

*aplasia midollare
ed emoglobinuria
parossistica
notturna*





© Associazione Nuovi Traguardi - Belluno
Tutti i diritti riservati



Immagini di copertina: gentile concessione "Le Scienze" (nov. 1995, n. 327, pag. 83; dic. 1991, n. 280, pag. 65; ott. 1999, n. 374, pag. 28; apr. 1998, n. 356, copertina; ott. 1991, n. 278, pag. 41); Biosystem Solutions, set. 2001, n. 2 (copertina); Catalogo Miltenyi Biotec 2000/2001 (pag. 13.8); Chronische Lymphatische Leukämie, A. Roth/A. Glasmacher, 1999 (pag. 2).

aplasia midollare ed EPN



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.



aplasia midollare ed EPN

Indice

| | |
|---|---------|
| Premessa | pag. 6 |
| Introduzione | pag. 7 |
| <i>Che cos'è il sangue?</i> | 7 |
| <i>Che cos'è il midollo osseo?</i> | 8 |
| <i>Che cos'è il sistema linfatico?</i> | 11 |
| <i>Come funziona il sistema immunitario?</i> | 12 |
| Aplasia midollare ed emoglobinuria parossistica notturna | pag. 15 |
| <i>Che cos'è l'aplasia midollare?</i> | 15 |
| <i>Che cos'è l'emoglobinuria parossistica notturna?</i> | 15 |
| <i>Che cosa non funziona?</i> | 16 |
| <i>Quali sono le cause?</i> | 23 |
| <i>Quante sono le persone colpite?</i> | 25 |
| <i>Come si presenta la malattia?</i> | 27 |
| <i>Come evolve la malattia?</i> | 29 |
| <i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i> | 31 |
| <i>Quali sono le complicazioni più comuni?</i> | 39 |
| <i>Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?</i> | 40 |
| <i>Che tipo di vita si può condurre con queste malattie?</i> | 41 |
| <i>Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?</i> | 44 |
| <i>Per concludere</i> | 46 |
| Glossario | pag. 47 |

Premessa

*Questo opuscolo è indirizzato ai pazienti affetti da **aplasia midollare** e a quelli con **emoglobinuria parossistica notturna**, nonché ai loro famigliari. L'intento è di aiutarli a conoscere queste malattie, capire gli esami clinici e strumentali più frequentemente eseguiti e prendere confidenza con i termini usati dal personale medico e infermieristico. Sarà loro 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 costituito quasi completamente da acqua e rappresenta 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 ti-



pi 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 è causa di 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 na-

scono 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 accolgono 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 ematopoietici 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**.

sti, 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 molte cellule del sangue è infatti piuttosto breve e perciò es-

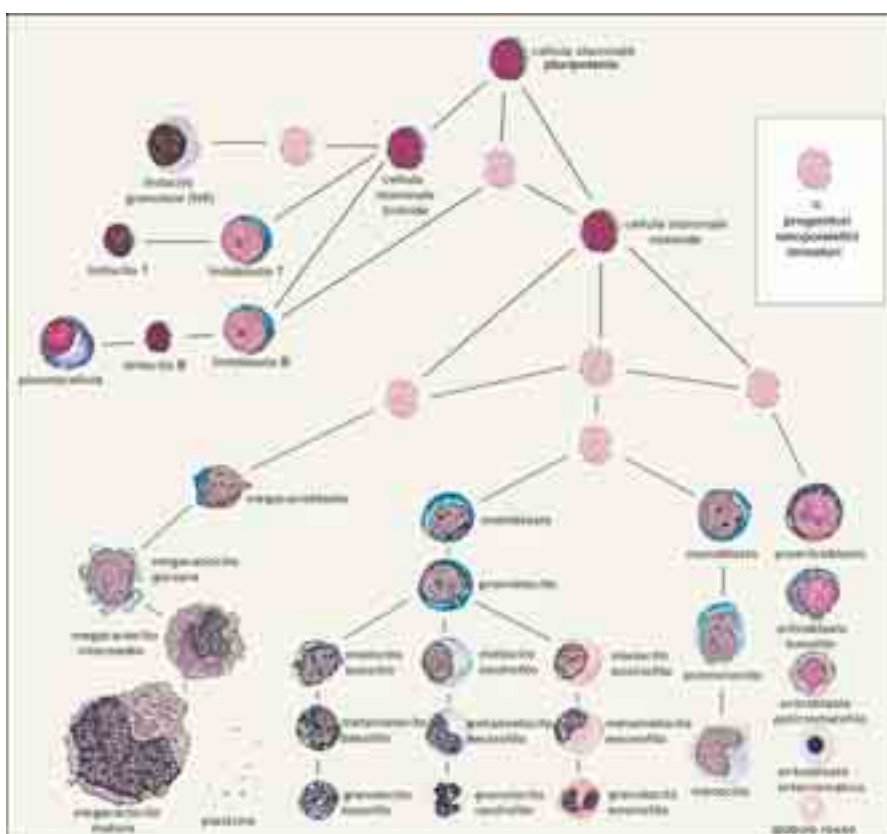
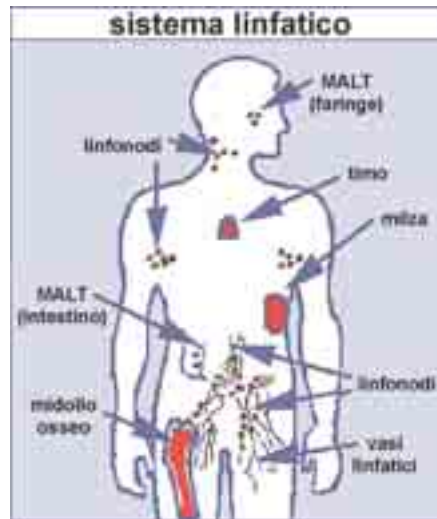


Fig. 1
Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.

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



se devono essere continuamente rimpiazzate: nel sangue periferico i globuli rossi vivono quattro mesi, le piastrine circa una settimana e i granulociti neutrofili appena due giorni.


L'esame che permette di contare le cellule del midollo viene detto **mielogramma** e si esegue su un piccolo campione di sangue midollare prelevato dalle ossa del bacino.

Sebbene i linfociti derivino dalle cellule staminali del midollo, essi completano 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 stami-



nali 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, trasportati dal sangue, circolano continuamente nei vari tessuti, entrano nella linfa che li trasporta ai linfonodi e da qui nuovamente al sangue. 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 attraverso 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 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 riconoscere in maniera specifica gli antigeni estranei. I linfociti T danno origine ad un clone come risposta all'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**.

Aplasia midollare ed emoglobinuria parossistica notturna

Che cos'è l'aplasia midollare?

Il termine “aplasia midollare” indica una marcata riduzione, che può arrivare fino all'assenza totale, delle cellule emopoietiche midollari; ne conseguono anemia, granulocitopenia e piastrinopenia, che sono a loro volta responsabili delle manifestazioni cliniche della malattia.

Alcune forme assai rare di aplasia midollare sono **congenite** e trasmesse ereditariamente: tra queste ricordiamo l'anemia di Fanconi, la discheratosi congenita e la sindrome di Blackfan-Diamond. Tali forme si manifestano nei primi mesi od anni di vita e generalmente si accompagnano a varie anomalie dello sviluppo scheletrico o di altri organi ed apparati.

