

*leucemie  
acute*

---





© 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).*

---

*leucemie acute*



*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 una leucemia acuta?</i> .....	10
<b>Leucemie acute</b> .....	pag. 11
<i>Quali sono i tipi più comuni?</i> .....	11
<i>Che cosa non funziona?</i> .....	13
<i>Quali sono le cause?</i> .....	17
<i>Quante sono le persone colpite?</i> .....	19
<i>Come si presenta la malattia?</i> .....	21
<i>Come evolve la malattia?</i> .....	24
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i> .....	26
<i>Quali sono gli effetti indesiderati         della terapia?</i> .....	45
<i>Quali sono le complicazioni più comuni?</i> .....	48
<i>Che tipo di vita si può condurre         con queste malattie?</i> .....	49
<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 **leucemia acuta** 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:

a) **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 **neutrofil**i, che sono i più numerosi ed importanti, gli **eosinofili** e i **basofili**.

b) **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 compo-



sto 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 accolgono le cellule midollari e le trasportano nel sangue circolante, detto anche sangue periferico, soltanto quando sono completamente differenziate e funzionalmente mature.

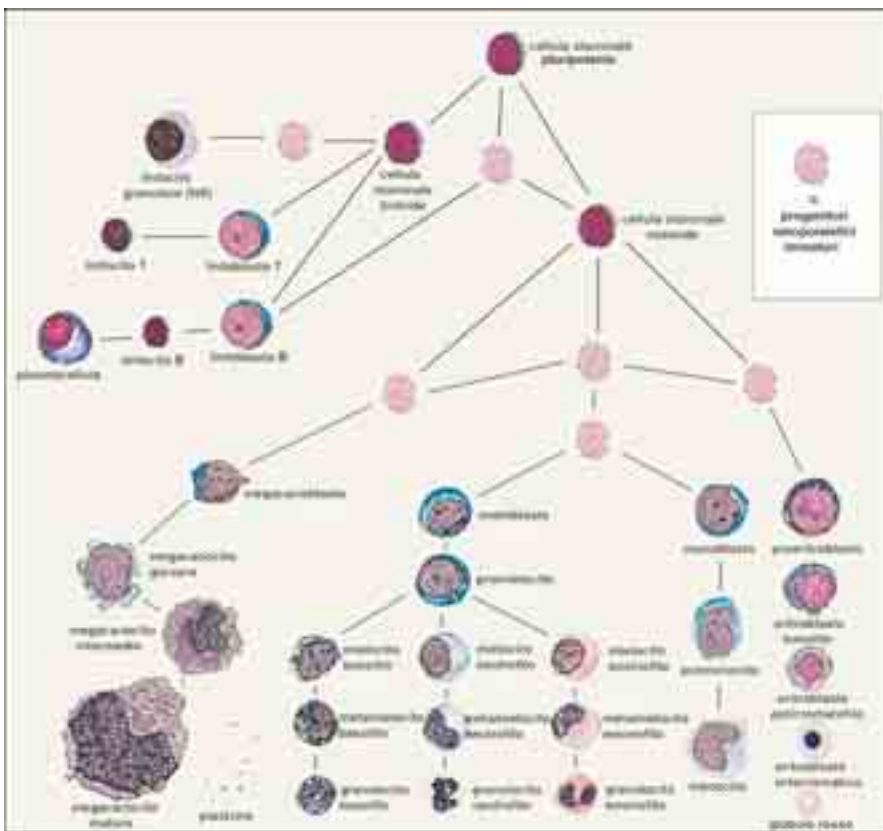


Anche un piccolissimo numero di cellule staminali entra nel sangue; questo fatto è importante perché tali cellule possono essere raccolte con speciali tecniche ed usate per eseguire trapianti di midollo. Le cellule staminali sono in grado di mantenere inalterato il loro numero. Questa capacità si realizza 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 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 cel-




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



lule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è infatti piuttosto breve e perciò esse 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.

### Che cos'è una leucemia acuta?



La leucemia acuta è una neoplasia causata da un'alterazione genetica acquisita (non ereditaria) che colpisce una singola cellula immatura del midollo osseo e le conferisce la capacità di proliferare in modo incontrollato, sfuggendo ai numerosi meccanismi che normalmente ne regolano la proliferazione e la differenziazione. La stessa alterazione viene trasmessa alle cellule figlie e provoca l'aumento progressivo di una popolazione di blasti, bloccati nella loro differenziazione e quindi incapaci di svolgere le normali funzioni delle cellule del sangue mature. I blasti leucemici invadono ben presto il sangue e tutti gli spazi midollari disponibili, impedendo la produzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Le leucemie croniche si differenziano dalle acute poiché le cellule neoplastiche possono giungere ad un livello di differenziazione avanzato, tale da permettere loro di sostituire alcune funzioni delle cellule normali; per questo motivo il decorso delle forme acute è rapido e segnato da numerose manifestazioni, mentre quello delle forme croniche è lento e spesso completamente privo di sintomi.

# Leucemie acute

## Quali sono i tipi più comuni?

Le cellule di una popolazione leucemica presentano caratteristiche che permettono sempre di identificarle con uno o più dei blasti midollari normali illustrati in *Fig. 1*. Esse sono riconoscibili sia per caratteri visibili al microscopio sia per la presenza di particolari molecole sulla loro superficie, svelata dall'immunofenotipo.

Le leucemie acute possono pertanto essere classificate in base al tipo di blasti e una prima distinzione prevede due raggruppamenti:

### 1. Leucemie acute mieloidi.

### 2. Leucemie acute linfoidi.

Nelle prime il danno genetico interessa una cellula relativamente differenziata, derivante dalle cellule staminali mieloidi. Nelle seconde la cellula danneggiata discende dalle normali cellule staminali linfoidi. La distinzione tra forme mieloidi e linfoidi è molto importante perché sono diverse per età di insorgenza, decorso clinico e, soprattutto, modalità di trattamento.

