per la maggior parte disciolti nel plasma, altri sono fissati sulla membrana dei linfociti B e operano il riconoscimento dell'antigene. Quando un antigene entra nell'organismo per la prima volta, incontra milioni di linfociti B diversi, ma solo uno di questi ha sulla membrana anticorpi in grado di legarlo. Il legame dell'antigene con il rispettivo anticorpo avvia una catena di eventi (in cui i linfociti T giocano un ruolo indispensabile) che porta alla formazione di un **clone**, costituito da miliardi di linfociti B tutti uguali, programmati a produrre lo stesso anticorpo del loro progenitore. I linfociti B che compongono il clone si differenziano ulteriormente in plasmacellule, autrici della risposta umorale mediante la produzione e la secrezione degli anticorpi nel plasma. La risposta umorale richiede circa una settimana per realizzarsi; questo intervallo è detto periodo di latenza della risposta immunitaria. Attraverso la circolazione sanguigna gli anticorpi avranno modo di incontrare l'antigene e di legarsi ad esso. Quando è legato al rispettivo anticorpo, l'antigene viene rapidamente rimosso dai granulociti e dai monociti, gli "spazzini" del sistema immunitario. Non tutti i linfociti B della popolazione clonale maturano però fino allo stadio di plasmacellula, alcuni di loro rimangono tali per lunghissimo tempo e continuano a circolare in tutto l'organismo, prendendo il nome di **linfociti B memoria**. Ad un successivo contatto con il medesimo antigene, la maggior parte dei linfociti B memoria si differenzia entro poche ore in plasmacellule, che cominciano subito a produrre grandi quantità di anticorpi specifici. Questo spiega perché molte malattie virali, come il morbillo o la parotite, non si contraggono più di una volta: i linfociti B memoria e gli anticorpi specifici sono in grado di impedire la replicazione del virus ogni volta che esso torna a contatto con l'organismo. Anche i linfociti T possiedono sulla loro membrana dei recettori per l'antigene, chiamati **TCR** (da "T Cell Receptor"); i TCR hanno una struttura simile agli anticorpi dei linfociti B ed anch'essi sono in grado di ricono-

scere in maniera specifica gli antigeni estranei. I linfociti T danno origine ad un clone in risposta allo stimolo dell'antigene e si differenziano in linfociti T effettori e linfociti T memoria. Esistono due principali popolazioni di linfociti T: citotossici ed helper. I **linfociti T citotossici**, responsabili della **risposta cellulare**, hanno il compito di distruggere cellule dell'organismo infettate da virus o cellule estranee all'organismo, quali quelle di organi trapiantati. I **linfociti T helper** hanno il compito di aiutare la risposta immunitaria, regolando l'attività dei linfociti B, dei linfociti T citotossici, dei granulociti e dei monociti attraverso la secrezione di una serie di sostanze simili ad ormoni, collettivamente chiamate **citochine**. Talvolta, il bersaglio del sistema immunitario è erroneamente costituito da uno o più antigeni propri dell'organismo, chiamati **autoantigeni**. Questi ultimi appartengono generalmente a cellule danneggiate da un'infezione virale, ma anche da altri agenti lesivi tra cui il benzene o le radiazioni. Le malattie che ne derivano prendono il nome di **malattie autoimmuni**.

### Che cos'è una sindrome mielodisplastica?

Il termine mielodisplasia significa letteralmente crescita abnorme ("displasia") delle cellule midollari ("mielo"). Le sindromi mielodisplastiche sono un gruppo di malattie caratterizzate da difetti multipli di proliferazione, differenziazione e maturazione delle cellule staminali e dei precursori midollari morfologicamente riconoscibili: eritroblasti, mieloblasti, monoblasti e megacarioblasti (Fig. 1). Tali difetti realizzano il quadro della cosiddetta **emopoiesi inefficace**, con:

- **Ridotta produzione di cellule mature del sangue periferico** (globuli rossi, granulociti, monociti e piastrine). La carenza può interessare uno solo o più tipi cellulari, in varie combinazioni.
- **Anomalie qualitative e funzionali delle cellule mature.**
- **Accumulo nel midollo di uno o più tipi di blasti**, con velocità e in quantità variabili. Quando il numero di blasti supera il 30% delle cellu-

le midollari totali, la malattia è a tutti gli effetti una leucemia acuta ed è chiamata **leucemia acuta secondaria** per distinguerla dal tipo primitivo, che si manifesta in assenza di una precedente fase mielodisplastica. Una caratteristica che accomuna gran parte delle sindromi mielodisplastiche è la coesistenza di un **midollo emopoietico ricco** di precursori e di un **sangue periferico povero** di cellule mature, per effetto dell'emopoiesi inefficace. Circa il 15% delle sindromi mielodisplastiche mostra però un midollo povero di cellule, molto simile a quello riscontrabile in una malattia autoimmune, l'**anemia aplastica**. Inoltre, un quarto dei casi di anemia aplastica evolve in una franca mielodisplasia e, più raramente, in leucemia acuta.

Una forma di mielodisplasia, la leucemia mielo-monocitica cronica, si presenta spesso con un forte aumento dei granulociti e dei monociti nel sangue periferico; in tal caso essa è più precisamente inquadrata fra le malattie mieloproliferative croniche piuttosto che fra le sindromi mielodisplastiche. Tutto ciò sottolinea l'esistenza di forme di passaggio fra una malattia e l'altra (Fig. 3) e ci aiuterà a capire meglio alcuni aspetti relativi alla terapia delle sindromi mielodisplastiche.

Chi fosse interessato a conoscere l'anemia aplastica, le leucemie acute o le malattie mieloproliferative, può richiedere gli opuscoli di questa stessa collana ad esse dedicati.



*Fig. 3*  
*Schema che sottolinea i rapporti tra sindromi mielodisplastiche ed anemia aplastica, malattie mieloproliferative e leucemie acute, con forme di passaggio fra l'una e l'altra condizione.*

# Sindromi mielodisplastiche

## Quali sono i tipi più comuni?

Esistono diverse classificazioni delle sindromi mielodisplastiche. In questa sede descriveremo la classificazione di uso più comune, con qualche accenno ad alcune recenti proposte di modifica.

**Anemia Refrattaria (AR).** È caratterizzata da un prevalente difetto nella produzione di globuli rossi maturi, con un numero pressoché normale di granulociti, monociti e piastrine nel sangue periferico. Spesso l'anemia è moderata, per cui i pazienti non presentano alcun sintomo. All'epoca della diagnosi, i blasti midollari non superano il 5% di tutte le cellule. L'anemia refrattaria costituisce circa il 30% delle sindromi mielodisplastiche ed evolve raramente in leucemia acuta (12% dei casi).

**Anemia Refrattaria con Sideroblasti ad Anello (ARSA).** È molto simile alla forma precedente e si differenzia per il fatto che gli eritroblasti presentano un accumulo di ferro intracellulare, non utilizzato per la sintesi dell'emoglobina (essi prendono il nome di sideroblasti ad anello per il loro contenuto in ferro e per la particolare disposizione di quest'ultimo intorno al nucleo cellulare). L'ARSA costituisce il 5% delle sindromi mielodisplastiche ed evolve raramente in leucemia acuta (8% dei casi).

**Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti (AREB).** A differenza delle forme precedenti, è caratterizzata da un numero di blasti midollari compreso fra 5 e 20% di tutte le cellule. Nel sangue periferico si evidenzia una diminuzione del numero delle piastrine

e/o dei granulociti, oltre a quello dei globuli rossi. Costituisce il 25-30% delle sindromi mielodisplastiche ed evolve frequentemente in leucemia acuta (40% dei casi).

**Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti in trasformazione (AREB-t).** È la forma con la percentuale di blasti più elevata (20-30%) ed evolve quasi costantemente in leucemia acuta; essa costituisce il 10-15% delle sindromi mielodisplastiche.

**Leucemia Mielo-Monocitica Cronica (LMMC).** I monociti del sangue periferico sono aumentati, mentre i globuli rossi, le piastrine e talvolta i granulociti sono diminuiti in varia misura. Costituisce il 15-20% delle sindromi mielodisplastiche ed evolve in leucemia acuta nel 15% dei casi. Recentemente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha proposto alcune modifiche alla classificazione sopra riportata. La più importante riguarda l'AREB-t: secondo gli esperti dell'OMS tale forma dovrebbe essere eliminata, per cui tutte le mielodisplasie aventi più del 20% di blasti midollari dovrebbero essere considerate leucemie acute. Un'altra proposta vedrebbe nella LMMC una categoria distinta, definita sindrome mieloproliferativa/mielodisplastica. Inoltre viene proposto di individuare le seguenti forme particolari di sindrome mielodisplastica, che non trovano collocazione adeguata nella vecchia classificazione:

**Citopenia Refrattaria con Displasia Multilineare (CRDM).** Il termine "citopenia" indica la carenza di cellule del sangue. Rispetto ad AR ed ARSA, che interessano i globuli rossi ed i loro precursori, il difetto coinvolge due o più linee cellulari (globuli rossi e piastrine, globuli rossi e granulociti, ecc.). Il numero dei blasti midollari non supera il 5% di tutte le cellule e la probabilità di evoluzione in leucemia acuta è superiore rispetto alle forme di anemia refrattaria pura (20% dei casi).

**Sindrome del 5q-.** Il termine si riferisce ad una particolare forma di mielodisplasia, caratterizzata dalla perdita di una porzione del

braccio lungo del cromosoma 5. Pur presentando alterazioni displastiche a carico di tutti i precursori, la sindrome si manifesta con anemia e raramente con granulocitopenia o piastrinopenia. I blasti midollari sono inferiori al 5% e l'evoluzione in leucemia acuta avviene soltanto nel 10% dei casi.

**Sindromi mielodisplastiche inclassificabili.** Vengono inglobate in questo gruppo quelle mielodisplasie che non sono inquadrabili secondo i criteri suddetti.


**Sindromi mielodisplastiche secondarie a terapia.** Una piccola parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia per una neoplasia, può sviluppare una sindrome mielodisplastica che si manifesta dopo un periodo di latenza anche molto prolungato (fino a 15 anni). I farmaci più spesso responsabili di tali patologie sono gli alchilanti. Come si vedrà più avanti, queste mielodisplasie evolvono rapidamente in leucemia acuta e, quando è possibile, la loro cura richiede un trattamento aggressivo quale il trapianto di midollo.

Pur evidenziando alcuni limiti della vecchia classificazione, anche le modifiche proposte dall'OMS non sono del tutto soddisfacenti. Il fallimento di vari tentativi di classificazione denota l'attuale incapacità di distinguere entità omogenee all'interno di un gruppo di malattie molto variegato, il cui unico denominatore comune è la mielodisplasia; talvolta, le cose sono ulteriormente complicate dalla coesistenza di caratteri clinici e di laboratorio tipici di altri gruppi di malattie.

### **Che cosa non funziona?**

In questo capitolo saranno elencate alcune delle anomalie più frequenti e verrà illustrata una delle moderne teorie sulla genesi e l'evoluzione del-





le sindromi mielodisplastiche. Nonostante le semplificazioni, l'argomento non è di facile comprensione (come non lo è per gli addetti ai lavori) ma si rivelerà molto utile per individuare i principi su cui si basano le terapie oggi disponibili.