Ad eccezione delle forme congenite, le aplasie midollari sono malattie **acquisite** e quindi possono insorgere ad ogni età in individui precedentemente sani.

Che cos'è l'emoglobinuria parossistica notturna?

Il termine indica una malattia acquisita (non ereditaria), caratterizzata da **anemia** e da emissione di **urine scure** nelle prime ore del mattino. Il colore rosso scuro delle urine si deve al loro contenuto in emoglobina, derivante dalla rottura dei globuli rossi (emolisi) che si verifica prevalentemente durante le ore notturne.

Come vedremo, l'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) contrae stretti rapporti con l'aplasia midollare, da cui può essere preceduta o seguita; in alcuni casi i pazienti presentano un quadro clinico in cui coesistono i segni e i sintomi di entrambe le malattie.

A loro volta, l'aplasia midollare e l'EPN hanno caratteri clinici e di laboratorio in comune con un altro gruppo di malattie, chiamate mielodisplasie (Fig. 3).

Nel prossimo capitolo saranno esaminati i fenomeni patologici peculiari e quelli comuni ad aplasia midollare, EPN e mielodisplasie.

Che cosa non funziona?

Aplasia midollare

L'aplasia midollare acquisita è una **malattia autoimmune** che colpisce le cellule staminali del midollo osseo. Poiché le cause riconosciute della malattia sono disparate (farmaci, infezioni virali, disordini immunitari, ecc.), si presume che esse determinino l'alterazione di uno o più antigeni della cellula staminale, rendendola vulnerabile all'attacco del sistema immunitario. Si conosce poco o nulla di quali e quanti siano gli antigeni coinvolti nel processo autoimmune.

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




Fig. 3
Schema che sottolinea i rapporti tra aplasia midollare, mielodisplasie ed emoglobinuria parossistica notturna, con forme di passaggio fra l'una e l'altra condizione.




delle cellule mature del sangue. Nei pazienti con aplasia midollare, l'eccesso di $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$ prodotti dai linfociti T favorisce l'apoptosi, per cui il midollo si impoverisce gradualmente di tutti i precursori, comprese le cellule staminali pluripotenti: all'epoca della diagnosi, il numero di queste ultime è ridotto di almeno cento volte rispetto al normale.

In condizioni normali, una cellula infettata da virus è fagocitata da una cellula specializzata e le proteine di cui è composta vengono ridotte in piccoli frammenti. Tali frammenti proteici (peptidi) sono quindi esposti sulla membrana del fagocito in stretta associazione con una molecola (HLA-DR) che permette ai linfociti T di riconoscerli come antigeni. Nella maggior parte degli individui si assiste alla proliferazione dei soli linfociti che, tramite il loro TCR, riconoscono i peptidi estranei di origine virale. I cloni di linfociti T che riconoscono i peptidi virali producono $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$, provocando l'apoptosi delle cellule infette. Con la morte di queste ultime si spegne anche la reazione immunitaria e, quali testimoni dell'infezione pregressa, rimangono solamente pochi linfociti T memoria.



Nei pazienti con anemia aplastica, come in quelli con altre malattie autoimmuni, si assiste alla comparsa, in concomitanza con l'infezione virale, di cloni di linfociti T reattivi verso uno o più peptidi derivati da proteine appartenenti all'organismo ospite; i linfociti T causano la morte per apoptosi delle cellule, anche non infettate, che presentano questi antigeni sulla propria membrana. Inoltre, nonostante la risoluzione dell'infezione che l'ha innescato, il processo autoimmune si protrae indefinitamente.

Anche molti farmaci e sostanze chimiche diverse possono combinarsi con proteine dell'organismo; il prodotto di questa combinazione viene considerato estraneo ed evoca una specifica risposta del sistema immunitario. Nei soggetti che sviluppano la malattia autoimmune, questa risposta avviene anche nei confronti della proteina normale e continua dopo la completa rimozione della proteina alterata.



Infine, un danno genetico, causato dall'esposizione delle cellule staminali a radiazioni o a farmaci che interagiscono con il DNA, può determinare la sintesi di una proteina alterata, anch'essa capace di innescare un processo autoimmune.

La *Fig. 4* riassume i principali eventi che conducono all'aplasia midollare. Il motivo per cui soltanto alcuni individui esposti ad un dato virus o farmaco sviluppano una malattia autoimmune non è chiaro. Probabilmente la malattia è la risultante dell'interazione fra tipo ed entità del danno primitivo scatenante ed una generica predisposizione genetica, forse legata al particolare assetto dei numerosi geni che controllano la risposta immunitaria.

Quest'ultima ipotesi sembra avvalorata da diverse prove indirette; una di queste riguarda la particolare frequenza dei geni che codificano gli antigeni HLA, di cui si tratterà più diffusamente

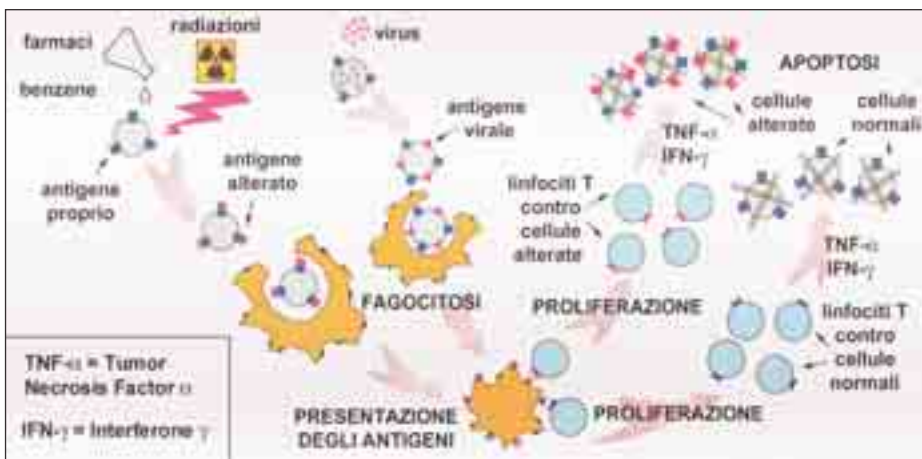


Fig. 4
 Lo schema illustra sinteticamente i processi patologici responsabili dell'aplasia midollare. Riferirsi al testo per la spiegazione.

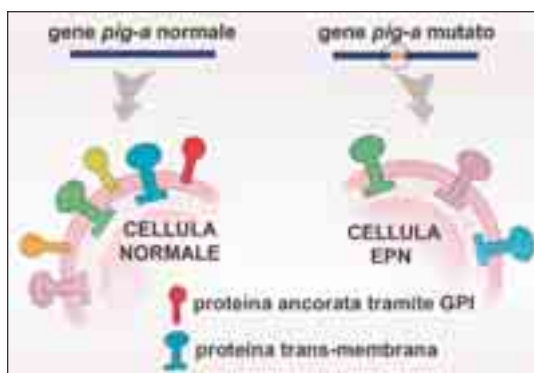
a proposito del trapianto di midollo. Per esempio, il gene HLA-DR2 è molto più frequente negli individui affetti da aplasia midollare rispetto a una popolazione di controllo, così come il gene HLA-B8 è più frequente nei pazienti in cui l'aplasia segue un'infezione virale del fegato.