A loro volta, le leucemie acute mieloidi vengono tradizionalmente distinte in vari tipi:

- **Mieloblastiche senza maturazione** (definite anche M0 ed M1): le cellule leucemiche sono costituite da **mieloblasti**, precursori immaturi dei granulociti.
- **Mieloblastica con maturazione** (o M2): la popolazione leu-

cemica è formata non solo da **mieloblasti**, ma anche da cellule più mature, **promielociti** e **mielociti**.

- **Promielocitica** (o M3): le cellule leucemiche sono costituite da **promielociti**, precursori granulocitari appena più differenziati dei mieloblasti.
- **Mielomonoblastica** (o M4): le cellule leucemiche sono **mieloblasti** e **monoblasti**.
- **Monoblastica** (o M5): la popolazione leucemica è costituita da **monoblasti**, precursori immaturi dei monociti.
- **Eritroblastica** (o M6): una quota più o meno consistente dei blasti leucemici è costituita da **eritroblasti**, precursori immaturi dei globuli rossi.
- **Megacarioblastica** (o M7): la popolazione leucemica è costituita da **megacarioblasti**, precursori immaturi delle piastrine.

Anche le leucemie acute linfoide vengono distinte in vari tipi, in ba-

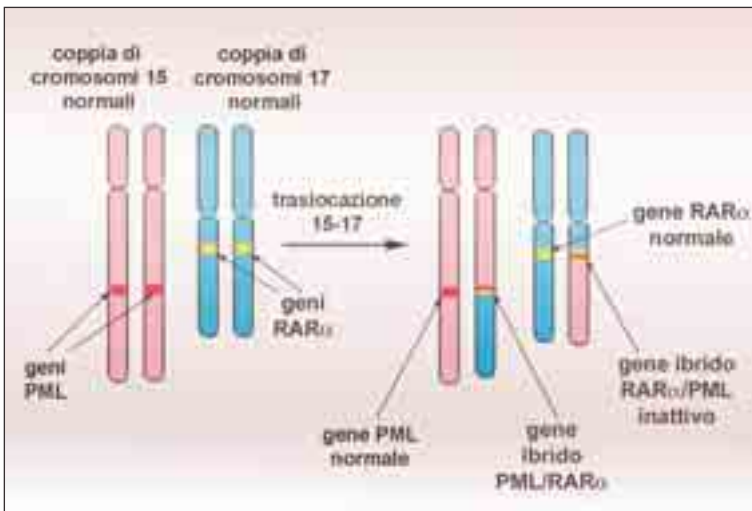


Fig. 2  
Schema della traslocazione 15-17.

se alla presenza di particolari molecole sulla loro superficie, rivelata dall'immunofenotipo.

- **Linfoblastiche B:** presentano sulla superficie dei blasti alcune molecole tipiche dei linfociti B e dei precursori. A seconda del grado di differenziazione dei blasti si distinguono due forme:

- **Linfoblastica a precursori B:** caratterizzata da blasti poco differenziati.

- **Linfoblastica B matura:** caratterizzata da blasti più differenziati.

- **Linfoblastica T:** i blasti che la caratterizzano sono identificati dall'immunofenotipo come precursori dei linfociti T.

Questa divisione delle leucemie acute in vari tipi, che chiameremo **classificazione morfologica**, è utilizzata sia per la valutazione prognostica sia per orientare le scelte terapeutiche; come si vedrà più avanti, deve però essere integrata da una classificazione genetica.

### Che cosa non funziona?

Numerose alterazioni genetiche delle leucemie acute sono già state identificate ed altre lo saranno sicuramente in futuro. È stato dimostrato che alcune alterazioni sono direttamente responsabili

della trasformazione neoplastica della cellula colpita, mentre altre sembrano non avere un ruolo importante ed insorgono tardivamente, in cellule che hanno già subito un danno primitivo.

In genere non esiste un'alterazione specifica attribuibile a ciascun tipo di leucemia identificato nella classificazione morfologica; l'unica eccezione è costituita dalla leucemia promielocitica, caratterizzata dalla **traslocazione 15-17**. Si tratta della trasposizione di una par-



te del cromosoma 15 sul cromosoma 17 e viceversa, di una parte del cromosoma 17 sul 15. La maggior parte di un gene, chiamato RAR $\alpha$  (Retinoic Acid Receptor  $\alpha$ ) originariamente posta sul cromosoma 17, va a saldarsi con una porzione di un altro gene (chiamato PML) posta sul cromosoma 15 (*Fig. 2*). Si forma così un gene ibrido che dà luogo alla sintesi di una nuova proteina, PML-RAR $\alpha$ , invece della normale proteina RAR $\alpha$ . Mentre la proteina normale induce la differenziazione dei promielociti in presenza di quantità fisiologiche di acido retinoico, la proteina di fusione PML-RAR $\alpha$  è incapace di svolgere tale funzione. Il risultato della traslocazione 15-17 si traduce quindi nell'accumulo di precursori granulocitari bloccati nel loro processo differenziativo allo stadio di promielocito.

Un'altra mutazione genetica, riscontrabile nel 15% delle leucemie acute mieloidi, è la **traslocazione 8-21**. In questo caso il gene CBF $\alpha$ , posto sul cromosoma 21, va a fondersi con il gene ETO, posto sul cromosoma 8. La normale proteina prodotta dal gene CBF $\alpha$  collabora con un'altra proteina, detta CBF $\beta$ , nel dirigere la maturazione e differenziazione delle cellule emopoietiche; la proteina derivante dal gene di fusione CBF $\alpha$ /ETO, non solo è inefficiente, ma è capace di inibire anche la funzione integrata di CBF $\alpha$  e CBF $\beta$  normali. Il risultato è ancora una volta l'accumulo di cellule bloccate nella loro differenziazione.