• **Le sindromi mielodisplastiche sono malattie clonali.** Numerose ricerche hanno dimostrato che nel singolo paziente la malattia è costituita da un clone, cioè una popolazione omogenea per un carattere genetico particolare, derivata dalla proliferazione e differenziazione di un'unica cellula staminale progenitrice. I globuli rossi, le piastrine, i granulociti, i monociti e spesso anche i linfociti B delle sindromi mielodisplastiche derivano tutti da una cellula staminale molto indifferenziata. Alterazioni genetiche caratteristiche, costituite da monosomie (soprattutto a carico dei cromosomi 3, 5, 7 o 18), delezioni (cromosomi 3, 5, 7, 12, 17 o 20) e trisomie (cromosoma 8) si riscontrano, da sole o in varie combinazioni, in molte sindromi mielodisplastiche. Un tempo erano ritenute alterazioni primitive, ma oggi sappiamo che non è così: esse colpiscono una popolazione che è già clonale e portatrice di un'alterazione sconosciuta. Quest'ultima predispone le cellule a subire ulteriori danni genetici che, a loro volta, sono responsabili della progressione della malattia verso la leucemia acuta. Monosomie, trisomie e delezioni sono infatti più frequenti e numerose nelle forme di mielodisplasia che hanno un maggior rischio di evoluzione leucemica (AREB e AREB-t).

• **L'antonomia è un fenomeno caratteristico delle sindromi mielodisplastiche.** Il termine "antonomia" indica il paradossale incremento simultaneo della proliferazione e della morte cellulare. L'intensa attività proliferativa dei precursori è evidenziata dalla loro abbondanza nel midollo, ma gran parte di essi non riesce a completare il processo differenziativo e muore precocemente; in tale situazione il sangue non può essere rifornito di cellule mature e si riscontrano

trano quindi anemia, granulocitopenia e piastrinopenia. La morte dei precursori emopoietici non è un fenomeno passivo: essa avviene tramite l'attivazione di una catena di eventi geneticamente programmati, definiti **apoptosi**. Anche nel midollo normale una quota modesta di cellule muore in questo modo; il fenomeno è dovuto all'azione di numerose citochine che regolano con precisione proliferazione ed apoptosi, allo scopo di mantenere in costante equilibrio il numero dei precursori e delle cellule mature del sangue. Nel midollo displastico vi è una quantità elevata di alcune citochine che inducono l'apoptosi in oltre il 90% dei precursori più differenziati. D'altro canto, le cellule meno differenziate rispondono alle stesse citochine con la proliferazione piuttosto che con l'apoptosi; si formano così delle piccole isole di blasti, disperse in tutto il midollo emopoietico, chiamate ALIP (da "Abnormally Localized Immature Precursors"). Le ALIP costituiscono un carattere microscopico distintivo di tutte le sindromi mielodisplastiche e danno origine ai blasti in eccesso che caratterizzano le forme a più frequente evoluzione leucemica (AREB e AREB-t).

- **Il TNF- $\alpha$  è la principale citochina responsabile dell'autonomia.** Il TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) è presente in quantità abnormemente elevata nel midollo di quasi tutti i pazienti con mielodisplasia. Altre citochine, in particolare IFN- $\gamma$  (Interferone  $\gamma$ ) e IL-1 (Interleuchina 1), concorrono con il TNF- $\alpha$  ad indurre la proliferazione dei blasti e l'apoptosi dei precursori più maturi.

- **L'alterata produzione di citochine si deve all'attivazione del sistema immunitario.** In molti pazienti affetti da sindrome mielodisplastica sono stati recentemente riscontrati cloni di linfociti T capaci di inibire la crescita dei progenitori displastici e normali. L'azione inibitrice dei linfociti si attua in due modi: direttamente, con la produzione di citochine (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) che agiscono sulle cellule bersaglio ed indirettamente, stimolando (via IFN- $\gamma$ ) la

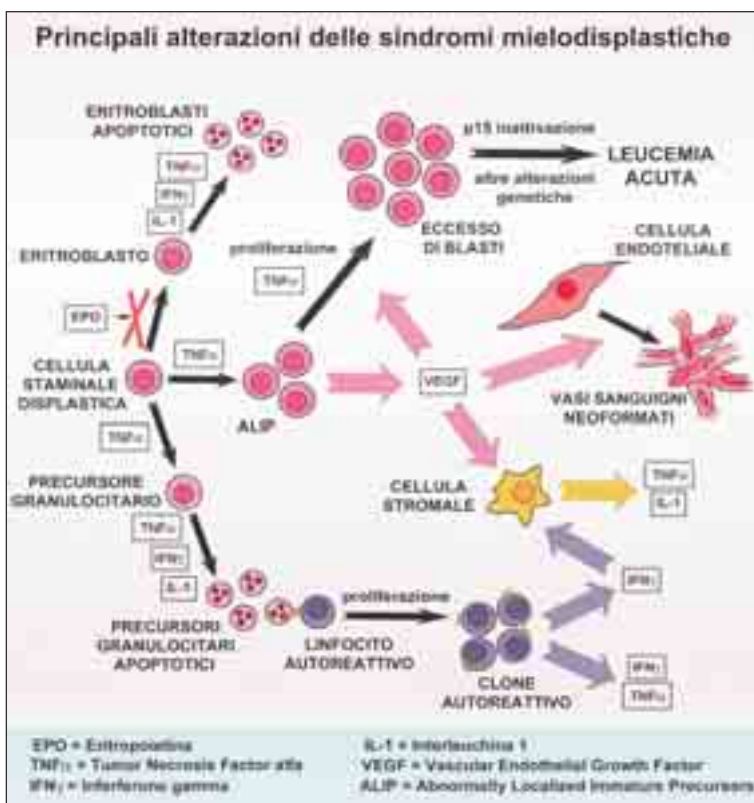
produzione di citochine da parte delle cellule stromali. Il ruolo di questi linfociti autoreattivi assume un peso diverso nelle varie forme di mielodisplasia ed è preponderante in quelle caratterizzate da un midollo povero; infatti, queste ultime sono talvolta indistinguibili dall'anemia aplastica, tipica malattia autoimmune del midollo. Come vedremo, il riconoscimento dell'esistenza di un meccanismo autoimmune nelle sindromi mielodisplastiche ha aperto nuove prospettive terapeutiche.

- **La proliferazione dei blasti delle ALIP è autoindotta.** Tale evento avviene tramite l'azione di un'altra citochina, chiamata VEGF ("Vascular Endothelial Growth Factor" o fattore di crescita per le cellule endoteliali dei vasi). L'interazione fra la citochina e il suo recettore, situato sulla membrana esterna di molti tipi di cellule, determina la proliferazione di queste ultime. I blasti delle ALIP producono sia la citochina sia il recettore: in questo modo dispongono di uno stimolo autonomo per la crescita, svincolato dai normali meccanismi di controllo e fondamentale nell'evoluzione della malattia verso la leucemia acuta. Come dice il nome, il VEGF induce anche la formazione di nuovi vasi sanguigni, attivando la proliferazione delle cellule endoteliali, componenti della loro parete; inoltre, esso stimola ulteriormente la produzione di TNF- $\alpha$  e IL-1 da parte delle cellule stromali.

- **Il recettore per l'Eritropoietina è difettoso nella maggior parte delle sindromi mielodisplastiche.** L'Eritropoietina è una citochina, prodotta da particolari cellule renali molto sensibili alla mancanza di ossigeno. Quando nel sangue ci sono pochi globuli rossi (anemia), l'apporto di ossigeno ai tessuti è carente; in questa condizione le cellule renali producono grandi quantità di Eritropoietina e la riversano nel sangue. Attraverso il sangue l'Eritropoietina arriva al midollo osseo e si lega al suo recettore, posto sulla membrana esterna degli eritroblasti. L'interazione fra l'Eritro-

prietina e il suo recettore induce la proliferazione e la differenziazione degli eritroblasti, con produzione di globuli rossi maturi che, riversati nel sangue periferico, correggono gradualmente l'anemia, fino a bloccare la produzione di Eritropoietina da parte delle cellule renali. Oltre alla proliferazione, l'Eritropoietina induce la temporanea scomparsa dei recettori per l'apoptosi dalla membrana degli eritroblasti, spostando il normale rapporto fra apoptosi e proliferazione a favore di quest'ultima. Questo è quanto succede in un organismo normale; invece, nella maggior parte delle mielodisplasie, il recettore per l'Eritropoietina non funziona. Quando l'Eritropoietina si lega al recettore anomalo, non solo è incapace di avviare la proliferazione degli eritroblasti ma non induce neppure la scomparsa dei recettori per l'apoptosi, rendendo gli eritroblasti particolarmente suscettibili all'azione del TNF- $\alpha$  e delle altre citochine pro-apoptotiche.

- **L'inattivazione di geni regolatori della proliferazione cellulare si associa più frequentemente alle sindromi mielodisplastiche con elevato rischio di evoluzione leucemica.** Monosomie, trisomie e delezioni cromosomiche sono alterazioni irreversibili del patrimonio genetico; come abbiamo già visto, esse sono responsabili dell'evoluzione delle mielodisplasie in leucemia acuta, probabilmente a causa della perdita di geni importanti nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare. Vi è però un altro processo che impedisce ad un gene di funzionare correttamente: la **metilazione**. È un meccanismo, attivo soprattutto durante la vita fetale, che introduce delle modificazioni chimiche in alcune porzioni essenziali del gene, inattivando la sua funzione in modo reversibile. Nelle forme AREB ed AREB-t delle mielodisplasie, alcuni geni implicati nella regolazione della proliferazione cellulare risultano inattivati con questo meccanismo; il più importante è il gene chiamato *p15*, che risulta metilato con frequenza crescente dal-



*Fig. 4*  
 Schema che illustra alcuni dei processi patologici riscontrati nelle sindromi mielodisplastiche, in particolare quelli che costituiscono il bersaglio delle strategie terapeutiche correnti. Riferirsi al testo per la spiegazione.

l'AREB all'AREB-t e alla leucemia acuta secondaria; lo stesso gene è invece normalmente attivo nelle AR e nelle ARSA, dimostrando il ruolo essenziale della metilazione nell'evoluzione della malattia verso la leucemia acuta.

La *Figura 4* riassume schematicamente quanto finora descritto. In sintesi, un danno genetico primitivo, non necessariamente uguale per tutte le forme di mielodisplasia, trasforma una cellula staminale normale in una cellula displastica.

Da quest'ultima ha origine un clone che, a causa della relativa indipendenza dai meccanismi di controllo della proliferazione, prende il sopravvento sulle cellule emopoietiche normali. Una quota variabile di queste ultime è comunque presente nel midollo di tutte le sindromi mielodisplastiche.

Nelle forme meno avanzate (AR ed ARSA) prevale l'emopoiesi inefficace e un gran numero di eritroblasti va incontro a morte per apoptosi, sia per il difetto del recettore dell'Eritropoietina, sia per l'azione delle citochine pro-apoptotiche.

Nelle forme con eccesso di blasti (AREB ed AREB-t) all'apoptosi dei precursori più maturi si aggiunge la proliferazione di quelli immaturi delle ALIP, che si assicurano una crescita autonoma con la produzione di VEGF e del suo recettore.

La trasformazione in leucemia acuta è evidenziata dalla comparsa di numerose alterazioni genetiche secondarie, irreversibili (delezioni, monosomie) e reversibili (inattivazione del gene *p15*).

Infine, tramite il TNF- $\alpha$  e le altre citochine, il sistema immunitario assume un ruolo attivo nell'induzione dell'apoptosi e quindi nella genesi di anemia, granulocitopenia e piastrinopenia; tale ruolo diventa preponderante nelle forme con midollo povero.

La **LMMC** merita un cenno a parte: in essa l'alterazione genetica è la mutazione di un gene chiamato *ras*. Tale mutazione conferisce alla cellula che l'ha subita, ed al clone che da essa deriva, un'esagerata sensibilità ad una citochina, il GM-CSF (la sigla sta per "Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor" o fattore stimolante le colonie granulocito/macrofagiche). L'azione del GM-CSF esita in un aumento della produzione di monociti e, meno frequentemente, di granulociti. Anche in questo caso le normali cellule emopoietiche midollari sono gradualmente sostituite dal clone anomalo che, a causa della mutazione, gode di un vantaggio proliferativo sulle prime.