EPN

La maggior parte delle proteine presenti sulla membrana delle cellule sporge da entrambi i lati, con una porzione extracellulare ed una intracellulare (proteine trans-membrana). Una serie di proteine, eterogenea dal punto di vista funzionale, è invece rivolta esclusivamente verso l'esterno e rimane ancorata alla membrana delle cellule tramite una molecola chiamata GPI (da "Glycosyl Phosphatidyl Inositol").

Nei pazienti con EPN, l'ancora GPI non è disponibile, per cui le cellule coinvolte mancano di tutte le proteine legate alla

Fig. 5
 Rappresentazione schematica del difetto di proteine ancorate alla membrana tramite il GPI nell'emoglobinuria parossistica notturna. Riferirsi al testo per la spiegazione.



membrana in questo modo (Fig. 5). Il difetto è dovuto alla mutazione di un gene, chiamato *pig-a* (da “Phosphatidyl Inositol Glycan class A”), che codifica per un enzima indispensabile alla sintesi di GPI.

La mutazione del gene *pig-a*, posto sul braccio corto del cromosoma X, è acquisita (quindi non ereditaria) ed interessa una cellula staminale pluripotente. Fino ad oggi sono state identificate più di 100 alterazioni diverse; esse sono, in ordine di frequenza: delezioni, mutazioni puntiformi ed inserzioni.

L'assenza di molecole ancorate tramite il GPI spiega alcuni degli aspetti clinici dell'EPN; ad esempio, la suscettibilità all'emolisi è dovuta alla mancanza sulla membrana dei globuli rossi di alcune proteine, tra cui quelle identificate dalle sigle CD55 e CD59. Anche la predisposizione alle trombosi venose di questi pazienti si spiega, almeno in parte, con l'assenza delle proteine CD59 sulle piastrine (maggior produzione di fattori plasmatici della coagulazione) e CD87 sui monociti (aumentata stabilità del coagulo).

Recentemente è stato dimostrato che nel midollo di molti individui sani vi sono rare cellule, da una a cinque su centomila, por-

tatrici di una mutazione del gene *pig-a* e quindi mancanti delle proteine ancorate alla membrana tramite il GPI. Queste cellule rappresentano un minuscolo clone, derivante da un'unica cellula staminale che ha subito la mutazione.

In condizioni normali il clone mutato non gode di alcun vantaggio nei confronti delle cellule emopoietiche non mutate, per cui rimane estremamente contenuto. Se però l'emopoiesi normale è soppressa, il clone EPN acquista un vantaggio proliferativo e si espande notevolmente. Queste condizioni si verificano proprio nell'aplasia midollare e spiegano le relazioni che intercorrono fra le due malattie: in molti casi, per motivi non ancora chiariti, il processo autoimmune che determina l'aplasia risparmia il clone EPN, consentendogli di espandersi progressivamente solo in presenza di un danno rilevante della normale emopoiesi.

Quando il clone EPN sopperisce con relativo successo alla carenza di cellule staminali normali e tale situazione si protrae a lungo, si configura il quadro clinico della tipica EPN con le caratteristiche crisi emolitiche e un'emopoiesi poco o nulla compromessa.

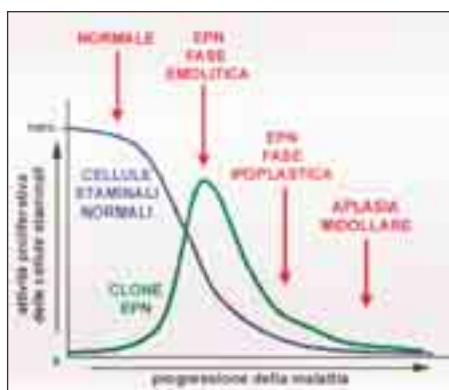
Invece, quando il clone EPN viene a sua volta coinvolto da un processo autoimmune particolarmente severo, si assiste alla sua progressiva riduzione e la malattia si manifesta con i quadri clinici dell'EPN ipoplastica o dell'aplasia midollare conclamata (*Fig. 6*).

Le mielodisplasie sono malattie clonali, in cui un'alterazione genetica che colpisce una cellula staminale pluripotente determina un'emopoiesi inefficace, con difetti multipli di proliferazione e differenziazione. Gran parte delle mielodisplasie si presenta con un midollo ricco di precursori e un sangue periferico povero di cellule mature, ma nel 15-20% dei casi si riscon-

Fig. 6

Diagramma che illustra le strette connessioni tra l'aplasia midollare e l'emoglobinuria parossistica notturna.

Il declino nel numero di cellule staminali normali favorisce l'espansione del clone EPN. Quest'ultimo può sostituire la normale emopoiesi per un periodo variabile; quando anch'esso è coinvolto nel processo autoimmune si assiste al passaggio graduale dalla forma emolitica alla forma ipoplastica dell'EPN, fino a giungere ad una condizione del tutto sovrapponibile ad una grave forma di aplasia midollare.



tra una forma con midollo povero, molto simile all'aplasia midollare.

Questa variante è caratterizzata dalla presenza di un processo autoimmune il cui bersaglio è probabilmente costituito da proteine cellulari alterate per effetto del danno genetico primitivo; essa si distingue dall'aplasia midollare solo per il riscontro di alterazioni morfologiche e genetiche caratteristiche delle mielodisplasie. Come nell'aplasia midollare, anche in questa forma di mielodisplasia è frequente il riscontro di un clone EPN espanso.

Il fatto che circa un quarto delle aplasie midollari evolve in una franca mielodisplasia rende ancora più ardua l'interpretazione delle connessioni esistenti fra le due malattie: si presume che in questi casi il processo autoimmune favorisca l'emergenza di cloni che hanno subito una mutazione genetica capace di renderli resistenti all'attacco del sistema immunitario.

Quali sono le cause?

Aplasia midollare

Come accennato in precedenza, le cause conosciute di aplasia midollare sono molteplici; quelle più caratteristiche sono riportate in *Tabella 1*.



Le rare forme ereditarie di aplasia midollare non sono trattate in quest'opuscolo; quelle idiopatiche (senza causa conosciuta) costituiscono il 70% delle forme acquisite, mentre quelle secondarie sono per la maggior parte causate da farmaci o infezioni virali.

Le aplasie da farmaci o da sostanze chimiche possono essere distinte in due gruppi. Nel primo gruppo rientrano le forme conseguenti alla somministrazione di farmaci chemioterapici o all'esposizione lavorativa al benzene: questi agiscono con un meccanismo ben noto, provocando alterazioni genetiche che possono innescare un processo autoimmune. Al secondo gruppo appartengono le cosiddette forme idiosincrasiche; il termine idiosincrasia indica la tendenza a sviluppare una reazione abnorme come risposta a stimoli esterni di intensità insufficiente ad evocare tale reazione nella maggior parte dei soggetti. Nel nostro caso gli stimoli esterni sono costituiti da vari farmaci che, raramente ed imprevedibilmente, possono causare aplasia midollare. Il motivo di questa reazione abnorme risiede probabilmente nella straordinaria diversità con cui i farmaci sono metabolizzati; si presume che, nei pazienti con idiosincrasia, si formino dei metaboliti tossici che, interagendo con proteine o DNA, evocano la risposta autoimmune.