Nell'**inversione del cromosoma 16**, che interessa un altro 15% delle leucemie acute mieloidi, avviene uno scambio fra le due estremità del cromosoma; in questo modo il gene CBF $\beta$ , posto sul braccio corto, va a saldarsi col gene SMMHC, posto sul braccio lungo dello stesso cromosoma (*Fig. 3*). Anche in questo caso, la proteina di fusione CBF $\beta$ -SMMHC inibisce la normale funzione delle proteine CBF $\alpha$  e CBF $\beta$  provocando il blocco della differenziazione e l'accumulo di precursori emopoietici immaturi.

Altre traslocazioni, riscontrate in leucemie acute sia mieloidi che

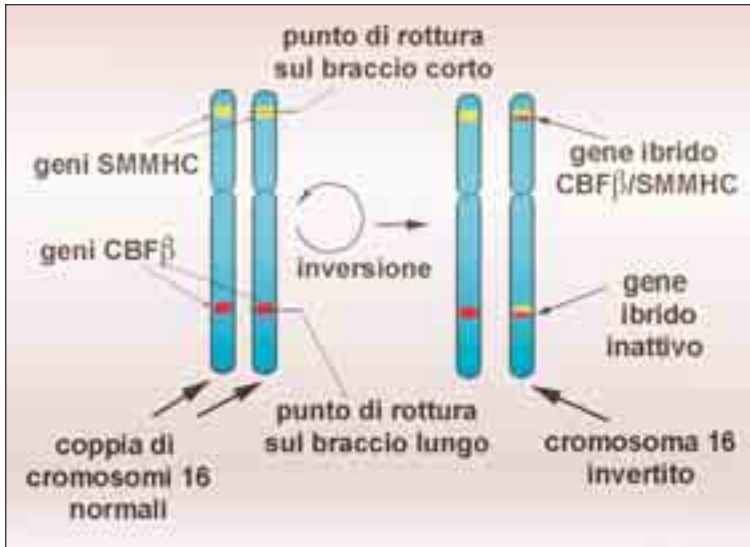


Fig. 3  
 Schema dell'inversione del cromosoma 16.

linfoidi, interessano il gene **MLL**, posto sul braccio lungo del cromosoma 11. Sono note almeno 30 traslocazioni coinvolgenti questo gene; le più frequenti sono la **4-11**, la **9-11**, la **11-19**, la **6-11** e la **10-11**. In tutte queste traslocazioni viene persa la porzione terminale del gene MLL, così il gene di fusione dà luogo ad una proteina priva della porzione corrispondente, chiamata SET. L'assenza della porzione SET nella proteina di fusione impedisce l'interazione con altre proteine regolatrici e si conclude nella mancata differenziazione delle cellule colpite dalla traslocazione.

Nel 30% delle leucemie acute linfoblastiche dell'adulto è presente una **traslocazione 9-22**. In seguito alla traslocazione si forma un gene di fusione BCR/ABL e la proteina che ne deriva mostra proprietà del tutto diverse da quelle delle singole proteine BCR ed ABL: le cellule colpite vengono infatti stimolate a proliferare e risultano svincolate da numerosi meccanismi di controllo.

Le alterazioni genetiche finora descritte sono comuni nelle leucemie acute primitive, cioè insorte e diagnosticate come tali, senza una storia precedente di mielodisplasia. Esse sono per la maggior parte traslocazioni che danno luogo ad una proteina di fusione anomala; quest'ultima, contrariamente alla proteina normale, è incapace di regolare i delicati processi di proliferazione e differenziazione dei precursori emopoietici.

Le leucemie acute che derivano da una mielodisplasia, dette leucemie acute secondarie, sono invece caratterizzate dalla perdita di specifiche regioni cromosomiche. Le alterazioni riscontrate più frequentemente sono la delezione di una porzione più o meno estesa del braccio lungo del cromosoma 5 (**5q-**), la delezione di una parte del braccio lungo del cromosoma 7 (**7q-**) e la delezione di una parte del braccio lungo del cromosoma 20 (**20q-**).

Queste delezioni, presenti nelle mielodisplasie già prima dell'evoluzione leucemica, coinvolgono numerosi geni e zone del DNA dove agiscono proteine regolatrici. Alcuni dei geni coinvolti sono noti per essere implicati nell'emopoiesi ed altri hanno ancora funzioni sconosciute. Durante la progressione della mielodisplasia si verificano ulteriori danni genetici, favoriti da quelli primitivi, finché una delle cellule coinvolte non subisce un'alterazione capace di svincolarla completamente dai meccanismi che controllano la differenziazione e la proliferazione; da quest'unica cellula discende infine tutta la popolazione leucemica, costituita da almeno mille miliardi di cellule.

Anche le leucemie acute secondarie a terapia con farmaci alchilanti (vedere più avanti) sono caratterizzate da una fase preliminare di mielodisplasia più o meno lunga, così come buona parte delle leucemie acute dei pazienti anziani. Entrambi questi tipi di leucemia presentano le alterazioni genetiche tipiche di quelle secondarie a mielodisplasia.



Le alterazioni descritte sopra sono alcune delle più frequenti e meglio studiate, ma ve ne sono molte altre. Oltre metà delle leucemie acute presenta alterazioni genetiche riconosciute come responsabili della trasformazione neoplastica; una parte si accompagna ad anomalie non ancora decifrate completamente e una piccola quota non mostra alterazioni con gli attuali metodi di indagine.

È prevedibile che i continui progressi in questo campo permetteranno in futuro di conoscere tutte le anomalie responsabili della trasformazione leucemica. Tuttavia, già oggi le indagini genetiche sono un ausilio indispensabile, non solo per la diagnosi, ma anche per la terapia delle leucemie acute.

### Quali sono le cause?

Sebbene siano note molte delle alterazioni genetiche responsabili delle leucemie acute, non sono ancora chiare le modalità ed i motivi per cui tali alterazioni si verificano nel singolo individuo.