## Quali sono le cause?

Sebbene siano note molte delle alterazioni genetiche caratterizzanti le sindromi mielodisplastiche, sono ancora poco chiare le cause ed i motivi per cui tali alterazioni si verificano nel singolo individuo. Si conoscono però alcuni fattori che aumentano il rischio di insorgenza di mielodisplasia:



• **Età avanzata:** l'età media del paziente alla diagnosi è 70 anni.

• **Predisposizione genetica:** alcune rare malattie ereditarie, come l'anemia di Fanconi e la sindrome di Li-Fraumeni, sono caratterizzate da un difetto dei meccanismi di riparazione del DNA e si accompagnano ad un'elevata incidenza di mielodisplasia e/o leucemia acuta. Recentemente sono state studiate sette famiglie in cui gli individui malati risultano portatori di una mutazione trasmessa ereditariamente da uno dei genitori; tale alterazione interessa il gene *CBF $\alpha$*  situato sul cromosoma 21. Si è osservato che questi pazienti presentano mielodisplasie aventi le stesse alterazioni delle forme comuni (delezioni dei cromosomi 5 e 7); esse compaiono soltanto molti anni dopo la nascita ma prima che la malattia sia conclamata. Sebbene queste osservazioni dimostrino che un danno genetico ereditario può predisporre alla comparsa di alterazioni secondarie e quindi di mielodisplasia, generalmente non vi è alcuna evidenza di una predisposizione ereditaria.

• **Radiazioni:** il dramma del bombardamento di Hiroshima e Nagasaki ha evidenziato la responsabilità delle radiazioni. L'incidenza di mielodisplasie e leucemie acute fra i soggetti esposti era aumentata di 20-25 volte e diminuiva con la distanza dall'epicentro a cui si trovavano i sopravvissuti al momento dell'esplosione. Anche l'esposizione a radiazioni per scopi terapeutici comporta un aumento dell'incidenza. Le dosi di radiazioni a cui siamo esposti

per radiografie eseguite a scopo diagnostico sono invece molto basse e non implicano alcun rischio.

- **Benzene ed altre sostanze chimiche:** lavoratori esposti per lunghi periodi a solventi contenenti benzene hanno mostrato un'elevata incidenza di mielodisplasie e leucemie acute. Anche l'esposizione ad erbicidi e pesticidi usati in agricoltura aumenta moderatamente il rischio. Il fumo di sigaretta contiene numerose sostanze in grado di provocare neoplasie, tra cui il benzene; si stima che circa un quarto delle mielodisplasie e delle leucemie acute sia da attribuire a questa causa.

- **Farmaci:** alcuni farmaci antineoplastici, detti alchilanti, devono la loro efficacia al fatto che provocano danni al DNA. Pazienti trattati con uno o più di questi farmaci possono sviluppare una neoplasia secondaria, spesso una mielodisplasia, che evolve quasi invariabilmente in leucemia acuta; il rischio è ulteriormente aggravato dall'associazione tra farmaci alchilanti e radioterapia.

Le forme di mielodisplasia causate da farmaci alchilanti costituiscono il 10-20% del totale, insorgono dopo un periodo di latenza medio di 3-4 anni e sono chiamate **sindromi mielodisplastiche secondarie**.

Tutte le altre sono definite **sindromi mielodisplastiche primitive**: le cause dell'alterazione genetica iniziale rimangono in larga misura sconosciute. Nel singolo paziente è piuttosto raro riscontrare l'esposizione anche ad uno solo dei fattori di rischio elencati, a parte l'età.

### Quante sono le persone colpite?

Ogni anno in Italia 5-6 persone su 100.000 si ammalano di sindrome mielodisplastica

(circa 3000 nuovi casi). La stima è piuttosto approssimativa, poiché



una terminologia comune per indicare le varie forme è stata adottata soltanto recentemente. Sebbene non manchino i casi pediatrici, la malattia è tipica dell'età avanzata: infatti, soltanto 8% dei pazienti ha meno di 50 anni e l'incidenza annuale sale a 15-16 nuovi casi su 100.000 individui con più di 60 anni.

Mentre nei bambini e nei giovani adulti non vi sono differenze fra i due sessi, oltre i 50 anni i maschi malati sono circa il doppio delle femmine.

### Come si presenta la malattia?

Nella metà dei pazienti la diagnosi viene formulata in assenza di sintomi o segni di malattia, in occasione di esami del sangue eseguiti per altri motivi.

Quando presenti, i sintomi sono solitamente riconducibili all'emopoiesi inefficace, con conseguente anemia, associata o meno a piastrinopenia e granulocitopenia.

L'**anemia** si manifesta con pallore, stanchezza ingiustificata, palpitazioni e difficoltà di respiro. I sintomi della **piastrinopenia** sono costituiti prevalentemente da innocue manifestazioni cutanee (petecchie ed ecchimosi), perdite di sangue dal naso o dalle gengive ed eccessiva durata e quantità del flusso mestruale. La **granulocitopenia** rende il paziente maggiormente suscettibile alle infezioni, il cui sintomo principale è la febbre, accompagnata da altre manifestazioni dipendenti dalla sede dell'infezione (cute, vie respiratorie, vie urinarie, ecc.). Nella LMMC la milza subisce spesso un aumento di volume, generando una sensazione di ingombro addominale e difficoltà digestive. Nessuno dei sintomi elencati è tipico delle mielodisplasie: infatti, numerose altre malattie possono manifestarsi nello stesso modo. L'esame dell'emocromo, oltre a gradi variabili di anemia, granulocitopenia e piastrinopenia, con-

sente di evidenziare anomalie della forma e della maturazione delle cellule del sangue. Il riscontro della sola anemia orienta la diagnosi verso una forma di AR o ARSA, mentre l'aumento dei monociti identifica chiaramente una LMMC. L'esame più importante per raggiungere la diagnosi è il mielogramma: esso mostra di solito un midollo molto ricco di cellule, in contrasto con la povertà del sangue periferico. Anche le tipiche alterazioni maturative e morfologiche sono più facilmente riscontrabili in questa sede. Un accurato conteggio dei blasti midollari permette infine di identificare le forme AREB ed AREB-t.

Sempre sul midollo vengono effettuate l'analisi citogenetica ed altre indagini particolari, quali la colorazione per il ferro, il dosaggio del TNF- $\alpha$  e la valutazione del grado di apoptosi, utili per un corretto inquadramento di ciascuna forma di mielodisplasia.

Come già accennato, la variante con midollo povero comporta particolari problemi di diagnosi differenziale con l'anemia aplastica; nel primo caso sono comunque riscontrabili le tipiche alterazioni displastiche.

### **Come evolve la malattia?**



L'evoluzione delle sindromi mielodisplastiche è molto variabile. Si può osservare una relativa stabilità dei dati dell'emocromo, oppure una progressiva diminuzione di globuli rossi, piastrine e/o granulociti; in quest'ultimo caso le infezioni diventano sempre più frequenti e pericolose, soprattutto quando interessano l'apparato respiratorio (broncopolmoniti) o il sangue (setticemie). Pur raramente, anche la piastrinopenia può determinare emorragie letali, soprattutto per localizzazioni cerebrali, polmonari od intestinali. Il fenomeno che condiziona maggiormente la prognosi è l'evolu-

zione della malattia verso la leucemia acuta. Ciò che caratterizza il passaggio dalla fase displastica a quella leucemica è l'aumento dei blasti che occupano rapidamente tutti gli spazi midollari disponibili e si riversano nel sangue. I blasti leucemici sono incapaci di differenziarsi e maturare, si assiste pertanto all'azzeramento della già precaria produzione di elementi maturi del sangue periferico, con ulteriore aumento della frequenza e della gravità degli episodi infettivi ed emorragici.

Abbiamo già osservato che le varie forme di mielodisplasia presentano una diversa tendenza ad evolvere in leucemia, tendenza che è minima per l'ARSA e massima per l'AREB-t. Una valutazione prognostica effettuata esclusivamente basandosi sui criteri classificativi è molto imprecisa. Recentemente è stato proposto un nuovo sistema, chiamato IPSS (International Prognostic Scoring System), che assegna ad ogni singolo paziente un "punteggio" (score) risultante dalla somma di tre fattori: la percentuale di blasti midollari, l'esito dell'analisi citogenetica e il grado di citopenia del sangue periferico (*Tabella 1*).

Lo score identifica quattro categorie di rischio:

- **Rischio basso** (score 0).
- **Rischio intermedio-1** (score 0,5-1).
- **Rischio intermedio-2** (score 1,5-2).
- **Rischio elevato** (score 2,5 o maggiore).

I pazienti a basso rischio hanno una sopravvivenza prolungata, con pochi problemi legati alla malattia e minima tendenza all'evoluzione in leucemia acuta. Per contro, la maggior parte dei pazienti a rischio elevato ha una rapida evoluzione leucemica e una sopravvivenza di circa 6 mesi in assenza di terapia.

È importante ricordare che la valutazione prognostica si basa su dati statistici; essi sono ricavati dall'esame di un gran numero di pazienti ma perdono parte della loro importanza per il singolo. Ogni

Parametro	SCORE				
	0	0,5	1	1,5	2
<b>Blasti midollari (%)</b>	< 5%	5-10%		11-20%	21-30%
<b>Citogenetica*</b>	Favorevole	Intermedia	Sfavorevole		
<b>Citopenia periferica**</b> (numero delle linee coinvolte)	0 o 1	2 o 3			
* La citogenetica è così definita: <b>Favorevole:</b> citogenetica normale, oppure una sola delle seguenti alterazioni: delezione del 5q o del 20q, monosomia Y. <b>Sfavorevole:</b> più di 3 anomalie citogenetiche oppure delezione del 7q o monosomia 7. <b>Intermedia:</b> tutte le altre anomalie.			** La citopenia periferica è così definita: Per la linea eritroide (globuli rossi): <b>Emoglobina &lt; 10 gr/dl</b> Per la linea granulocitica: <b>Granulociti &lt; 1500/µl</b> Per la linea piastrinica: <b>Piastrine &lt; 100.000/µl</b>		

Tabella 1  
Valutazione prognostica delle sindromi mielodisplastiche.

individuo reagisce alla malattia e alle cure in modo differente, per cui la prognosi deve essere valutata caso per caso, tenendo conto di numerosi altri parametri.

Inoltre, pur essendo il più usato, il sistema IPSS non è adatto per la valutazione prognostica di alcuni tipi di mielodisplasia, come la LMMC, la forma secondaria a terapia e quella con midollo povero.

Tutto questo ribadisce un concetto già enunciato: le sindromi mielodisplastiche sono un gruppo eterogeneo di malattie, con alcuni caratteri comuni ma con gravità e modalità di progressione estremamente variabili, la cui prognosi è definita grossolanamente dagli attuali sistemi di valutazione.

### Quali sono i trattamenti disponibili?

La guarigione di una broncopolmonite presuppone la completa eliminazione dell'agente infettivo tramite una terapia antibiotica ade-

guata. Allo stesso modo, la guarigione di una sindrome mielodisplastica richiede l'eliminazione del clone patologico. L'unica terapia attualmente in grado di ottenere tale risultato è quella usata per le leucemie acute: chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto di midollo.



Come vedremo, questi trattamenti aggressivi sono molto dannosi anche per le cellule sane e comportano un rischio di mortalità non trascurabile, specialmente per i pazienti più anziani.

Per semplicità, trattando della terapia è opportuno distinguere due sole categorie di pazienti: quelli a **basso rischio** (basso e intermedio-1 del sistema IPSS) e quelli a **rischio elevato** (intermedio-2 ed elevato del sistema IPSS).

I primi, anche senza alcuna terapia, hanno un'aspettativa di vita così lunga da non giustificare un trattamento aggressivo.