A volte l'aplasia midollare segue un'infezione virale; i virus più frequentemente responsabili sono quello della mononucleosi

APLASIE MIDOLLARI EREDITARIE

1. Anemia di Fanconi
2. Discheratosi congenita
3. Sindrome di Blackfan-Diamond

APLASIE MIDOLLARI ACQUISITE

1. Aplasia midollare idiopatica
2. Aplasie midollari secondarie
 - Radiazioni
 - Farmaci e sostanze chimiche
 - > Con effetti regolari
 - Farmaci chemioterapici
 - Benzene
 - > Con idiosincrasia
 - Cloramfenicolo
 - Farmaci antiepilettici
 - Sali d'oro
 - Pesticidi
 - Altri farmaci o sostanze chimiche
 - Virus
 - > Virus di Epstein-Barr (mononucleosi infettiva)
 - > Virus dell'epatite X (non A, non B, non C)
 - Malattie immunitarie
 - > Fascite eosinofila
 - > Altre malattie autoimmuni
 - > Ipogammaglobulinemia
 - Emoglobinuria parossistica notturna

Tabella 1
Classificazione delle varie forme di aplasia midollare.

infettiva (virus di Epstein-Barr) e quello, ancora sconosciuto, che provoca un'epatite infettiva chiamata epatite X.

Naturalmente l'aplasia midollare può associarsi ad altre malattie autoimmuni (più frequentemente la fascite eosinofila) o a con-

dizioni ereditare che predispongono il paziente a sviluppare simili malattie (ipogammaglobulinemia).

In conclusione, si può affermare che alcune rare ed ancora sconosciute condizioni genetiche rendono un individuo particolarmente suscettibile a svariati eventi ambientali, capaci di determinare una risposta autoimmune contro le cellule staminali emopoietiche; tali eventi sono talvolta identificabili (farmaci, virus, benzene, radiazioni, ecc.) ma più frequentemente rimangono ignoti.

EPN

Poiché l'EPN si associa sempre ad un danno delle cellule staminali normali, determinato a sua volta da un'aplasia midollare o da una mielodisplasia, può essere considerata una variante di tali malattie e con esse condivide le cause.

Chiunque desiderasse ulteriori informazioni sulle mielodisplasie, può richiedere l'opuscolo di questa collana ad esse dedicato.

Quante sono le persone colpite?

Aplasia midollare

In Europa e Stati Uniti, due persone su un milione si ammalano ogni anno di aplasia midollare. L'incidenza è da due a cinque volte più elevata in Tailandia, India, Cina e Giappone. Poiché gli orientali che vivono da tempo negli Stati Uniti non si ammalano con una frequenza maggiore degli americani di origine europea, la diversa incidenza è attribuita alla diversa esposizione a fattori ambientali (quali alcuni pesticidi usati in agricoltura) piuttosto che a fattori genetici.

La malattia può insorgere ad ogni età ma si osservano due pic-



chi di incidenza: uno intorno ai vent'anni e uno sopra i sessanta. Per molti studiosi il secondo picco non esiste: esso sarebbe determinato dall'erronea inclusione di alcune mielodisplasie fra le aplasie midollari.

Maschi e femmine si ammalano con uguale frequenza.

EPN

È una malattia rara, la cui frequenza reale non è definita con certezza; dati gli stretti rapporti fra EPN ed aplasia midollare, si presume che le due malattie abbiano un'incidenza simile. L'EPN è diffusa in tutto il mondo, senza particolari differenze legate al

| Grado di severità | Sangue periferico | Midollo osseo |
|--------------------------|---|--|
| Gravissima | - Granulociti neutrofili inferiori a 200/ μ L - Piastrine inferiori a 20.000/ μ L | Cellule midollari totali inferiori a 20% del normale |
| Grave | - Granulociti neutrofili superiori a 200/ μ L e inferiori a 500/ μ L - Piastrine inferiori a 20.000/ μ L | Come per la forma gravissima |
| Moderata | - Granulociti neutrofili superiori a 500/ μ L e inferiori a 1500/ μ L - Piastrine superiori a 20.000/ μ L e inferiori a 100.000/ μ L | Cellule midollari totali ridotte rispetto al normale |

Tabella 2

Definizione dei criteri per stabilire il grado di severità dell'aplasia midollare.

sesso; essa è più frequente nei giovani adulti, ma si riscontrano casi anche fra i bambini e gli anziani.

Come si presenta la malattia?

Aplasia midollare

I sintomi sono solitamente riconducibili all'**insufficienza midollare**, cioè l'incapacità di produrre un numero adeguato di cellule del sangue, con conseguente anemia, granulocitopenia e piastrinopenia.


L'**anemia** si manifesta con pallore, stanchezza ingiustificata, palpitazioni e difficoltà di respiro. I sintomi della **piastrinopenia** sono prevalentemente innocue manifestazioni cutanee (petecchie ed ecchimosi) e sanguinamenti nasali o gengivali.

La **granulocitopenia** determina una generica suscettibilità alle infezioni, specialmente a carico dell'apparato respiratorio e della cute.

Quando il paziente si rivolge al medico, di solito è possibile riferire la comparsa dei primi sintomi a qualche mese prima; ciò riflette il comportamento della malattia, che evolve verso l'insufficienza midollare in modo lento e progressivo.

Infatti, all'epoca della diagnosi l'aplasia midollare può presentarsi con diversi gradi di severità, per questo se ne distinguono tre forme: moderata, grave e gravissima (*Tabella 2*).


Come si può dedurre dalla tabella, la gravità dell'aplasia midollare è legata essenzialmente al numero dei granulociti neutrofili; con meno di 200 neutrofili per microlitro il rischio infettivo è particolarmente elevato e le infezioni stesse diventano pericolose per la vita del paziente, specialmente quando interessano il sangue (setticemia) o l'apparato respiratorio (brucopolmonite). Anche il rischio emorragico aumenta con il grado di pia-



strinopenia; quando le piastrine raggiungono valori inferiori a 10.000 per microlitro si possono avere gravi emorragie cerebrali, polmonari od intestinali.

Nessuno dei sintomi elencati è tipico dell'aplasia midollare: molte altre malattie, soprattutto le mielodisplasie e le leucemie acute, si presentano allo stesso modo.

L'esame indispensabile per una diagnosi di certezza è la biopsia midollare: con essa si evidenzia come i precursori emopoietici, che in condizioni normali occupano la maggior parte degli spazi midollari, siano sostituiti da cellule contenenti grasso (adipociti) e come sia sempre presente un numero variabile di linfociti T autoreattivi.



Altre indagini utili per la diagnosi sono quelle volte a svelare infezioni recenti (epatite, mononucleosi infettiva, ecc.) nonché l'eventuale assunzione di farmaci e l'esposizione lavorativa od ambientale a sostanza potenzialmente in grado di provocare la malattia. Poiché la distinzione fra aplasia midollare e condizioni simili non è sempre agevole, talvolta è opportuno escludere la presenza di alterazioni genetiche tipiche delle mielodisplasie o, alternativamente, delle forme ereditarie di aplasia. Infine, dati gli stretti rapporti che intercorrono fra aplasia midollare ed emoglobinuria parossistica notturna, va sempre ricercato e quantificato un eventuale clone EPN.