Sono tuttavia conosciute alcune condizioni che incrementano il rischio di insorgenza di leucemia acuta:

- **Età:** 60-70% di tutte le leucemie acute si verificano in pazienti con più di 50 anni.
- **Predisposizione genetica:** nei soggetti colpiti da alcune rare malattie ereditarie caratterizzate da un difetto dei meccanismi di riparazione del DNA (sindrome di Bloom, anemia di Fanconi e sindrome di Li-Fraumeni) si riscontra un'incidenza molto elevata di leucemia acuta. Anche nella sindrome di Down, in cui l'anomalia genetica è costituita da una trisomia del cromosoma 21, il rischio di leucemia è aumentato di 20 volte.

• **Radiazioni:** il dramma del bombardamento di Hiroshima e Nagasaki ha evidenziato che l'incidenza di leucemie acute fra i soggetti esposti alle radiazioni 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 comportano alcun rischio.

• **Benzene ed altre sostanze chimiche:** lavoratori esposti per lunghi periodi a solventi contenenti benzene hanno mostrato un'elevata incidenza di leucemia acuta. Anche l'esposizione ad erbicidi e pesticidi usati in agricoltura aumenta moderatamente il rischio. Il fumo di sigaretta contiene numerose sostanze, tra cui il benzene, in grado di provocare neoplasie. Si stima che circa un quarto delle leucemie acute mieloidi sia attribuibile 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 costituita da una leucemia acuta. Il rischio è ulteriormente aggravato dall'associazione tra farmaci alchilanti e radioterapia.

• **Virus:** HTLV-1 (Human T Leukemia Virus 1) è un virus correlato con una forma di leucemia acuta T dell'adulto, frequente in Giappone e nei Caraibi ma molto rara nei Paesi occidentali.

• **Malattie mieloproliferative croniche e mielodisplasie:** quando non è trattata con una terapia eradicante, la leucemia mieloide cronica evolve invariabilmente in leucemia acuta in un periodo medio di 5 anni. Oltre alla leucemia mieloide cronica, vi è un'altra malattia mieloproliferativa con un rischio particolarmente

te elevato di trasformazione leucemica: la mielofibrosi idiopatica può infatti evolvere in leucemia acuta circa nel 20% dei pazienti. Infine, come già accennato, la trasformazione leucemica avviene anche in una buona parte delle mielodisplasie. Chi fosse interessato ad approfondire una delle suddette malattie, può richiedere l'opuscolo di questa stessa collana ad essa dedicato.

A parte l'età, nel singolo paziente è piuttosto raro riscontrare l'esistenza anche di uno solo dei fattori di rischio elencati; in realtà si conosce assai poco dei meccanismi responsabili delle traslocazioni e delezioni tipiche della leucemia acuta, per cui si può concludere che le cause rimangono in gran parte sconosciute.

### Quante sono le persone colpite?

Nei Paesi industrializzati 4 persone su 100.000 si ammalano ogni anno di leucemia acuta mieloide (oltre 2000 nuovi casi ogni anno in Italia). L'incidenza aumenta con l'età e



passa da circa 1 caso su 100.000 per i trentenni a 10 casi su 100.000 per i settantenni e 20 casi su 100.000 per i novantenni (Fig. 4).

Anche i bambini possono ammalarsi di leucemia acuta mieloide, sia pure con un'incidenza molto ridotta (ogni anno 150-200 nuovi pazienti di età inferiore a 14 anni nel nostro Paese).

La leucemia acuta linfoide ha invece un'incidenza più elevata fra 2 e 5 anni, tanto da risultare la neoplasia più frequente in questa fascia di età (5-6 bambini ogni 100.000). L'incidenza decresce quindi progressivamente, fino a circa 0,5 su 100.000 a 20 anni, per risalire dopo i 50 anni, fino a 2,5 nuovi casi per anno ogni 100.000 novantenni (Fig. 5).

Complessivamente, le leucemie acute linfoidi hanno un'inciden-

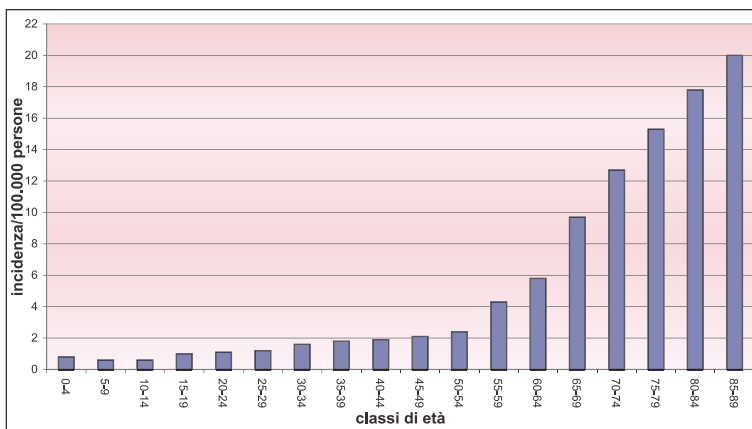


Fig. 4  
 Incidenza delle leucemie acute mieloidi per classi di età.

za pari ad un terzo delle forme mieloidi (circa 700 nuovi casi ogni anno in Italia). Mentre le leucemie mieloidi sono ugualmente distribuite fra i due sessi, quelle linfoidei sono leggermente più frequenti nei maschi.