Nei secondi, la malattia ha una storia naturale sovrapponibile a quella di una leucemia acuta, tale da imporre un trattamento aggressivo ogni qualvolta l'età e le condizioni generali del paziente lo permettono.

Prima di entrare nel merito delle varie modalità di trattamento, è necessario illustrare la **terapia di supporto**: essa ne è il denominatore comune ed ha lo scopo di correggere temporaneamente le manifestazioni della malattia, migliorando la qualità di vita del paziente. Per l'anemia si usa molto la **trasfusione di globuli rossi** ottenuti da donatore volontario; in questo modo si ottiene un rapido ma temporaneo miglioramento dei sintomi. Se ripetute con eccessiva frequenza, le trasfusioni di globuli rossi determinano un pericoloso accumulo di ferro nell'organismo; pertanto il loro uso prolungato dovrebbe essere limitato ai pazienti che non rispondono ad altri tipi di trattamento. La **trasfusione di piastrine**, anch'esse ottenute da donatore volontario, è di solito limitata ai malati con

grave piastrinopenia o con emorragia in corso; considerata la breve vita di queste cellule la loro efficacia è soltanto temporanea.

L'**Eritropoietina**, disponibile da molti anni sotto forma di farmaco, stimola la produzione di globuli rossi e in alcuni pazienti con mielodisplasia può rivelarsi utile per correggere anche solo parzialmente l'anemia, riducendo la necessità di trasfusioni.

La comparsa di febbre è il primo segno di un'infezione e richiede un pronto trattamento con farmaci **antibiotici**. Talvolta, insieme agli antibiotici viene somministrato il **G-CSF** ("Granulocyte-Colony Stimulating Factor" o "fattore stimolante le colonie granulocitarie"): è un'altra citochina disponibile in forma farmacologica, capace di incrementare la produzione di granulociti negli individui sani, ma assai meno attiva nei pazienti con mielodisplasia. Il **G-CSF** è usato soprattutto dopo un trattamento chemioterapico ad alte dosi, per favorire la produzione di nuovi granulociti ad opera dei normali precursori midollari residui.


Per i pazienti che necessitano di numerose trasfusioni, si deve ricorrere al trattamento con **Desferoxamina**, una sostanza che facilita l'eliminazione del ferro in eccesso attraverso le urine.

In molti pazienti a basso rischio la terapia di supporto è stata a lungo l'unica forma di trattamento e in alcuni casi, specialmente anziani in cattive condizioni generali, lo è tuttora. Negli ultimi anni sono emerse numerose altre strategie terapeutiche, alcune ancora sperimentali.

### **Terapia per pazienti a basso rischio**


#### **Terapia immunosoppressiva**

Prevede l'uso di farmaci che inibiscono la funzione del sistema immunitario. Come si è visto (*Fig. 4*), una reazione autoimmune contribuisce alla citopenia nelle forme di mielodi-



splasia a basso rischio ed assume un ruolo prevalente in quelle con midollo povero. Due farmaci immunosoppressori, la **Globulina antilinfocitaria** e la **Ciclosporina**, usati da tempo e con successo nella terapia dell'anemia aplastica, sono efficaci anche in buona parte di questi pazienti, specialmente se trattati precocemente; peraltro, la loro attività è soltanto marginale in quelli a rischio elevato. La Globulina antilinfocitaria è somministrata per 4 giorni consecutivi e l'effetto terapeutico si manifesta dopo 2-3 mesi con un incremento variabile di globuli rossi, granulociti e piastrine della durata media di tre anni. Anche la Ciclosporina, somministrata giornalmente per periodi prolungati, fornisce risultati favorevoli nel 40% circa dei pazienti a basso rischio, soprattutto in quelli con midollo povero.

#### Farmaci anticitochine



Questo approccio terapeutico è finalizzato ad inibire l'azione delle citochine, in particolare del  $TNF-\alpha$ , prodotto dai linfociti T e dalle cellule stromali (Fig. 4). L'**Amifostina** ha due azioni favorevoli: blocca la produzione di citochine e inibisce il loro effetto apoptotico sulle cellule midollari, migliorando la citopenia del sangue periferico circa nel 40% dei pazienti a basso rischio. La **Talidomide** ha azioni molteplici sul midollo di pazienti con mielodisplasia: oltre a ridurre la produzione di  $TNF-\alpha$ , inibisce la formazione di nuovi vasi sanguigni mediata dal VEGF (Fig. 4). La Talidomide ha un'efficacia almeno pari a quella dell'Amifostina. La **Pentossifillina** è una sostanza che interferisce con la trasmissione all'interno della cellula del segnale generato dal legame fra il  $TNF-\alpha$  e il suo recettore. La terapia combinata con Amifostina, Pentossifillina e un antibiotico che prolunga la per-

manenza in circolo di quest'ultima (Ciprofloxacina) è in grado di migliorare la citopenia circa nel 50% dei pazienti.

### **Farmaci induttori della differenziazione**

Poiché una delle anomalie fondamentali delle sindromi mielodisplastiche è la difettosa maturazione dei precursori midollari, alcuni farmaci, noti come induttori della differenziazione, sono talvolta usati nella terapia delle forme a basso rischio. L'**Acido 13 cis-retinoico**, l'**Acido trans-retinoico** e la **Vitamina D<sub>3</sub>** hanno fornito risultati significativi in un numero limitato di pazienti.

### **Fattori di crescita**

Sono alcune citochine, disponibili in forma farmacologica, che agiscono stimolando la proliferazione e differenziazione dei precursori eritroidi (Eritropoietina), granulocitari (G-CSF) o granulomonocitari (GM-CSF). Si è già accennato al loro uso nella terapia di supporto, ma nei pazienti a basso rischio possono avere un ruolo terapeutico autonomo, specialmente se usati in combinazione. Essi agiscono inducendo la proliferazione e differenziazione dei normali precursori midollari residui e, forse, anche di quelli patologici. La terapia combinata con Eritropoietina e G-CSF produce un aumento soddisfacente dell'emoglobina e dei granulociti nel 20% dei pazienti; in un altro 20% si ha il solo incremento dell'emoglobina. I risultati migliori si ottengono nei pazienti con ARSA.

### **Farmaci inibitori della metilazione**

L'inattivazione tramite metilazione di alcuni geni, tra cui *p15*, è uno dei fenomeni che si accompagna all'evoluzione leucemica delle sindromi mielodisplastiche (Fig. 4). La **Decita-**

**bina**, farmaco che inibisce la metilazione del DNA, ha recentemente mostrato un elevato grado di risposte positive (oltre 60%), specialmente nei pazienti che avevano una quota minore di blasti midollari. La Decitabina può anche riattivare un gene inattivo, inducendone la demetilazione. Dai risultati preliminari emerge che il farmaco sembra capace di prolungare sensibilmente la sopravvivenza dei pazienti, probabilmente ritardando l'evoluzione leucemica della malattia.

### **Farmaci inibitori della proliferazione**

Come si è visto, il fenomeno spesso prevalente nella LMMC è l'eccessiva produzione di granulociti e monociti. In tal caso i farmaci più attivi sono i chemioterapici (**Idrossiurea** ed **Etoposide** a basse dosi) in quanto inibiscono la proliferazione dei precursori.



I trattamenti elencati finora non sono in grado di eradicare la malattia ma, in genere, permettono di ottenere incrementi sensibili del numero di cellule mature del sangue periferico; i risultati, conseguiti ad un costo più che accettabile in termini di tossicità, sono una miglior qualità di vita e una diminuita mortalità da infezioni od emorragie.

### **Terapia per pazienti a rischio elevato**

#### **Chemioterapia intensiva**


Ogni volta che l'età e le condizioni generali lo permettono, i pazienti con rischio elevato e quelli con leucemia acuta secondaria a mielodisplasia sono candidati ad un trattamento intensivo, con lo scopo di ottenere uno stato di **remissione**

della malattia. La remissione si accompagna all'apparente scomparsa del clone displastico e/o dei blasti leucemici e alla ripresa della normale attività midollare, caratterizzata dal recupero di un numero adeguato di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine nel sangue periferico. In questa prima fase, detta **terapia di induzione**, si utilizzano farmaci chemioterapici a dosi elevate. Tutti i chemioterapici inibiscono il complicato processo della proliferazione cellulare, ma ciascuno agisce in una fase diversa e con modalità diverse. Proprio per contrastare più efficacemente la proliferazione patologica dei blasti, i protocolli di induzione sono costituiti da una combinazione di tali farmaci; la **Citarabina**, la **Fludarabina**, la **Daunorubicina**, l'**Idarubicina**, l'**Etoposide** e il **Topotecan** sono quelli di uso più comune.

La Citarabina e la Fludarabina inibiscono alcuni enzimi indispensabili alla sintesi del DNA e quindi alla proliferazione cellulare. La Daunorubicina e l'Idarubicina si legano stabilmente al DNA, impedendo la sua duplicazione nel corso del processo proliferativo. L'Etoposide e il Topotecan impediscono la funzione di particolari enzimi, le topoisomerasi, coinvolte nei processi di replicazione, trascrizione e riparazione del DNA.


Il protocollo più comune contempla l'uso combinato di Citarabina e Idarubicina; altre associazioni possibili sono costituite da Citarabina e Topotecan oppure Fludarabina ed Idarubicina.

La somministrazione dei chemioterapici avviene attraverso il catetere venoso centrale, un tubicino di plastica morbida e flessibile che è inserito in una vena del collo, previa anestesia locale. Attraverso il catetere vengono somministrati anche tutti gli altri medicinali necessari; esso è munito di una



chiusura a vite per cui, se non è usato, può essere lasciato in sede fino a quando ce ne sarà nuovamente bisogno, evitando gli inconvenienti delle numerose punture alle vene del braccio.

La durata effettiva della chemioterapia è di sette giorni ma esige un ricovero medio di tre settimane; essa infatti causa una profonda inibizione dell'attività midollare che espone il paziente a rischio di infezioni nel periodo che precede la ripresa dell'emopoiesi normale. Sia per il danno temporaneo all'intestino provocato dalla chemioterapia, sia per la nausea e la perdita di appetito, il paziente non sempre riesce ad alimentarsi correttamente. In tal caso è necessario ricorrere alla cosiddetta **nutrizione parenterale totale**: essa assicura un adeguato apporto di liquidi e sostanze nutritive attraverso il catetere venoso centrale.



Circa il 60% dei pazienti con mielodisplasia o leucemia acuta secondaria ottiene una remissione con la terapia di induzione. In caso di mancata risposta, è possibile ottenere una remissione della malattia con una **terapia di salvataggio**, che prevede l'utilizzo di combinazioni di farmaci diversi da quelli del protocollo originale.

Alla terapia di induzione segue la cosiddetta **terapia post-remissionale**, il cui intento è eliminare anche la quota residua di cellule patologiche. Infatti, nel midollo è ancora presente un numero ridottissimo di queste cellule (**malattia residua minima**), non rilevabile con il semplice esame del mielogramma. Con la sola terapia di induzione la malattia ricade quasi invariabilmente entro un anno; lo stato di remissione è quindi transitorio e deve essere considerato il punto di partenza per una terapia post-remissionale eradicante qual è il trapianto di midollo.

Nel caso in cui il programma terapeutico preveda il trapianto autologo, la terapia di induzione è spesso seguita da una **terapia di consolidamento**; anche per questo trattamento esistono diversi protocolli: il farmaco che li accomuna tutti è la **Citarabina**, da sola o variamente combinata con altri chemioterapici. Il protocollo più in uso prevede due o tre cicli di terapia con Citarabina a dosi elevate, uno ogni 28 giorni; il farmaco viene somministrato a giorni alterni durante la prima settimana di ogni ciclo.