EPN

L'EPN può manifestarsi con due principali varianti cliniche: la **forma emolitica** e la **forma ipoplastica**.

Nella forma emolitica i sintomi dominanti sono quelli dell'**anemia** (pallore, stanchezza, palpitazioni, difficoltà di respiro, ecc.); essi si accompagnano a due segni peculiari che denunciano la natura emolitica dell'anemia: emissione di urine scure e ittero di

intensità variabile. Una parte dell'emoglobina liberata dalla rottura dei globuli rossi passa attraverso i reni e si riversa nelle urine, conferendo loro la colorazione scura; la parte restante è degradata fino a formare un pigmento, la bilirubina, che conferisce alla cute il tipico colore giallognolo (ittero). Il nome stesso della malattia si riferisce al fatto che le urine scure sono quelle del mattino e il fenomeno sarebbe dovuto ad una maggior suscettibilità all'emolisi durante le ore notturne. In realtà, una correlazione temporale così stretta non è assolutamente la regola e, piuttosto che nel riposo notturno, i momenti scatenanti si riconoscono in infezioni concomitanti, stress psico-fisici, assunzione di farmaci o trasfusioni di sangue.

La forma emolitica è infine caratterizzata da **trombosi** ricorrenti delle vene profonde, prevalentemente quelle degli arti e dell'addome; quest'ultima localizzazione è responsabile dei frequenti dolori addominali lamentati dai pazienti.

La forma ipoplastica denuncia chiaramente l'esistenza di un danno midollare importante: pertanto, oltre che con i sintomi dell'anemia, si manifesta con emorragie ed infezioni di gravità proporzionale all'entità della piastrinopenia o della granulocitopenia. L'emoglobinuria, l'ittero e gli episodi trombotici sono molto meno frequenti rispetto alla forma emolitica.


La diagnosi si basa sull'identificazione di un clone cellulare in cui mancano le molecole ancorate alla membrana tramite il GPI (ad esempio CD55 e CD59 sui globuli rossi).

Come evolve la malattia?

Aplasia midollare

Se non prontamente trattata, la forma grave di aplasia midollare è rapidamen-






te letale, con una sopravvivenza media di circa sei mesi; la forma gravissima ha una prognosi ancora peggiore. La mortalità è causata da severe infezioni o, più raramente, da emorragie.

Spesso la forma moderata non richiede alcun trattamento ed è necessario soltanto il controllo periodico dei valori dell'emocromo. In alcuni casi la malattia è relativamente stabile, mentre in altri si assiste alla rapida progressione verso una forma grave; siccome è impossibile prevedere in anticipo quale sarà l'evoluzione, se l'età e le condizioni generali del paziente consentono il trapianto di midollo, è buona norma eseguire subito le indagini necessarie ad identificare un potenziale donatore tra i fratelli.

EPN



L'EPN ha un decorso cronico molto variabile. Circa il 35% dei pazienti presenta la tipica forma emolitica della malattia; come già accennato, in questi casi il clone EPN assume una funzione vicariante dell'emopoiesi normale, danneggiata dal processo autoimmune. I pazienti hanno una sopravvivenza prolungata e meno della metà dei decessi avviene per cause direttamente o indirettamente collegate alla malattia. La storia naturale di questa forma di EPN è però segnata da **manifestazioni trombotiche ricorrenti**, che costituiscono anche la causa principale di mortalità. Come accennato in precedenza, la carenza di CD59 sulle piastrine e CD87 sui monociti favorisce l'impropria coagulazione del sangue all'interno delle vene (trombosi venosa). La formazione di trombi è particolarmente temibile quando si verifica nei vasi di organi vitali come fegato, reni, cervello e intestino.

Anche i trombi che si formano nelle grosse vene degli arti possono risultare pericolosi per la vita del paziente: porzioni più o meno grandi di essi si staccano facilmente dalla parete della ve-

na e sono trasportati attraverso il torrente circolatorio fino ai vasi polmonari (embolia polmonare). In questa sede i trombi impediscono il passaggio del sangue e quindi la sua funzione di trasportatore di ossigeno.

In un periodo variabile da pochi mesi ad alcuni decenni, il 50-60% delle EPN, sia nella forma emolitica sia in quella ipoplastica, evolve verso l'aplasia midollare, con conseguente elevata mortalità da infezioni ed emorragie; come già accennato, si presume che in questi casi la reazione autoimmune finisca per coinvolgere anche il clone EPN, annullando il suo potenziale compensativo.


Infine, nel 15% dei casi si osservano remissioni spontanee della malattia che si manifestano sempre nelle forme a lunga sopravvivenza e si attribuiscono ad un naturale affievolimento della reazione autoimmune e al conseguente ripristino di un'emopoiesi efficace, perciò il clone EPN si estingue spontaneamente.

Quali sono i trattamenti disponibili?

Aplasia midollare

Prima di entrare nel merito delle varie modalità di trattamento, è necessario un cenno alla **terapia di supporto**; essa ne è il denominatore comune ed ha lo scopo di correggere le manifestazioni della malattia, migliorando la qualità di vita del paziente. La **trasfusione di globuli rossi** ottenuti da donatore volontario è usata per la correzione dell'anemia; in questo modo si ottiene un rapido ma temporaneo miglioramento dei sintomi. I pazienti che sono candidati ad un trapianto allogenico non devono ricevere sangue del donatore di midollo; tale misura serve a prevenire il rischio di un rigetto.





La **trasfusione di piastrine**, anch'esse ottenute da donatore volontario, è di solito limitata ai malati con grave piastrinopenia (meno di 10.000 per microlitro) o con emorragia in corso; considerata la breve vita di queste cellule, la loro efficacia è soltanto temporanea.

La comparsa di febbre è il primo segno di un'infezione e richiede il pronto trattamento con farmaci **antibiotici** se l'agente causale è un batterio o **antimicotici** se è un fungo (Candida, Aspergillo, ecc.).

La terapia di supporto può essere sufficiente a contenere i sintomi nei pazienti con aplasia moderata, specialmente se in età avanzata, mentre non modifica la prognosi delle forme più gravi; queste ultime richiedono interventi terapeutici più aggressivi, quali il trapianto di midollo allogenico o un'intensa terapia immunosoppressiva.

Trapianto di midollo allogenico

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 citoafèresi 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 quest'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, raccolta ed infusione si susseguono in breve tempo ed insieme costituiscono un allotrapianto. Nell'autotrapianto, invece, raccolta e reinfusione riguardano un'unica persona malata e sono effettuati in due momenti diversi della malattia.

L'**allotrapianto** (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'allotrapianto è preceduto da una pesante terapia immunosoppressiva che ha lo scopo di distruggere il sistema immunitario del paziente. In questo modo si ottiene un duplice risultato: si eliminano i linfociti T responsabili dell'aplasia e si prepara il paziente a ricevere, senza rigettarlo, 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 popolare gli spazi midollari, rimasti "disabilitati" per effetto dalla malattia.