Le leucemie acute del bambino sono diverse da quelle dell'adul-

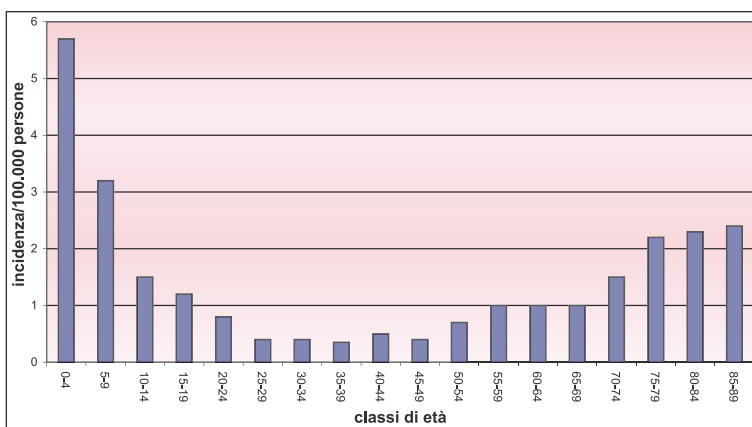


Fig. 5  
 Incidenza delle leucemie acute linfoidei per classi di età.

to sia per la storia naturale sia per la prognosi e la possibilità di successo terapeutico, per cui necessitano di una trattazione separata. In quest'opuscolo si farà riferimento esclusivamente alle leucemie acute dell'adulto.

### Come si presenta la malattia?

Raramente la diagnosi di leucemia acuta avviene in completa assenza di sintomi, in occasione di esami di laboratorio eseguiti per altri motivi.

I sintomi sono solitamente riconducibili all'infiltrazione del midollo osseo e/o di altri organi da parte delle cellule leucemiche. L'infiltrazione del midollo osseo determina l'**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 costituiti prevalentemente da innocue manifestazioni cutanee (petecchie ed ecchimosi) e sanguinamenti gengivali; talvolta, quando il numero delle piastrine è particolarmente ridotto, si possono verificare pericolose emorragie intestinali, polmonari o cerebrali.

La frequenza e la gravità delle infezioni sono direttamente correlate alla **granulocitopenia**; se il numero di granulociti è inferiore a  $500/\mu\text{L}$ , gli episodi infettivi, specialmente a carico dell'apparato respiratorio, si fanno numerosi e, se tale valore scende sotto i  $100/\mu\text{L}$ , diventano particolarmente gravi. Il sintomo principale è la febbre, non sempre accompagnata da altri sintomi più specifici dipendenti dalla localizzazione dell'infezione.

Talvolta, specialmente quando il numero dei blasti leucemici è molto elevato, il paziente lamenta **dolori ossei ed articolari** diffu-

si, dovuti all'aumento della pressione negli spazi midollari stipati dalle cellule leucemiche. Queste ultime arrivano attraverso il sangue in tutti i distretti dell'organismo e spesso si accumulano nella milza e nel fegato, determinando il loro aumento di volume e la comparsa di sintomi quali una sensazione di **ingombro addominale** e **difficoltà digestive**.

I pazienti con leucemia acuta mieloide di tipo monoblastico o mielomonoblastico lamentano spesso **gonfiore gengivale**: esso è dovuto alla particolare tendenza dei monoblasti ad accumularsi in questa sede oltre che nella cute.

Anche le leucemie acute linfoide tendono ad infiltrare in maniera privilegiata alcuni organi o tessuti: invadono più frequentemente il mediastino, la cute, i linfonodi e il sistema nervoso centrale. Quest'ultima localizzazione, poco frequente all'epoca della diagnosi, può essere responsabile di ricadute in pazienti che non eseguono un'adeguata profilassi con le modalità che saranno descritte più avanti.

Quando il conteggio dei globuli bianchi nel sangue è molto elevato per la presenza di un gran numero di blasti leucemici (oltre 100.000/ $\mu$ L) si può verificare un pericoloso rallentamento della circolazione del sangue, specialmente in ambito polmonare e cerebrale. Questa condizione, chiamata **leucostasi**, provoca la comparsa di gravi difficoltà respiratorie ed alterazioni dello stato mentale, imponendo un immediato intervento per ridurre il numero dei globuli bianchi.

Un'altra modalità di presentazione che si configura come un'emergenza medica è la **coagulazione intravascolare disseminata** (C.I.D.).

La C.I.D. si associa più spesso alla leucemia acuta promielocitica, ma può verificarsi anche in altri tipi, sia mieloidi sia linfoide, specialmente in occasione di un'infezione grave ed estesa. Essa è do-

vuta alla morte contemporanea di molte cellule leucemiche e alla conseguente liberazione di sostanze capaci di attivare la coagulazione del sangue all'interno dei vasi. La C.I.D. provoca estese emorragie a livello cutaneo, nasofaringeo, renale, intestinale e cerebrale; queste ultime sono particolarmente temibili e possono essere causa di decesso. L'improvvisa insorgenza di emorragie è spesso il motivo per cui il paziente con leucemia promielocitica giunge all'osservazione del medico, prima ancora che la malattia possa dare segno di sé con i classici sintomi dell'insufficienza midollare.

I sintomi descritti possono naturalmente manifestarsi in varie combinazioni e con diversa intensità nel singolo paziente; inoltre, molti sono aspecifici e possono essere espressi nelle malattie più disparate.

La diagnosi di certezza viene posta quasi sempre con il semplice esame dell'**emocromo**. Esso permette di dimostrare l'anemia, la piastrinopenia e, spesso, l'aumento dei globuli bianchi. L'esame microscopico rivela che questi ultimi sono blasti leucemici anziché globuli bianchi normali del sangue periferico. Talvolta i blasti sono pochissimi o sono assenti; in questo caso i normali leucociti e soprattutto i granulociti sono molto ridotti, testimoniando l'esistenza di una insufficienza midollare.

Il **mielogramma**, eseguito su un campione di midollo prelevato da un osso del bacino, evidenzia sempre l'aumento dei blasti. Talvolta i blasti leucemici sono le uniche cellule rinvenibili; più frequentemente vi è ancora una quota variabile di precursori emopoietici normali.

È possibile inquadrare ogni singolo caso di leucemia in uno dei tipi descritti nella classificazione morfologica grazie all'esame del midollo, integrato dall'immunofenotipo.

Gli esami di citogenetica e biologia molecolare consentono infi-

ne di svelare la presenza delle alterazioni genetiche più caratteristiche, tanto importanti ai fini prognostici e terapeutici.