### **Trapianto di midollo**

Esistono due modi per eseguire un trapianto:

1. Prelevare il sangue midollare del donatore dalle ossa del bacino e infonderlo al ricevente.
2. Stimolare il midollo del donatore a rilasciare nel sangue periferico le cellule staminali, raccoglierle con una particolare procedura chiamata citoaferesi e infonderle al ricevente.

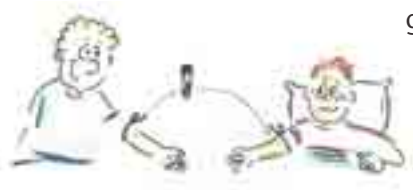
Il trapianto di cellule staminali da sangue periferico è una procedura relativamente recente e non sempre praticabile in alternativa al classico trapianto di midollo. Poiché le due procedure differiscono solo per le modalità di raccolta, quando in questo opuscolo si tratterà di trapianto di midollo, si farà riferimento indifferentemente all'una o all'altra. In entrambi i casi le cellule responsabili dell'effetto terapeutico sono le **cellule staminali** pluripotenti del donatore.

Quando donatore e ricevente sono due persone diverse, la raccolta e l'infusione si susseguono in breve tempo ed insieme costituiscono un allotrapianto.

Nell'autotrapianto, invece, raccolta e reinfusione riguardano un'unica persona malata e vengono effettuati in due momenti diversi della malattia.

L'**allogtrapianto** (o trapianto allogenico) ha la funzione di sostituire il midollo malato con quello di un donatore sano. Per evitare il rigetto, il midollo del donatore e quello del ricevente devono essere identici per un gruppo di antigeni, detti antigeni HLA. La compatibilità per gli antigeni HLA tra fratelli si realizza con una probabilità del 25%, ma è un'evenienza assai rara fra altri parenti e fra persone non apparentate. Quando manca un fratello HLA identico, si ricerca un donatore non apparentato in un apposito registro internazionale; oggi, con oltre sei milioni di iscritti, il registro offre buone possibilità di trovare un donatore HLA compatibile.

L'allogtrapianto è preceduto da una pesante chemioterapia, associata o meno a radioterapia: essa ha lo scopo di distruggere le cellule patologiche ed annientare le difese immunitarie del paziente, preparandolo a ricevere, senza ri-



gettarlo, il midollo del donatore. Quest'ultimo è iniettato con una siringa in una vena del ricevente; da qui, le cellule staminali del donatore andranno a ripopolare gli spazi midollari, appena "svuotati" dalla terapia.

L'allogtrapianto è purtroppo gravato da un non trascurabile rischio di mortalità per le complicanze legate alla procedura (infezioni, GVHD acuta) e tale rischio aumenta con l'età del paziente. Per questo motivo, la maggior parte dei Centri che eseguono l'allogtrapianto, prende in considerazione questa possibilità terapeutica per pazienti fino a 60 anni se c'è un fratello compatibile e fino a 50-55 anni se bisogna cercare un donatore non apparentato.

L'**autotrapianto** ha la funzione generale di permettere l'uso di chemio/radioterapia ad alte dosi, molto aggressiva

verso le cellule neoplastiche ma, purtroppo, anche verso il midollo normale. Terapie così pesanti causano un'insufficienza midollare irreversibile e non potrebbero essere praticate senza un successivo autotrapianto.



Poiché midollo e sangue periferico di pazienti con mielodisplasia o leucemia acuta secondaria in remissione contengono cellule staminali normali, queste possono essere prelevate, purificate ed opportunamente conservate in congelatore fino al momento dell'uso. Dopo un'intensa chemioterapia, volta a distruggere il maggior numero possibile di cellule malate, le cellule staminali normali sono scongelate e reinfuse al paziente.

In assenza di controindicazioni, come ad esempio la concomitanza di malattie cardiache o renali preesistenti, l'autotrapianto può essere eseguito fino all'età di 70 anni con un minimo rischio di mortalità legato alla procedura. Le fasi salienti dell'autotrapianto possono essere schematizzate come segue:

1. Iniziale chemioterapia di induzione per ridurre il numero delle cellule leucemiche.
2. Raccolta, durante la fase di remissione completa, delle cellule staminali rilasciate dal midollo nel sangue periferico dopo stimolazione con G-CSF.
3. Eliminazione di eventuali cellule leucemiche contaminanti e conservazione in congelatore fino al giorno del trapianto.
4. Somministrazione di radio/chemioterapia ad alte dosi, seguita dalla reinfusione delle cellule staminali.

5. Fase di insufficienza midollare transitoria, della durata di due o tre settimane, in cui il rischio di infezioni è elevato.

6. Attecchimento delle cellule staminali trapiantate e conseguente ripresa di un'attività midollare normale.

I pazienti in buone condizioni generali, di età inferiore ai 60 anni e con un fratello compatibile sono candidati all'allograpianto; esso viene eseguito precocemente durante la fase di remissione, quando la malattia residua minima è ancora molto contenuta.

Coloro che non possono fruire del trapianto da fratello ed hanno una prognosi particolarmente cattiva (ad esempio delezione o monosomia del cromosoma 7) sono comunque candidati all'allograpianto. In tal caso viene avviata la ricerca di un donatore non apparentato attraverso gli appositi registri internazionali. Qualora non si trovassero donatori volontari compatibili, è possibile effettuare il cosiddetto trapianto aploidentico: in questo caso il donatore è un familiare che possiede antigeni HLA solo per metà identici a quelli del paziente. Proprio a causa dell'incompatibilità fra donatore e ricevente, il trapianto aploidentico si accompagna ad una mortalità più elevata, per cui il limite di età è generalmente abbassato a 50 anni; tuttavia, in questi pazienti è pur sempre in grado di fornire risultati migliori di qualsiasi altra terapia.

I pazienti a rischio elevato che non presentano alterazioni genetiche particolarmente sfavorevoli, hanno meno di 70 anni e sono in buone condizioni generali possono invece giovarsi dell'autotrapianto. In tal caso, la raccolta delle cellule staminali autologhe avviene dopo due o tre cicli di terapia di consolidamento, tesi a ridurre al minimo la possibile contaminazione da parte di cellule appartenenti al clone displastico.

Chiunque sia interessato, potrà trovare maggiori informazioni relative ad allotrapianto ed autotrapianto in un apposito opuscolo di questa collana, completamente dedicato a tali argomenti.

### **Chemioterapia a basse dosi**

La **Citarabina** è stata a lungo usata, a dosaggi almeno dieci volte inferiori a quelli della chemioterapia intensiva, nella convinzione che agisse favorendo la differenziazione dei blasti displastici. Più recentemente si è avuta la dimostrazione che anche basse dosi di Citarabina inibiscono la proliferazione dei blasti, con un meccanismo identico a quello delle alte dosi. Con questo trattamento si ottengono remissioni complete di breve durata nel 10-15% dei casi; vi è però un aumento della mortalità per l'aggravamento della citopenia e la maggior incidenza di infezioni, per cui oggi è quasi completamente abbandonato.

Il **Melfalan** è un farmaco alchilante particolarmente attivo in una malattia ematologica chiamata mieloma multiplo. Bassi dosaggi di Melfalan sono stati utilizzati recentemente nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche a rischio elevato. A differenza della Citarabina, esso non provoca un significativo aggravamento della citopenia e sembra in grado di migliorare la sopravvivenza circa nel 40% dei pazienti, specialmente in quelli con midollo povero.

L'**Etoposide** a basse dosi è spesso usata nella terapia della LMMC.

Due farmaci che inibiscono la metilazione del DNA, la **5-Azacitidina** e la **Decitabina**, si sono dimostrati capaci di ritardare significativamente l'evoluzione leucemica nel 50-60% delle sindromi mielodisplastiche a rischio elevato. Entram-

bi questi farmaci sono dotati, al pari della Citarabina, di attività antiproliferativa che si manifesta solo ai dosaggi più alti; in queste condizioni il loro uso è però limitato a causa dell'elevata tossicità. Studi recenti hanno evidenziato buoni risultati con dosaggi di Decitabina pari a un decimo di quelli iniziali: in tali condizioni la tossicità è praticamente azzerata e l'unica attività del farmaco è quella di inibire la metilazione.

### **Considerazioni riassuntive sulla terapia**

La varietà degli approcci terapeutici sottolinea l'eterogeneità delle malattie riunite sotto il nome di sindromi mielodisplastiche. A parte il trapianto, le terapie disponibili non sono in grado di guarire la malattia e generalmente non modificano la sua storia naturale. L'unica eccezione è costituita dalla Decitabina, che può dare remissioni prolungate, tali da far prevedere un effetto positivo sulla sopravvivenza dei malati.

Considerata l'età media di insorgenza della malattia, circa il 30% dei pazienti è candidabile al trapianto; siccome esso non è indicato per le forme a basso rischio o per malattie preesistenti, soltanto la metà (15%) dispone effettivamente di questa modalità terapeutica. Inoltre, il trapianto allogenico è gravato da una mortalità piuttosto elevata legata alla procedura e quello autologo da una percentuale consistente di ricadute; pertanto la guarigione definitiva è possibile per non più del 10% dei pazienti con sindrome mielodisplastica.

Per le forme a basso rischio sono disponibili svariate terapie che migliorano la citopenia del sangue periferico; ciò comporta una minor necessità di trasfusioni e l'abbattimento del rischio infettivo, cui si accompagna il recupero di una qualità di vita soddisfacente.

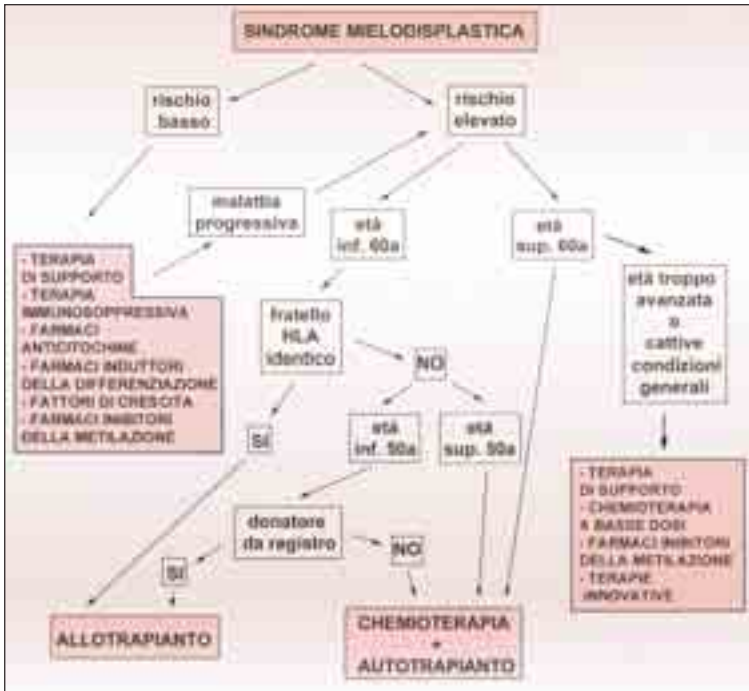


Fig. 5  
 Schema riassuntivo delle scelte terapeutiche disponibili per i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica.

Attualmente non è possibile prevedere con certezza se la malattia di un paziente a basso rischio risponderà in maniera soddisfacente ad uno dei trattamenti disponibili; il fatto che talvolta si debba procedere per tentativi non deve quindi destare meraviglia. In futuro dovrebbero essere approntati semplici esami di laboratorio, capaci di orientare la scelta della terapia migliore per ogni singolo paziente.

Per le forme a rischio elevato non candidate al trapianto, la chemioterapia a basse dosi e soprattutto gli inibitori della metilazione (Decitabina e 5-Azacitina) sono talvolta in grado di fornire remissioni prolungate. Come si vedrà più avanti, stanno emergen-

do nuove categorie di farmaci e nuove modalità di trapianto che, sebbene ancora sperimentali, sono molto promettenti. I risultati preliminari consentono di prevedere la disponibilità di terapie almeno altrettanto efficaci del trapianto, ma accompagnate da una tossicità minore e quindi applicabili per tutte le età.