Purtroppo, l'allotrapianto si accompagna a gravi complicazioni legate alla procedura (infezioni, **GVHD** acuta); esse sono più rilevanti nel trapianto da donatore non apparen-



tato e con l'avanzare dell'età del paziente. Per questo, la maggior parte dei Centri di trapianto 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 nel registro internazionale. Mentre per altre malattie ematologiche questi limiti di età tendono ad essere sempre più elevati grazie ai continui progressi nella terapia di supporto e nella prevenzione della GVHD, ciò non avviene per l'aplasia midollare.

Il trapianto allogenico è sicuramente la terapia che fornisce la maggior percentuale di guarigioni complete, ma comporta un rischio considerevole di mortalità. Poiché, come vedremo, anche la terapia immunosoppressiva ha buone probabilità di successo a lungo termine e comporta una minor tossicità immediata, molti Centri tendono ad abbassare il limite di età per l'indicazione al trapianto come terapia di prima linea.

Attualmente vi è un discreto consenso nel riservare il trapianto allogenico alle seguenti categorie di pazienti con aplasia midollare:

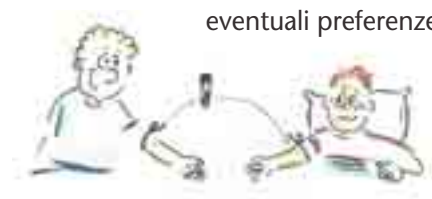
1. Trapianto da fratello compatibile:

- terapia di prima linea per le forme gravi di età inferiore a 25-30 anni.
- terapia di prima linea per le forme gravissime di età inferiore a 45-50 anni.
- terapia di seconda linea per le forme non moderate in cui sia fallito un primo ciclo di terapia immunosoppressiva, in soggetti di età inferiore a 60-65 anni.
- terapia di prima linea per le forme moderate che hanno necessità di continue trasfusioni, in soggetti di età inferiore a 20 anni.

2. Trapianto da donatore HLA identico non correlato:

- terapia di seconda linea per le forme non moderate in cui sia fallito un primo ciclo di terapia immunosoppressiva, in soggetti di età inferiore a 35-40 anni.
- terapia di scelta per le forme evolute in mielodisplasia, in soggetti di età inferiore a 50-55 anni.

Le età indicate sono desunte dall'analisi statistica dei dati relativi al trattamento di molti pazienti e servono soltanto per un orientamento generale; nel singolo caso, la scelta della terapia è determinata sia dalle condizioni generali, sia da eventuali preferenze del paziente debitamente informato.



La sopravvivenza a lungo termine di coloro che hanno ricevuto il trapianto di midollo da un fratello compatibile varia dal 75 al 90%, con i migliori risultati nei pazienti più giovani. L'influenza dell'età sull'esito del trapianto è chiaramente indicata in *Fig. 7*.

Terapia immunosoppressiva

Soltanto il 25-30% dei pazienti ha un fratello compatibile e i risultati del trapianto da donatore non apparentato sono insoddisfacenti per mortalità e qualità di vita; la maggior parte dei pazienti con aplasia midollare è quindi candidata ad un trattamento immunosoppressivo.

La **Globulina antilinfocitaria (GAL)** è costituita da plasma di coniglio o di cavallo, raccolto dopo somministrazione all'animale di linfociti umani ed opportunamente purificato. Questo plasma contiene un'elevata quantità di immunoglobuline che riconoscono gli antigeni della membrana linfocitaria. L'infusione della GAL al malato provoca la distruzione pressochè totale dei linfociti, compresi quelli re-

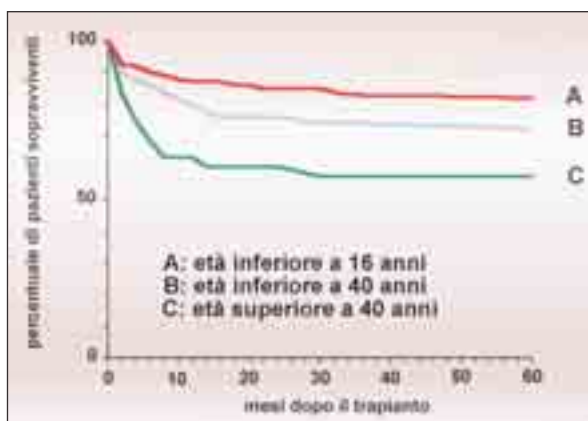


Fig. 7
 Influenza dell'età sull'esito del trapianto allogenico nell'aplasia midollare. Si noti come la mortalità da trapianto sia limitata ai primi mesi: essa è dovuta principalmente alla GVHD acuta e alle complicazioni infettive.

sponsabili della reazione autoimmune. Il farmaco è somministrato per 4-5 giorni consecutivi e l'effetto terapeutico si manifesta dopo 2-3 mesi con un incremento variabile di globuli rossi, granulociti e piastrine.

Da sola, la GAL è efficace circa nella metà dei pazienti. Quando è usata in associazione con la **Ciclosporina**, un altro farmaco immunosoppressore, il trattamento ha successo circa nel 75% dei casi. La Ciclosporina agisce prevalentemente impedendo l'attivazione dei linfociti T; essa è assunta per via orale durante un periodo variabile da 6 a 12 mesi dopo l'iniziale infusione della GAL. Usato da solo, il farmaco è di gran lunga meno efficace della GAL.

Alcuni pazienti mostrano una ripresa della malattia durante o dopo il primo ciclo di trattamento, segnalata dal graduale decremento di globuli rossi, granulociti e piastrine negli emocromi di controllo. L'aumento della dose o la rias-

sunzione della Ciclosporina sono generalmente sufficienti a produrre una nuova remissione della malattia; in alcuni casi lo stato di remissione può essere mantenuto solo con la somministrazione continua del farmaco a basso dosaggio. Altri pazienti, la cui malattia non risponde completamente ad un primo ciclo di terapia, possono giovare di un secondo ciclo completo.

Come già accennato, i pazienti ricaduti o dipendenti dall'assunzione continua di Ciclosporina che abbiano un donatore HLA identico, sono candidati al trapianto di midollo, compatibilmente con l'età e le condizioni generali.

In un quinto circa dei pazienti che ottengono una remissione dopo il primo o secondo ciclo di terapia con GAL/Ciclosporina, si assiste alla comparsa di anemia, talvolta accompagnata da piastrinopenia, ma non da granulocitopenia. In questi casi è possibile evidenziare il carattere emolitico dell'anemia e la presenza di un clone EPN, la cui espansione è favorita dalla terapia immunosoppressiva.

In altri casi possono comparire le alterazioni morfologiche e genetiche tipiche della mielodisplasia; quando è possibile, tale evenienza rappresenta un'indicazione al trapianto allogenico.

Infine, le pazienti che hanno ottenuto una remissione completa con la terapia immunosoppressiva, sono a rischio di ricaduta nel corso di un'eventuale gravidanza; in questa condizione è opportuno istituire una terapia preventiva con Ciclosporina.