### Come evolve la malattia?

In assenza di un trattamento efficace, le leucemie acute risultano letali entro pochi mesi a causa di infezioni od emorragie conseguenti all'insufficienza midollare.

Negli ultimi trent'anni si sono ottenuti importanti progressi nella terapia di queste neoplasie. Prima del 1970, il 15% dei pazienti con leucemia mieloide sopravviveva a 5 anni dalla diagnosi, per cui, salvo rare eccezioni, poteva considerarsi guarito. Oggi questa percentuale è salita al 40% circa.

In molti casi, le indagini di citogenetica e di biologia molecolare permettono di prevedere una maggiore o minore sensibilità delle leucemie alla terapia; altri fattori quali l'età, la presenza di localizzazioni extramidollari, una storia di mielodisplasia o di una precedente terapia antineoplastica concorrono nella valutazione prognostica.

Nelle leucemie acute mieloidi, il riscontro di una traslocazione 8-21 o di una inversione nel cromosoma 16 permettono di prevedere una buona risposta alla terapia, mentre la delezione del cromosoma 5 o 7, la trisomia 8 o la traslocazione 9-11 indicano una minor sensibilità al trattamento convenzionale.

Il riscontro della traslocazione 15-17 nella leucemia acuta promielocitica indica non solo una buona risposta alla terapia, ma anche la necessità di usare un farmaco particolarmente attivo in questa forma: l'acido trans-retinoico.

Le leucemie acute linfoide dell'adulto hanno una prognosi gene-





ralmente meno favorevole di quelle mieloidi. Anche per esse sono utili le indagini genetiche: le traslocazioni 9-22 e 4-11 fanno prevedere un'insufficiente risposta alla terapia convenzionale, mentre la traslocazione 10-14 si associa ad una prognosi particolarmente favorevole.

Nella *Tabella 1* è riportata la classificazione prognostica basata sulle più frequenti alterazioni genetiche.

Dalle considerazioni sopra esposte risulta evidente come la terapia delle leucemie acute debba diversificarsi in base alle caratteristiche genetiche di ciascun caso. Infatti, compatibilmente con l'età e le condizioni generali del paziente, la malattia con prognosi sfavorevole richiede un trattamento particolarmente aggressivo.

Leucemie	Prognosi	Criteri citogenetici
Mieloidi	Favorevole	Traslocazione 15-17 Inversione del cromosoma 16 Traslocazione 8-21 senza anomalie complesse
	Intermedia	Assenza di anomalie evidenti <u>Trisomia</u> del cromosoma 8
	Sfavorevole	<u>Delezione</u> o <u>monosomia</u> del cromosoma 5 Delezione o monosomia del cromosoma 7 Traslocazioni del gene MLL Anomalie complesse Traslocazione 9-22
Linfoidi B	Favorevole	Assenza di anomalie evidenti Presenza di numerose trisomie (più di 50 cromosomi) Traslocazione 12-21
	Sfavorevole	Traslocazione 9-22 Traslocazione 4-11 Traslocazione 1-19 Traslocazione 8-14 Traslocazione 2-8 Traslocazione 8-22 Trisomia del cromosoma 8 Monosomia del cromosoma 7
Linfoidi T	Favorevole	Traslocazione 10-14
	Intermedia	Assenza di anomalie o altre traslocazioni

*Tabella 1*

*Classificazione prognostica delle leucemie acute, elaborata sulla base delle alterazioni genetiche più frequenti.*

La leucemia che si riscontra nei pazienti anziani è spesso caratterizzata da alterazioni genetiche sfavorevoli e da una più elevata resistenza ai farmaci chemioterapici. L'età ed eventuali malattie concomitanti diminuiscono inoltre la tolleranza di questi pazienti ai trattamenti chemioterapici più intensivi e al trapianto di midollo. Poiché la leucemia acuta dell'adulto insorge mediamente a 65 anni, per molti pazienti la prognosi è sfavorevole soltanto in virtù dell'età avanzata. Il rapido aumento delle conoscenze degli intimi meccanismi responsabili della trasformazione leucemica lascia sperare che, come già succede per la leucemia promielocitica, siano presto disponibili trattamenti meno tossici e più efficaci anche per le leucemie dell'anziano.

### Quali sono i trattamenti disponibili?

È necessario che tutti i pazienti con leucemia acuta intraprendano la terapia il più precocemente possibile dopo la diagnosi. L'intento è di ottenere uno stato di **remissione** della malattia.



La remissione si accompagna all'apparente scomparsa dei blasti leucemici e alla ripresa della normale attività midollare, contrassegnata 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 combinazioni diverse di farmaci chemioterapici per i tipi linfoide e mieloidi; inoltre, il trattamento della leucemia promielocitica con traslocazione 15-17 si differenzia da quello degli altri tipi di leucemia mieloide.

Alla terapia di induzione, che si protrae per circa un mese, segue

la cosiddetta **terapia post-remissionale**, il cui scopo è eliminare anche la minima quota di cellule leucemiche residue.

Nella maggior parte dei casi, lo stato di remissione ottenuto con la terapia di induzione è infatti soltanto apparente, poiché è ancora presente un numero ridottissimo di cellule leucemiche (non rilevabile con il semplice esame del mielogramma), responsabile di una **ricaduta** della malattia dopo un periodo variabile (Fig. 6).