Le forme a basso rischio possono naturalmente evolvere in forme a rischio elevato o in leucemia acuta secondaria. Tale evoluzione deve essere prontamente riconosciuta nel corso dei controlli periodici e richiede un adeguamento della strategia terapeutica.

La *Figura 5* riassume schematicamente le possibilità terapeutiche descritte.

### Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

• **Terapia immunosoppressiva.** La profonda inibizione del sistema immunitario provocata dalla Globulina antilinfocitaria è responsabile di un'elevata **suscettibilità alle infezioni**, per cui il trattamento esige una stretta sorveglianza e un breve periodo di ricovero in un reparto specializzato. La somministrazione del farmaco attraverso un catetere venoso centrale avviene in 4-5 giorni. In questo arco di tempo possono comparire **febbre** elevata ed **arrossamento cutaneo**; la contemporanea somministrazione di Cortisone ed anti-istaminici riduce l'entità degli effetti indesiderati. Un altro raro ma importante effetto è l'**anafilassi**, reazione allergica potenzialmente mortale. Proprio per svelare un'eventuale allergia, viene sempre effettuato un test preliminare con piccolissime dosi del farmaco. La terapia con Ciclosporina è invece effettuata a domicilio e si prolunga per mesi od anni. Anche in questo caso vi è una moderata predisposizione alle infezioni, che andranno prontamente curate con antibio-



tici alla comparsa dei primi sintomi. La Ciclosporina può causare **danni renali** ed **innalzamento della pressione sanguigna**, entrambi questi effetti sono reversibili e facilmente dominati da un'adeguata terapia.

- **Farmaci anticitochine.** Il principale effetto indesiderato dell'Amifostina è un temporaneo **abbassamento della pressione sanguigna**, di solito controllabile con opportuni accorgimenti. La Talidomide può causare **sonnolenza, costipazione e perdita di peso**. Più raramente si possono avere seri **danni a carico dei nervi**, denunciati precocemente dalla comparsa di formicolii alle mani e ai piedi.

- **Chemioterapia a basse dosi.** Soltanto occasionalmente può provocare effetti collaterali importanti.

- **Chemioterapia intensiva.** I farmaci chemioterapici colpiscono, oltre a quelle leucemiche, tutte le cellule che si moltiplicano rapidamente; insieme alle cellule emopoietiche residue, sono colpite anche quelle della cute, della "radice" dei peli, delle mucose, dei testicoli e delle ovaie. Gli effetti della chemioterapia sulla funzione del midollo emopoietico sono già stati descritti, perciò ora esamineremo brevemente quelli relativi ad altri organi. I danni alle mucose della **bocca** si manifestano con arrossamento e gonfiore delle gengive, ulcerazioni dolorose della lingua, difficoltà a deglutire, secchezza o, più raramente, eccessiva salivazione. È importante effettuare un'accurata igiene orale, bere molto ed evitare cibi o bevande irritanti. Il dolore delle ulcerazioni può essere alleviato con l'uso di anestetici locali; eventuali infezioni da candida o da altri funghi dovranno essere curate con farmaci antimicotici. Molti chemioterapici inducono **nausea e vomito**, sia come risposta all'effetto tossico sull'intestino, sia per l'azione diretta sui centri nervosi cerebrali che provocano tali manifestazioni. La somministrazione di farmaci an-

tiemeticici è in grado di prevenire o contrastare efficacemente questi effetti indesiderati. Alcuni farmaci possono provocare **diarrea** ed altri **costipazione**. Nel primo caso, oltre a bere molto per compensare la perdita di liquidi, è importante curare l'igiene intima e delle mani per prevenire l'insorgenza di infezioni. Il disturbo dovrà comunque essere riferito al personale del reparto che provvederà ad attuare le misure terapeutiche necessarie. La **caduta dei capelli** si accompagna spesso alla perdita degli altri peli corporei. Essa comincia circa 10 giorni dopo l'inizio della terapia ed è sempre seguita dalla ricrescita al termine del trattamento. Gli effetti della chemioterapia sulla cute si manifestano con il suo sfaldamento; anche le unghie diventano fragili e sottili; a volte può avvenire la perdita indolore di quelle dei piedi. L'assottigliamento cutaneo comporta una maggior perdita di acqua per traspirazione ed è uno dei motivi per cui il paziente in trattamento chemioterapico è invitato a bere almeno due litri di liquidi al giorno. Perdita dell'appetito, alterazioni del gusto, diminuzione della sensibilità alle mani e ai piedi, colorazione scura della pelle, disturbi oculari, cefalea, insonnia, febbre, dolori muscolari, reazioni allergiche ed alterazioni temporanee della funzione dei reni e del fegato sono altri possibili effetti collaterali della chemioterapia, tutti reversibili con la sospensione della stessa. Nonostante questa lista scoraggiante, un'adeguata prevenzione della nausea e del vomito è sufficiente per evitare seri disturbi alla maggior parte dei pazienti; quando compaiono altri effetti collaterali, sono generalmente di breve durata e trattabili con una terapia sintomatica.

Un cenno a parte meritano infine i possibili effetti indesiderati a lungo termine della chemioterapia. La Daunorubicina e l'Idarubicina sono causa di **tossicità cardiaca** permanente, dipendente dalla dose complessiva somministrata; il loro uso è limitato o con-

troindicato in pazienti con insufficienza cardiaca preesistente. La Citarabina può raramente causare **alterazioni della funzione polmonare**.

La chemioterapia inibisce, quasi sempre irreversibilmente, la produzione di spermatozoi nei maschi e di cellule uovo nella femmina. È importante sottolineare che le funzioni sessuali non vengono assolutamente compromesse: sterilità non significa né impotenza né frigidity. L'**infertilità** è più comune nei maschi; per questo motivo, se desiderano avere un figlio, vengono incoraggiati a considerare la possibilità di conservare lo sperma in una banca del seme, prima dell'inizio di qualsiasi terapia. Le femmine sottoposte a chemioterapia presentano un arresto dei cicli mestruali; mentre gran parte delle pazienti con meno di 25 anni può tornare ad avere cicli spontanei dopo due o più anni dalla fine della terapia, quelle di età superiore vanno spesso incontro a menopausa precoce. Una terapia ormonale sostitutiva potrà evitare i sintomi della menopausa. Per le pazienti che lo desiderano, è possibile la conservazione di ovuli fecondati o non, prelevati prima dell'inizio di qualsiasi terapia. Al termine della terapia, prima di intraprendere una gravidanza è in ogni caso opportuno un colloquio con il medico curante, perché potrebbe essere controindicata per ragioni di salute.

### **Quali sono le complicazioni più comuni?**

Le **infezioni** sono una possibile causa di mortalità sia delle sindromi mielodisplastiche, sia delle leucemie acute secondarie. La chemioterapia intensiva o il trapianto di midollo abbattano ulteriormente le scarse difese di questi pazienti; in tali circostanze le infezioni assumono un decorso particolarmente aggressivo e di solito sono causate da germi o funghi banali, innocui per un indivi-

duo sano. Alla comparsa della febbre, sono inviati al laboratorio dei campioni di materiale infetto per coltivare l'agente responsabile e saggiarne la sensibilità agli antibiotici. Purtroppo la sede di infezione non è sempre facilmente individuabile; inoltre, le suddette indagini richiedono alcuni giorni per fornire una risposta. Per tali ragioni è iniziata prontamente una terapia con antibiotici a largo spettro d'azione, nell'intento di colpire i microrganismi più frequentemente in causa e in attesa dei risultati del laboratorio. Talvolta questa terapia empirica non è comunque capace di contrastare la rapida evoluzione dell'infezione, soprattutto per la presenza in ambito ospedaliero di ceppi batterici resistenti agli antibiotici di uso comune.

Seppur raramente, anche le **emorragie** possono essere causa di morte: la localizzazione cerebrale è particolarmente pericolosa. Un evento emorragico può verificarsi anche se il paziente è correttamente trasfuso con piastrine da donatore volontario. Una delle possibili cause è la refrattarietà alle trasfusioni, dovuta al fatto che il sistema immunitario del paziente riconosce l'estraneità delle piastrine trasfuse e le distrugge.

### **Che tipo di vita si può condurre con queste malattie?**

La diagnosi di sindrome mielodisplastica provoca una profonda risposta emozionale del paziente, della famiglia e degli amici. Rifiuto della malattia, paura, depressione, rabbia e demotivazione sono le prime reazioni normali ed usuali.

Il voler conoscere quanto possibile di ogni aspetto della malattia e della terapia è un atteggiamento positivo che indica il passaggio dal disorientamento iniziale alla volontà di affrontare attivamente il problema piuttosto che subirlo.



In ogni caso, il preciso inquadramento del tipo di mielodisplasia e una corretta valutazione prognostica permettono di distinguere diverse categorie di pazienti; per quelli a basso rischio è indicato un trattamento poco aggressivo per cui, ad eccezione della terapia immunosoppressiva con Globulina antilinfocitaria, non è necessario il ricovero ospedaliero. A seconda del tipo di trattamento indicato e del grado di risposta, saranno invece necessari accessi più o meno frequenti al Day Hospital, sia per le terapie endovenose od eventuali trasfusioni, sia per i controlli periodici. Per i pazienti a rischio elevato più anziani e debilitati, la scelta terapeutica tende al contenimento della malattia e al controllo dei sintomi con terapie poco aggressive; essi possono essere trattati in Day Hospital o a domicilio. Per tutti gli altri, la chemioterapia di induzione richiede il ricovero in un Centro specializzato. Non tutti gli ospedali dispongono di personale e strutture adeguate, pertanto alcuni pazienti devono recarsi in Province o Regioni diverse da quella di residenza.

È importante che fin dall'inizio si instauri un rapporto di reciproca fiducia e collaborazione con lo staff di medici del Centro e che il piano terapeutico sia oggetto di attenta valutazione comune, possibilmente allargata ai familiari.

Molti Centri si avvalgono di uno psicologo che, con la propria esperienza specifica, può aiutare il paziente ad affrontare le inevitabili ripercussioni della malattia sulla sfera psico-sociale ed emotiva. Gli effetti fisici della chemioterapia, la preoccupazione per il futuro andamento della malattia, l'ansia scaturita dall'insorgenza di ogni nuovo sintomo e il forzato abbandono del lavoro e delle relazioni sociali costituiscono i temi critici che affliggono il paziente. L'impatto della malattia sulla famiglia del malato è stato paragonato a quello di una pietra gettata in uno stagno. L'onda colpisce tutti i familiari, provocando inevitabili aggiustamenti della nor-

male attività quotidiana e un profondo coinvolgimento psico-emotivo, tale da richiedere anche per loro l'aiuto dello psicologo del Centro.

Dopo la dimissione sono di solito necessari altri brevi periodi di ricovero per la terapia di consolidamento; inoltre il paziente dovrà recarsi spesso al Day Hospital, sia per eventuali terapie di supporto sia per sorvegliare lo stato della malattia e gli effetti della chemioterapia.

Nel caso in cui il piano terapeutico preveda l'autotrapianto o l'allograpianto, si rende necessario un altro periodo di degenza nel Centro specializzato.