EPN

Per la forma emolitica, la terapia di supporto trasfusionale è di solito limitata alla correzione dell'anemia che consegue ad una

grave crisi di emolisi. Di norma, i globuli rossi da trasfondere contengono sempre piccole quantità di plasma e globuli bianchi residui; poiché in questi pazienti tali contaminanti possono scatenare l'emolisi, si trasfondono soltanto preparati di **globuli rossi lavati e filtrati**.

Terapia anticoagulante

La terapia della trombosi utilizza una combinazione di farmaci che inibiscono la coagulazione del sangue (**Eparina**) e lisano il trombo già formato (**Trombolitici**).

Dopo il primo episodio trombotico è indicato un trattamento preventivo con farmaci **anticoagulanti orali** che, generalmente, dura per tutta la vita.



Terapia immunosoppressiva e trapianto di midollo

Un trattamento così impegnativo è indicato soltanto per le gravi forme ipoplastiche. Questi approcci terapeutici sono già stati descritti nel capitolo dell'aplasia midollare, a cui si rimanda il lettore.

Considerazioni riassuntive sulla terapia

Prima dell'introduzione delle "nuove" modalità di trattamento (trapianto allogenico e terapia immunosoppressiva intensiva), oltre il 25% dei pazienti con aplasia midollare grave moriva entro quattro mesi e il 50% entro un anno. Oggi, il trapianto può guarire oltre l'80% dei pazienti con un fratello compatibile; la sua efficacia si riduce quando è eseguito tardivamente, in soggetti che hanno già ricevuto numerose trasfusioni di globuli rossi. Purtroppo, il 20-30% dei pazienti rimane affetto da una forma severa di GVHD cronica che impedisce il recupero di una buona qualità di vita.

Con la moderna terapia immunosoppressiva, circa 80% dei pazienti sopravvive ad un anno dalla diagnosi. Sebbene la probabilità di ricaduta entro i primi due anni sia piuttosto elevata (35%), la maggior parte dei pazienti risponde ad un secondo ciclo di terapia.


Complessivamente, nel 40% dei casi che hanno risposto alla terapia iniziale, la malattia evolve in EPN o in mielodisplasia; quest'ultima evenienza richiede, quando possibile, una terapia aggressiva di tipo trapiantologico.

La terapia della forma emolitica di EPN consta essenzialmente di un adeguato supporto trasfusionale in occasione delle crisi emolitiche e di un'eventuale terapia anticoagulante per curare o prevenire gli episodi trombotici. La forma ipoplastica di EPN richiede, secondo la gravità, gli stessi trattamenti dell'aplasia midollare.


Quali sono le complicazioni più comuni?

Gli effetti indesiderati e le complicazioni del trapianto di midollo sono descritti in un apposito opuscolo di questa collana, a cui si rimanda per la descrizione della GVHD; qui saranno menzionate solo le complicazioni comuni alle diverse modalità di trattamento.


La profonda inibizione del sistema immunitario, causata dal trapianto o dalla terapia con GAL e Ciclosporina, comporta il rischio di **infezioni**, specialmente pericolose per la sopravvivenza quando interessano il sangue (setticemia) o l'apparato respiratorio (broncopolmonite). In pazienti così poveri di difese, le infezioni hanno un decorso particolarmente rapido ed aggressivo e di solito sono causate da germi o funghi banali, innocui per un individuo 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 motivi si inizia prontamente una terapia con antibiotici a largo spettro di azione, nell'intento di colpire i microrganismi più frequentemente responsabili di infezioni, in attesa dei risultati del laboratorio. Talvolta questa terapia empirica non è comunque in grado di contrastare la rapida evoluzione dell'infezione, soprattutto per la presenza in ambito ospedaliero di ceppi batterici resistenti agli antibiotici di uso comune.



La chemioterapia che precede il trapianto e la terapia immunosoppressiva possono aggravare una piastrinopenia preesistente, determinando **emorragie** che talvolta risultano fatali, soprattutto se localizzate a livello cerebrale. 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.



Episodi emorragici sono possibili anche nei pazienti con EPN in trattamento profilattico con anticoagulanti orali; essi si risolvono con la temporanea sospensione del farmaco e raramente sono di grave entità.

Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

La GAL è infusa 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 sono sommi-

nistrati 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. Durante l'infusione della



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

Che tipo di vita si può condurre con queste malattie?

La diagnosi di aplasia midollare 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 vo-

lontà di affrontare attivamente il problema piuttosto che subirlo.

In ogni caso, le forme grave e gravissima richiedono un inizio precoce del trattamento. Sia per il trapianto sia per la terapia immunosoppressiva, è necessario il ricovero in un Centro specializzato. Non tutti gli ospedali dispongono di personale e strutture adeguate; per ricevere le cure idonee, alcuni pazienti devono quindi 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 famigliari.

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 malattia e della terapia, la preoccupazione per il futuro andamento, 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 normale attività quotidiana e un profondo coinvolgimento psico-emotivo. La terapia immunosoppressiva richiede un periodo di ricovero di almeno due settimane; dopo la dimissione, 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 terapia.

Il trapianto di midollo allogenico è una procedura terapeutica

molto pesante. 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.



Sebbene siano trattati dettagliatamente nell'apposito opuscolo, è opportuno accennare brevemente agli effetti tardivi dell'allograpianto, che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Fra questi, il più importante è la GVHD cronica, che può causare manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati, in particolare fegato, cute ed intestino; tali manifestazioni si devono all'aggressione da parte dei linfociti del donatore, derivati dalle cellule staminali trapiantate. Altri effetti indesiderati tardivi sono legati alla tossicità della chemioterapia a carico di polmoni, cuore o fegato. Questi effetti, non molto frequenti, producono un indebolimento funzionale, quasi sempre irreversibile, dell'organo interessato.

La terapia trapiantologia comporta sempre l'allontanamento del paziente dalle abituali attività per periodi più o meno prolunga-

ti; una volta dimesso, 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.

Per i pazienti con la forma moderata di aplasia midollare o con EPN, l'impegno terapeutico, costituito da un'adeguata terapia di supporto, è modesto e generalmente consente il mantenimento delle abituali attività lavorative e ricreative; solo nel caso in cui queste comportino un impegno fisico eccessivo, è opportuno il passaggio ad attività più leggere, compatibili con lo stato anemico del paziente.

In ogni caso sono necessari regolari controlli per identificare precocemente l'evoluzione della malattia verso una forma più grave, per la quale sono indicati gli approcci terapeutici aggressivi descritti sopra.

Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

Sebbene il trapianto allogenico e la terapia immunosoppressiva con GAL e Ciclosporina siano ampiamente accettati per il trattamento dell'aplasia grave, la ricerca di alternative terapeutiche per i pazienti refrattari e per quelli con aplasia moderata è molto attiva.



Alcuni pazienti refrattari alla terapia immunosoppressiva convenzionale sono stati trattati efficacemente con alte dosi di **Ciclofosfamide**, equivalenti a quelle usate per la preparazione al trapianto allogenico, ma senza la successiva infusione di cellule staminali. Questa terapia determina un'insufficienza midollare grave ma reversibile; l'alto rischio infettivo sembra controbilanciato dalla quasi totale assenza di ricadute. Attualmente sono in corso degli studi per verificare l'efficacia del trattamento su un maggior numero di pazienti selezionati.