Recentemente sono stati sviluppati mezzi di indagine molto sofisticati in grado di svelare la presenza di una cellula leucemica ogni diecimila o centomila cellule normali; essi si avvalgono della biologia molecolare o dell'immunofenotipo e permettono di

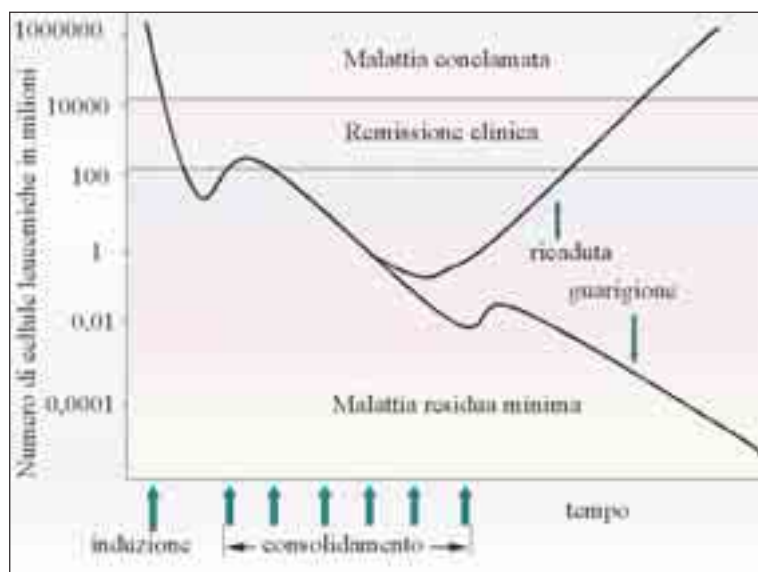


Fig. 6

Rappresentazione schematica delle variazioni nel numero di cellule leucemiche in funzione dello stato della malattia. Si noti che nella remissione clinica il loro numero complessivo è compreso fra 100 milioni e 10 miliardi; esse tuttavia ammontano a meno del 5% di tutte le cellule midollari. Lo schema evidenzia il ruolo della terapia di consolidamento nella riduzione della malattia residua minima.

definire con certezza la presenza della cosiddetta **malattia minima residua**.

La quantificazione della malattia minima residua è un fondamentale fattore prognostico aggiuntivo: diversamente da quelli finora elencati, ha il pregio di non essere predefinito al momento della diagnosi e fornisce indicazioni precoci sulla dinamica della leucemia nel singolo paziente. Se la malattia minima residua supera determinati valori soglia, è indice di una probabile ricaduta e in molte occasioni condiziona il cambiamento della strategia terapeutica, nell'intento di eliminare completamente le cellule leucemiche residue. Nei pazienti con fattori prognostici favorevoli, la terapia post-remissionale è generalmente costituita da una **chemioterapia** con farmaci simili a quelli usati durante la fase di induzione, seguita o meno da chemio-radioterapia ad alte dosi ed **autotrapianto** di midollo. Nei pazienti a rischio elevato, la chemioterapia post-remissionale non è in grado di eradicare completamente la malattia; in questi casi è indicato, se possibile, l'**allograpianto** da fratello compatibile o da donatore non apparentato.

Per il trattamento delle ricadute si possono utilizzare protocolli di **chemioterapia di salvataggio**, associati o meno a procedure trapiantologiche, secondo l'intervallo trascorso dalla fine della terapia precedente, l'età e le condizioni generali del singolo paziente.

A questo punto, prima di descrivere più dettagliatamente la terapia delle diverse forme di leucemia acuta, è necessaria una spiegazione sintetica delle procedure terapeutiche appena elencate.

### **Chemioterapia**

I farmaci chemioterapici hanno in comune la proprietà di inibire il complicato processo della proliferazione cellulare; ogni famiglia di farmaci agisce con modalità diverse contro una

specifica fase del processo. In base al meccanismo di azione si distinguono le seguenti classi di farmaci:

**Antracicline:** si legano stabilmente al DNA impedendone la duplicazione durante la proliferazione cellulare. Appartengono a questo gruppo la Daunorubicina, la Doxorubicina, il Mitoxantrone e l'Idarubicina.

**Antimetaboliti:** si tratta quasi sempre di molecole simili a quelle che formano il DNA, per questo chiamati anche analoghi purinici o pirimidinici. Gli antimetaboliti inibiscono l'attività

di svariati enzimi che rendono possibile la sintesi del DNA e quindi la proliferazione cellulare.

Fanno parte di questo gruppo la Citarabina, la Fludarabina, la 6-Mercaptopurina, la Tioguanina e il Metotrexate.



**Alchilanti:** si legano al DNA rendendo instabile la sua struttura molecolare. Le basi a cui sono legati gli alchilanti si staccano facilmente, rendendo impossibile la duplicazione del DNA e la successiva sintesi delle proteine. Appartengono a questa famiglia la Ciclofosfamide, il Busulfano e la Procarbazina.

**Alcaloidi della Vinca:** derivano da una comune pianta tropicale, la *Vinca rosea*. Il loro meccanismo d'azione è diverso da quello degli altri chemioterapici: essi si legano al fuso mitotico, una particolare struttura che si forma durante la divisione della cellula proliferante; in questo modo viene impedita la distribuzione dei cromosomi nelle due cellule figlie e la cellula muore. La Vincristina e la Vinblastina appartengono a questo gruppo.

**Inibitori delle topoisomerasi:** sono molecole che si legano a particolari enzimi, le topoisomerasi, che intervengono nei processi di replicazione, trascrizione e riparazione del DNA. Il legame dell'inibitore con la topoisomerasi ne impedisce la

corretta azione e causa la morte cellulare. Fanno parte di questa famiglia l'Etoposide e il Topotecan.

**Asparaginasi:** in realtà non si tratta di un vero e proprio farmaco chemioterapico, ma di un enzima che distrugge l'asparagina, un aminoacido indispensabile per la sintesi di numerose proteine. Mentre le cellule normali e quelle di molte neoplasie sono capaci di produrre da sole l'asparagina necessaria per la sintesi proteica, quelle della leucemia acuta linfoblastica non sanno farlo e devono utilizzare l'asparagina che arriva loro attraverso il sangue; la distruzione dell'aminoacido contenuto nel sangue ad opera dell'enzima, si traduce in un temporaneo svantaggio proliferativo per i linfoblasti leucemici.