Il trapianto di midollo allogenico è una procedura terapeutica molto impegnativa. Nei primi tre mesi successivi al trapianto si concentrano il rischio di complicazioni gravi e gli effetti indesiderati più pesanti; questi ultimi sono dovuti sia alla terapia della malattia di base, sia alla terapia delle complicazioni. La durata del ricovero è di 30-40 giorni ma il paziente deve avere un domicilio nelle vicinanze del Centro trapianti, dove dovrà recarsi quotidianamente per la terapia e/o i controlli. Alcuni Centri dispongono di appartamenti da assegnare temporaneamente ai pazienti. In caso contrario e per qualsiasi altro tipo di difficoltà, le Associazioni di Volontariato che operano nel campo delle leucemie sono pronte ad aiutare il malato, tanto logisticamente quanto economicamente. Trascorsi 100 giorni dal trapianto il paziente può tornare a casa e dopo circa un anno sarà completamente ristabilito.

Rispetto all'allograpianto, l'autotrapianto è molto meno impegnativo per il paziente: infatti, più frequentemente negli Stati Uniti che in Europa, l'intera procedura viene eseguita in Day Hospital. Anche in questo caso il paziente deve soggiornare nelle vicinanze del Centro, dove deve recarsi quotidianamente per la terapia e/o i

controlli. Dopo 4-6 settimane può generalmente tornare a casa e, al massimo entro tre mesi dal trapianto, sarà completamente ristabilito.

Le complicazioni e gli effetti collaterali di entrambi i tipi di trapianto sono descritti nell'apposito opuscolo di questa collana, al quale si rimandano gli interessati.

Un cenno a parte meritano invece gli effetti tardivi, che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Fra questi, il più importante è la GVHD cronica, frequente complicazione dell'allogtrapianto; essa può essere causa di manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati. Altri effetti indesiderati tardivi sono legati alla tossicità della chemio/radioterapia sui polmoni, sul cuore o sul fegato. Questi effetti, non molto frequenti, producono un indebolimento funzionale dell'organo interessato, quasi sempre irreversibile.

La terapia delle mielodisplasie più gravi comporta sempre l'allontanamento del paziente dalle abituali attività per periodi più o meno prolungati. Quando è a casa egli dovrebbe comunque cercare di ristabilire gradualmente la normale routine. Nei periodi appena successivi alla dimissione si sentirà molto stanco a causa del lungo periodo di inattività. Una buona dieta, stabilita insieme al dietologo del Centro, permette di recuperare il peso perso nel periodo di terapia intensiva. Esercizi fisici moderati servono a ridurre la depressione e restituire energia e senso di benessere.

Anche la graduale ripresa del lavoro o l'inizio di uno nuovo, contribuiscono a restituire al paziente quella sensazione di completo controllo della propria vita che troppo spesso aveva perduto durante i mesi precedenti.



## Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

**FTI** (Farnesyl Transferase Inhibitors):

la proteina prodotta dal gene *ras* è un segnale di consenso importante per la proliferazione dei blasti displastici. Anche in assenza di mutazioni del gene, questa proteina è molto abbondante nella maggior parte delle sindromi mielodisplastiche; essa è attiva solo quando è legata alla membrana della cellula e il legame è reso possibile dall'intervento di un particolare enzima chiamato Farnesil Transferasi. Il composto definito dalla sigla R115777 inibisce selettivamente l'attività della Farnesil Transferasi e quindi della proteina prodotta da *ras*. In un piccolo studio preliminare, R115777 ha permesso di ottenere remissioni complete di alcune leucemie secondarie. Questo nuovo farmaco è quindi molto promettente ed attualmente è oggetto di uno studio controllato che coinvolge un maggior numero di pazienti.

**STI 571**: è un farmaco già in uso per la terapia di una particolare forma di leucemia, detta leucemia mieloide cronica. Esso è in grado di inibire l'attività del recettore per una citochina chiamata SCF (Stem Cell Factor) presente sulla membrana dei blasti in buona parte delle sindromi mielodisplastiche. Alcuni studi preliminari stanno valutando il suo impiego in questo gruppo di malattie.

**SU5416**: è una molecola che blocca l'attività del recettore per la citochina VEGF, implicata nella progressione della mielodisplasia in leucemia acuta. Inoltre, il farmaco è dotato di un'azione simile a STI 571 nei confronti del recettore per la citochina SCF; anch'esso ha fornito risultati preliminari incoraggianti.

**Recettore solubile per il TNF- $\alpha$** : è un nuovo farmaco prodotto con metodi di bioingegneria. Se somministrato per via endovenosa



si lega al TNF- $\alpha$ , impedendogli di raggiungere il proprio recettore cellulare, situato sulla membrana esterna dei precursori emopoietici displastici. In questo modo vengono bloccati gli effetti negativi del TNF- $\alpha$ : apoptosi dei precursori più maturi e proliferazione dei blasti.

**Arsenico triossido:** questo composto, attivo in un particolare tipo di leucemia acuta, è un induttore della differenziazione. Molecole derivate dal triossido di arsenico si sono rivelate efficaci in uno spettro di malattie più ampio, comprendente le mielodisplasie.

**Inibitori delle Iston-deacetilasi:** sono una serie di farmaci, il cui capostipite è la Tricostatina, molto promettenti per la terapia di numerose malattie ematologiche, comprese le sindromi mielodisplastiche e le leucemie acute. Tali farmaci impediscono il legame fra il DNA e gli istoni, proteine che partecipano al controllo dell'attività dei geni. Come gli inibitori della metilazione, essi possono riattivare geni patologicamente repressi, fondamentali per lo svolgimento dei normali processi proliferativi e differenziativi.

**CMA-676:** è un nuovo farmaco costituito da un potente veleno, l'Ozogamicina, legato ad un anticorpo diretto contro l'antigene CD33. I blasti delle mielodisplasie e delle leucemie acute secondarie hanno sempre sulla loro membrana un recettore, chiamato CD33, la cui funzione è ancora poco nota. Dopo la somministrazione endovenosa, l'anticorpo si combina con il CD33 dei blasti e viene trasportato al loro interno insieme all'Ozogamicina. Solo a questo punto il legame fra l'anticorpo e il veleno viene distrutto e quest'ultimo può legarsi al DNA, provocando la morte cellulare. L'anticorpo funge quindi da veicolo per trasportare selettivamente l'Ozogamicina all'interno delle cellule malate. Questa terapia ha fornito risultati lusinghieri, permettendo di ottenere, con tossicità minore, un numero di remissioni paragonabile a quello della che-

mioterapia intensiva. È ancora presto per valutare se questi risultati si manterranno nel tempo.

Molto ci si attende anche dall'uso combinato di due o più di questi nuovi farmaci; sarà così possibile intervenire in diverse fasi del complicato processo patologico che sostiene la mielodisplasia e la sua eventuale trasformazione leucemica.

Quelli citati sono soltanto alcuni esempi, utili a comprendere quanto sia attiva la ricerca in questo nuovo campo della terapia molecolare: molti altri farmaci sono attualmente allo studio, nell'intento di trovare le armi adatte a colpire selettivamente le cellule bersaglio e risparmiare quelle sane.

Anche nel campo del trapianto di midollo stanno emergendo strategie nuove.

Grazie alla completa identità genetica fra donatore e ricevente, i pazienti che ricevono il midollo da un gemello identico non sviluppano mai la malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite o GVHD (Graft Versus Host Disease); essi però ricadono più frequentemente rispetto a quelli che lo ricevono da un gemello non identico o da un fratello. In quest'ultima situazione, le cellule trapiantate riconoscono antigeni "minori", diversi dagli antigeni HLA, presenti sia sulle cellule non emopoietiche dell'ospite sia sui blasti patologici residui. Il riconoscimento degli **antigeni minori** provoca la reazione del sistema immunitario contro le cellule che li espongono; se il fenomeno ha come bersaglio quelle non emopoietiche prende il nome di GVHD, se invece interessa quelle displastiche o leucemiche è definito GVL (Graft Versus Leukemia). La GVHD è la principale causa di mortalità da trapianto e perciò dovrebbe essere eliminata, mentre la GVL andrebbe mantenuta o potenziata per sfruttare il suo effetto anti leucemico. Sono attualmente in corso degli studi che mirano a separare l'attività GVL dalla GVHD tramite l'isolamento, la moltiplicazione e l'infusione di linfociti T del donatore

reattivi contro particolari antigeni minori del ricevente, presenti sulle cellule leucemiche ma assenti su quelle non emopoietiche del ricevente.

In considerazione del ruolo fondamentale della GVL nella cura definitiva della malattia, sono stati ideati nuovi protocolli, in cui l'intensità della radio/chemioterapia che precede immediatamente il trapianto allogenico è stata ridotta; essa ha il solo scopo di evitare il rigetto, favorendo la convivenza delle cellule emopoietiche e dei linfociti del donatore con le cellule midollari del ricevente. In seguito, queste ultime vengono progressivamente eliminate dai linfociti del donatore, mentre le sue cellule staminali si espandono e provvedono autonomamente all'emopoiesi. Se le cellule emopoietiche del ricevente prendono il sopravvento, è possibile ripristinare la convivenza mediante l'infusione di linfociti del donatore. Questa nuova strategia terapeutica, chiamata **minitrapianto**, ha il vantaggio di una minor tossicità e, in assenza di controindicazioni, può essere offerta anche a pazienti di 70 anni. Nonostante i primi risultati siano promettenti, il minitrapianto è ancora da considerarsi una terapia sperimentale poiché non è nota la sua efficacia a lungo termine. Esso è comunque gravato da un'elevata incidenza di GVHD acuta e cronica, evidenziando ancora una volta la necessità di procedure terapeutiche capaci di incrementare la GVL separatamente dalla GVHD.

## Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici delle sindromi mielodisplastiche. Nonostante ciò rimane certamente una serie di domande cui non abbiamo fornito una risposta, per le quali suggeriamo di rivolgersi sempre al medico curante. Molte ansie ed inutili preoccupazioni potrebbero, infatti, essere scatenate da una non corretta informazione, che porta ad affrontare queste malattie senza aver compreso bene in che cosa consistono e perché ci si comporta in un certo modo per il loro trattamento, magari basandosi solo su notizie prese “qua e là”, riportate da persone che hanno avuto un'esperienza che può apparire simile, ma in realtà è differente.



## Glossario

**Alchilanti:** sono farmaci che si inseriscono nel DNA e rendono instabile la sua struttura molecolare. Questo fenomeno causa la morte cellulare ed è sfruttato nella terapia di molte malattie neoplastiche.

**Antiemetici:** farmaci che prevengono e curano nausea e vomito.

**Antigeni:** si definiscono in questo modo tutte le sostanze capaci di evocare una risposta del sistema immunitario, con la conseguente produzione di anticorpi specifici. Gli antigeni sono generalmente delle proteine estranee al nostro organismo; virus, batteri e funghi sono costituiti da molte proteine e quindi da numerosi antigeni diversi.

**Antigeni HLA:** HLA è la sigla inglese (da "Human Leucocyte Antigens") che si riferisce ad un gruppo di antigeni molto importanti per l'esito di un trapianto.

Si tratta di una combinazione di sei coppie antigeniche (A, B, C, DR, DP e DQ), presenti su tutte le cellule e codificate da altrettanti geni trasmessi ereditariamente. Esistono molte varianti per ogni antigene HLA e il numero delle combinazioni possibili è talmente elevato da essere quasi unico per ciascun individuo.

Quando gli antigeni HLA sono identici nel donatore e nel ricevente (come accade sempre nei gemelli e in parte dei fratelli), il trapianto attecchisce molto più facilmente; inoltre, è più difficile che i tessuti del ricevente siano aggrediti dalle cellule del sistema immunitario del donatore, responsabili della GVHD. La determinazione degli antigeni HLA, e quindi della compatibilità fra donatore e ricevente, è indispensabile per procedere al trapianto.

**Antimicotici:** farmaci capaci di inibire la crescita di alcuni tipi di funghi (miceti) che causano infezioni nell'uomo, come la candida, l'aspergillo ed altri ancora.