Per contro, le forme di aplasia moderata possono teoricamente avvalersi di una terapia immunosoppressiva più blanda e possibilmente più specifica. Per esempio, una quota degli anticorpi contenuti nella GAL è rivolta contro il **recettore per l'Interleuchina 2**, presente soltanto sulla membrana di linfociti T attivati, come quelli autoreattivi del paziente con aplasia. Gli studi volti a valutare l'efficacia di questi anticorpi sono appena iniziati; se le aspettative saranno confermate, il trattamento precoce potrebbe frenare o perfino arrestare l'evoluzione della forma moderata verso le forme più gravi di aplasia.

Il **Mofetile-micofenolato** è un farmaco immunosoppressore di recente introduzione che potrebbe utilmente sostituire la Ciclosporina, evitando la tossicità renale di quest'ultima.

L'uso di citochine, quali il G-CSF o il GM-CSF, in combinazione con GAL e Ciclosporina, è ancora controverso: da alcuni dati sembra risultare un incremento nella percentuale di risposte positive, mentre uno studio giapponese indicherebbe un aumento d'incidenza di mielodisplasie e leucemie acute nei pazienti così trattati.

Anche la **Rapamicina**, un nuovo agente immunosoppressore, dovrà essere valutata per la sua potenziale attività nell'aplasia midollare.

Recentemente, in un piccolo gruppo di pazienti senza donatore compatibile, è stato effettuato **l'autotrapianto di midollo**. Sebbene nei pazienti con aplasia il numero delle cellule staminali midollari sia notevolmente ridotto, è stato possibile raccoglierne un quantitativo sufficiente ad assicurare la ricostituzione dell'emopoiesi dopo un'intensa chemioterapia, finalizzata all'eliminazione dei linfociti T autoreattivi. Mentre l'autotrapianto ha un ruolo ben definito per la cura di altre malattie ematologiche, è ancora da considerarsi una terapia sperimentale per l'aplasia midollare.

Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici dell'aplasia midollare e dell'EPN. 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


Anticorpi: gli anticorpi, o immunoglobuline, sono prodotti dalle plasmacellule. Esse sono linfociti B che, dopo l'incontro con l'antigene, si specializzano nella sintesi e secrezione di un anticorpo specifico. Gli anticorpi si trovano nel plasma ed hanno la funzione di legarsi agli antigeni estranei, favorendone l'eliminazione da parte dei granulociti e dei monociti.

Antigeni: sono così definite tutte le sostanze capaci di evocare una risposta del sistema immunitario e di indurre la 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: la denominazione, derivante da "Human Leucocyte Antigens", 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 ciascun 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.

Biopsia midollare: è il prelievo, eseguito in anestesia locale, di una piccola “carota” di osso del bacino, con diametro di 1-2 mm. e lunghezza di 1-1,5 cm. Nella biopsia la struttura originale del midollo osseo è perfettamente conservata; in essa, tramite opportune colorazioni e l’esame microscopico, si possono riconoscere e contare i vari tipi di cellule emopoietiche; nell’aplasia queste ultime sono pochissime e risultano sostituite da cellule contenenti grasso.



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.

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, 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: mutazioni determinate dalla perdita di uno o più nucleotidi di un gene. La sequenza delle triplette di nucleotidi poste a valle della delezione cambia completamente e comporta la sintesi di una proteina anomala, di solito funzionalmente inefficiente.

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 rappresenta 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/ μ 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/ μ L): | 4-10 |
| Piastrine (migliaia/ μ 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 |

Enzima: il termine indica una proteina che ha il ruolo di catalizzatore nella trasformazione di una sostanza biologica. Il glucosio, per esempio, fornisce energia all'organismo grazie all'intervento di una serie di enzimi che favoriscono la sua trasformazione in acqua ed anidride carbonica.

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, dal quale è possibile raccoglierle con particolari tecniche ed usarle sia per l'autotrapianto sia per l'allograpianto.


Geni: segmenti di DNA che contengono l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Il DNA è contenuto nei cromosomi.

GM-CSF: la sigla indica il "Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor" o fattore stimolante le colonie granulocitarie e monocitarie. È una citochina prodotta da numerose cellule (linfociti, monociti, ecc.) che, agendo in concerto con altre molecole, stimola la proliferazione e la differenziazione dei precursori granulocitari e monocitari del midollo osseo. Co-



me il G-CSF, anche questa citochina è oggi prodotta con tecniche di ingegneria genetica ed è disponibile come farmaco.

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- γ : 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 endo-

teliali, fibroblasti, ecc.) inducendone la proliferazione e differenziazione.

Inserzioni: mutazioni determinate dall'inserimento improprio di uno o più nucleotidi all'interno di un gene. La sequenza delle triplette di nucleotidi poste a valle della delezione cambia completamente e comporta la sintesi di una proteina anomala, di solito funzionalmente inefficiente.

Metaboliti: sostanze derivate dalla trasformazione dei farmaci per mezzo di reazioni chimiche. Queste reazioni hanno luogo principalmente all'interno delle cellule del fegato e modificano il farmaco in modo da renderlo meno tossico e più facilmente eliminabile attraverso la bile o le urine. Il processo di trasformazione richiede l'intervento di numerosi enzimi; è probabile che l'idiosincrasia si manifesti in individui geneticamente carenti di uno degli enzimi coinvolti nel metabolismo di un determinato farmaco.

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.

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 neoplasie non riguardano le cellule germinali e perciò non si trasmettono dai genitori ai figli. Le mutazioni caratterizzanti le neoplasie sono ereditate soltanto dal gruppo di cellule figlie che si sviluppa dalla cellula primitivamente colpita. Si distinguono mutazioni a carico di singoli geni (mutazioni puntiformi, inserzioni, delezioni), di singoli cromosomi (duplicazioni, delezioni, traslocazioni, inversioni) o dell'intero corredo cromosomico (monosomie, trisomie, quadrisomie, ecc.).

Mutazioni puntiformi: consistono nella sostituzione di un nucleotide con un altro all'interno di un gene. Generalmente la mutazione comporta la sostituzione di un aminoacido nella proteina codificata dal gene; secondo la dislocazione, essa può non avere alcun effetto oppure determinare un grave difetto funzionale della proteina. Altre volte, la sostituzione del nucleotide comporta un falso segnale di stop, per cui la proteina che ne risulta è incompleta e funzionalmente inefficiente.

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

Recettori: sono delle proteine fissate alla membrana della cellula che hanno 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. Un semplice esempio, che illustra come si ripristina il numero di globuli rossi del sangue dopo un'emorragia, può servire a comprendere meglio. I globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti. Alcune cellule del rene sono provviste di recettori che legano l'ossigeno. Esse restano quiescenti finché vi è ossigeno a sufficienza per saturare tutti i recettori ma, appena questi rimangono liberi, inizia una serie di segnali intracellulari che terminano con la sintesi e la secrezione di Eritropoietina. Quest'ultima raggiunge il midollo osseo dove si trovano gli eritroblasti, precursori dei globuli rossi, provvisti di uno specifico recettore. Il legame dell'Eritropoietina al recettore attiva la proliferazione degli eritroblasti e quindi la produzione di globuli rossi maturi.

TNF- α : 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'emoipoiesi.



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Agosto 2002