**Cellule stromali:** costituiscono il microambiente in cui sono situate le cellule emopoietiche. Le cellule endoteliali rivestono i seni venosi, ampi spazi vascolari comunicanti fra loro e provvisti di numerose interruzioni delle pareti, così da permettere la circolazione delle cellule midollari dentro e fuori dai vasi. I fibroblasti producono un debole tessuto connettivo che forma la parete dei seni venosi; in esso sono situati anche i macrofagi, fagociti specializzati residenti nel midollo. Lo spazio fra i seni venosi è occupato dalle cellule emopoietiche e da cellule contenenti grasso (adipociti). I macrofagi si estendono negli spazi occupati dalle cellule emopoietiche, avvolgendole con i prolungamenti delle loro membrane. Le cellule endoteliali, i macrofagi, i fibroblasti e gli adipociti non solo costituiscono l'impalcatura del midollo emopoietico, ma producono svariate citochine che sostengono e regolano l'emopoiesi.

**Citochine:** termine generico usato per indicare una serie di proteine, simili ad ormoni, prodotte e secrete dalle cellule del sangue e del midollo osseo per comunicare fra loro o con altre cellule dell'organismo. Ad un segnale, costituito dalla secrezione di una particolare citochina da parte di alcune cellule, corrisponde la risposta preordinata di altre cellule, che sono attivate dal legame della citochina con un recettore specifico, posto sulla loro membrana.

**Citogenetica:** è una tecnica che analizza il numero e la forma dei cromosomi. Essa serve ad evidenziare alterazioni numeriche, larghe delezioni, traslocazioni ed inversioni.

**Coagulazione:** complicato processo che coinvolge almeno 20 proteine del plasma. Il processo si svolge attraverso l'attivazione a cascata delle singole proteine e infine porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina. La fibrina aderisce ai tessuti lesi e consolida il primitivo "tappo" formato dalle piastrine aggregate.

**Cromosoma:** i cromosomi sono contenuti nel nucleo di tutte le cellule, hanno la forma di bastoncini di varia lunghezza e contengono DNA e particolari proteine chiamate "istoni". Essi sono presenti in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con i numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (X, Y) e uguali nella femmina (X, X). I cromosomi contengono il patrimonio genetico dell'individuo e sono presenti in coppia, essendo ereditati uno dal padre e uno dalla madre.

Ogni cromosoma è provvisto di un centromero, struttura necessaria per la corretta distribuzione del patrimonio genetico nelle cellule figlie durante la proliferazione cellulare. Il centromero divide il cromosoma in due regioni disuguali, chiamate l'una braccio corto e l'altra braccio lungo.

**Delezioni:** alterazioni genetiche determinate dalla perdita di una porzione di cromosoma, in genere abbastanza estesa da risultare visibile al microscopio.

**DNA:** sigla per Acido Deossiribonucleico. Il DNA è la sostanza, presente nel nucleo di ogni cellula dell'organismo, che contiene l'informazione genetica per tutte le sue funzioni. La struttura e l'attività di qualsiasi cellula dipendono dalla funzione integrata di un numero enorme di proteine diverse.

Le proteine sono lunghe catene di aminoacidi legati fra loro. Ci sono solo 21 aminoacidi diversi ma la loro combinazione è in grado di produrre tutte le proteine del nostro corpo.

Il DNA è costituito da sole quattro molecole diverse, dette "nucleotidi", che sono legate fra loro in varie combinazioni per formare lunghissime catene.

La combinazione di tre nucleotidi costituisce il codice per un determinato aminoacido ed aminoacidi diversi sono codificati da diverse triplette di nucleotidi.

Un gene è costituito da una lunga sequenza di triplette nucleotidiche e ad ogni gene corrisponde una proteina.

Il DNA umano contiene parecchie decine di migliaia di geni diversi, ognuno presente in due copie, una di origine materna e l'altra di origine paterna.

**Ecchimosi:** emorragie cutanee più estese delle petecchie.

**Emocromo:** è l'esame di laboratorio che fornisce il conteggio delle cellule del sangue. Più precisamente, sono misurati il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine e la quantità di emoglobina contenuti in un determinato volume di sangue. La formula leucocitaria, che è parte integrante dell'emocromo, fornisce il rapporto percentuale fra i principali tipi di globuli bianchi. Riportiamo di seguito i valori normali di questi conteggi:

Globuli rossi (milioni/ $\mu$ L):	<i>femmine</i> 4-5,5 <i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/dL):	<i>femmine</i> 12-15 <i>maschi</i> 13-16
Globuli bianchi (migliaia/ $\mu$ L):	4-10
Piastrine (migliaia/ $\mu$ L):	150-400
Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75
Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

**G-CSF:** sigla che significa "Granulocyte-Colony Stimulating Factor" o, più semplicemente "fattore di crescita granulocitario". Il G-CSF è oggi prodotto con tecniche di ingegneria genetica ed è disponibile come farmaco. Esso è usato in seguito a chemioterapia o trapianto per stimolare la produzione di granulociti da parte dei precursori midollari, riducendo il rischio di infezioni dovute alla mancanza di queste cellule. Un'altra importante proprietà del G-CSF è di stimolare il rilascio di cellule staminali midollari nel sangue periferico, da cui è possibile raccogliere con particolari tecniche ed usarle sia per l'autotrapianto sia per l'allograpianto.

**Geni:** un gene è il segmento di DNA che contiene l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Il DNA è contenuto nei cromosomi.

**GVHD:** sigla di derivazione anglosassone che significa "Graft Versus Host Disease" ovvero "malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite".

Esistono due forme di GVHD: una acuta, che si sviluppa generalmente entro i primi tre mesi dal trapianto, ed una cronica, che si protrae oltre questo periodo.

La GVHD è una complicazione dell'allotrapianto ed è causata dai linfociti T del donatore che riconoscono come estranei antigeni del ricevente (detti "antigeni minori di istocompatibilità") diversi dagli antigeni HLA; il risultato è l'aggressione e la conseguente disfunzione degli organi che possiedono questi antigeni, principalmente cute, fegato ed intestino.

Tutti i pazienti che subiscono un trapianto vanno incontro a GVHD acuta o cronica più o meno gravi, nonostante una apposita terapia preventiva. La gravità della GVHD nei trapianti da donatori non correlati è superiore rispetto ai trapianti da fratello compatibile ed è responsabile della diversa mortalità nelle due condizioni.

La GVHD si associa però ad un effetto positivo sulla malattia, poiché anche le eventuali cellule neoplastiche residue sono riconosciute e distrutte dai linfociti T del donatore; nel caso della leucemia acuta questo fenomeno è definito GVL (Graft Versus Leukemia).

**IFN- $\gamma$ :** l'Interferone gamma è prodotto dai linfociti T in seguito all'interazione del TCR con l'antigene corrispondente. Esso agisce sulle cellule provviste del recettore specifico (precursori dei granulociti, dei monociti e dei linfociti, cellule endoteliali, fibroblasti, ecc.) inducendone la proliferazione e differenziazione.

**IL-1:** l'Interleuchina-1 è una citochina prodotta da monociti e macrofagi; i primi circolano nel sangue periferico e i secondi risiedono stabilmente in tutti gli organi ed apparati (soprattutto fegato, milza, polmoni e midollo osseo). I macrofagi midollari appartengono al contingente delle cellule stromali. IL-1 ha una quantità incredibile di effetti biologici, che si estrinseca tramite l'attivazione di numerosi geni in svariati tipi di cellule. La produzione di IL-1 è aumentata nelle infezioni, in molte neoplasie ematologiche e non ematologiche, nell'infarto cardiaco, nelle malattie non infettive del fegato, del pancreas e dei polmoni, nella GVHD e in molte altre malattie infiammatorie.

**Mielogramma:** è la valutazione dei rapporti percentuali fra le cellule che compongono il midollo osseo. Il prelievo di un campione di midollo è generalmente effettuato dalla cresta iliaca posteriore (un osso del bacino) e può essere eseguito con due procedure diverse: la biopsia ossea e l'agoaspirato midollare. Entrambe le procedure sono eseguite in anestesia locale.

L'agoaspirato consiste nel prelevare con una siringa il sangue midollare dopo che la parete esterna dell'osso è stata bucata con un apposito ago particolarmente affilato. In questo modo si ottiene un campione di cellule emopoietiche ma non si hanno informazioni sulla complessa struttura in cui esse sono collocate.

Le due procedure non sono equivalenti ed hanno indicazioni diverse secondo la malattia oggetto d'indagine e il tipo di informazioni che si vogliono ottenere.

**Monosomie:** alterazioni genetiche dovute ad errori che si verificano durante la divisione cellulare. Accade che una delle cellule figlie eredita un solo cromosoma (monosomia) e l'altra tre (trisomia). Normalmente ciascuna cellula figlia eredita una coppia di cromosomi.

**Mucose:** sono costituite dallo strato di cellule che riveste le pareti di orifici e canali che mettono in comunicazione gli organi interni con l'ambiente esterno. Per esempio, nell'apparato digerente le mucose rivestono la bocca, l'esofago, lo stomaco e l'intestino. Le mucose integre sono un'importante barriera fra l'ambiente esterno e il nostro organismo. Le cellule delle mucose hanno una vita piuttosto breve e subiscono un continuo ricambio grazie all'intensa attività proliferativa di particolari cellule staminali. La chemioterapia causa un blocco temporaneo di questo ricambio e le superfici mucose diventano una porta aperta per i germi. Questi germi sono responsabili dei sintomi della mucosite ma possono anche passare facilmente nel sangue e causare infezioni generalizzate.

**Mutazione:** è un cambiamento della sequenza e/o del numero dei nucleotidi nel DNA. Le mutazioni che interessano le cellule germinali (ovuli e spermatozoi) sono trasmesse dai genitori ai

figli. Esse, oltre ad essere responsabili di molte malattie ereditarie, contribuiscono all'evoluzione di tutte le specie animali e vegetali. Le mutazioni presenti nelle mielodisplasie non riguardano le cellule germinali e perciò non si trasmettono dai genitori ai figli; esse sono ereditate soltanto dal clone che si sviluppa dalla cellula primitivamente colpita. Si distinguono mutazioni a carico di singoli geni (mutazioni puntiformi), di singoli cromosomi (duplicazioni, delezioni, traslocazioni, inversioni) o dell'intero corredo cromosomico (monosomie, trisomie, quadrisomie, ecc.).

**Petecchie:** piccole emorragie cutanee che si manifestano come puntini rossi sulla pelle.

**Recettore:** è una proteina, fissata alla membrana della cellula, che ha lo scopo di trasferire all'interno segnali provenienti dall'ambiente esterno. Il recettore riconosce e lega in modo selettivo un'altra molecola, chiamata ligando, che può essere un composto semplice come il glucosio, un ormone, una citochina, o una proteina sulla membrana di un'altra cellula. Il legame recettore-ligando funziona come un interruttore che accende o spegne alcune funzioni cellulari.

**SCF:** da "Stem Cell Factor" o fattore delle cellule staminali. È una citochina che agisce insieme ad altre (Eritropoietina, IL-3, GM-CSF, Trombopoietina, ecc.) nel determinare uno stimolo efficace per la proliferazione delle cellule staminali.

**TNF- $\alpha$ :** il Tumor Necrosis Factor alfa è prodotto principalmente da monociti e macrofagi. La sua azione fisiologica si estrinseca con l'attivazione delle cellule coinvolte nelle reazioni infiammatorie e la proliferazione dei linfociti B e T attivati; inoltre partecipa con altre citochine alla regolazione dell'emopoiesi.

**Trisomie:** alterazioni genetiche dovute ad errori che si verificano durante la divisione cellulare. Accade che una delle cellule figlie eredita un solo cromosoma (monosomia) e l'altra tre (trisomia). Normalmente ciascuna cellula figlia eredita una coppia di cromosomi.



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Maggio 2002