**Corticosteroidi:** sono derivati del Cortisone, un ormone che noi tutti produciamo. Dosi elevate di Corticosteroidi sono in grado di provocare la morte sia dei linfociti normali sia di quelli neoplastici con meccanismi ancora poco noti; perciò sono largamente usati nella terapia delle leucemie linfoblastiche e di altre neoplasie dei linfociti, come linfomi e mielomi. Appartengono a questa famiglia il Prednisone e il Desametasone.

**ATRA** (da "All Trans-Retinoic Acid"): questo farmaco, che non è un chemioterapico in senso stretto, ha un ruolo fondamentale nella terapia della leucemia acuta promielocitica. Il suo meccanismo d'azione è specifico e strettamente collegato con l'alterazione genetica responsabile della trasformazione neoplastica: la traslocazione 15-17. L'ATRA è infatti capace di sbloccare la resistenza dei promielociti leucemici alla normale azione differenziante dell'acido retinoico (vitamina A).

## Radioterapia

I pazienti con leucemia acuta linfoblastica possono presentare ricadute a livello del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale). Le cellule di questo tipo di leucemia hanno infatti una particolare tendenza a localizzarsi in queste sedi, dove non vengono uccise dalla chemioterapia grazie all'esistenza della cosiddetta **barriera ematoencefalica** (un insieme di strutture che impedisce l'accesso a molti farmaci presenti nel sangue). Per prevenire una ricaduta a livello del sistema nervoso centrale, i pazienti con leucemia acuta linfoblastica sono sottoposti a radioterapia in sede cranica e somministrazione intratecale di Metotrexate; quest'ultima consiste nell'iniezione diretta del farmaco dentro lo spazio, racchiuso dalle vertebre, in cui è situato il midollo spinale. La radioterapia cranica non è comunque eseguita in tutti i Centri: alcuni protocolli prevedono la sola somministrazione intratecale di Metotrexate, associata o meno ad alte dosi dello stesso farmaco per via endovenosa.

## 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 citoferesi 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, quan-

do 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'**allograpianto** (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'eve-

nenza 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'allograpianto è preceduto da una pesante chemioterapia, associata o meno a radioterapia: essa ha lo scopo di distruggere le cellule neoplastiche ed annientare le difese immunitarie del paziente, preparandolo 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 ripopolare gli spazi midollari, appena "svuotati" dalla terapia.



L'allografto 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 esegue l'allografto, prende in considerazione questa possibilità terapeutica per pazienti fino a 60 anni se c'è un fratello compatibile e fino a 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 leucemia acuta 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 terapia post-remissionale, 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.

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

Prenderemo ora in esame gli schemi di trattamento delle leucemie acute mieloidi e linfoidi nonché quello della leucemia promielocitica, che prevede modalità terapeutiche peculiari.

### **Leucemie acute mieloidi**

La **terapia di induzione** è di solito indipendente dalla prognosi ed uguale per tutti i pazienti. Essa utilizza due farmaci fondamentali, l'antimetabolita **Citarabina** e un'antraciclina: **Daunorubicina** o **Idarubicina**. Alcuni protocolli prevedono l'aggiunta di un terzo farmaco come la Tioguanina o l'Etoposide. La somministrazione dei chemioterapici avviene attraverso il catetere venoso centrale: un tubicino di plasti-

ca morbida e flessibile che è inserito in una vena del collo previa anestesia locale. Attraverso il catetere vengono somministrati tutti i 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.

Questo trattamento induce la remissione completa circa nel 75% dei pazienti di età inferiore ai 65 anni; tale percentuale è un po' superiore nei soggetti a basso rischio e un po' inferiore in quelli a rischio elevato.

La scelta della **terapia post-remissionale** è influenzata dalla categoria di rischio in cui è inquadrato il paziente all'epoca della diagnosi.

Nei pazienti con **prognosi favorevole** si ottengono buoni risultati con la cosiddetta **chemioterapia 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 quattro 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.

Per i pazienti di età inferiore a 60 anni con **prognosi intermedia**, con un fratello compatibile e senza controindicazioni per malattie concomitanti, è indicato l'**allotrapianto**; esso viene eseguito precocemente, evitando l'ulteriore che-

mioterapia di consolidamento. I pazienti a rischio intermedio che non hanno un fratello compatibile, che hanno meno di 70 anni e sono in buone condizioni generali, possono giovare dell'**autotrapianto**. La raccolta delle cellule staminali autologhe avviene generalmente dopo due o tre cicli di terapia di consolidamento, quando il numero delle eventuali cellule leucemiche contaminanti è molto ridotto.

Per i pazienti con **prognosi sfavorevole** che abbiano un fratello HLA identico è indicato l'**allotrapianto**, compatibilmente con l'età e le condizioni generali. Per coloro che non possono fruire del trapianto da fratello, 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, ma in questi pazienti è pur sempre in grado di fornire risultati migliori della chemioterapia o dell'autotrapianto.

Le leucemie acute dell'età avanzata presentano spesso alterazioni genetiche prognosticamente sfavorevoli. Inoltre, la terapia dei **pazienti anziani** è resa difficoltosa dalla maggior incidenza di complicazioni causate dalla terapia post-remissionale. Sia la chemioterapia di consolidamento, sia le procedure trapiantologiche sono generalmente impraticabili per gli ultrasessantenni. I pazienti anziani privi di gravi malattie concomitanti, sopportano abbastanza bene la terapia di condizionamento e il 50% ottiene una remissione completa. Sebbene molti pazienti possano tollerare discretamente un

ciclo di terapia di consolidamento a dosi ridotte, ciò non è sufficiente a produrre un significativo aumento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di induzione.

In seguito all'introduzione di svariati farmaci innovativi, di cui si farà cenno più avanti, sono state avviate numerose sperimentazioni finalizzate alla ricerca di una forma di terapia post-remissionale meno aggressiva, ma capace di curare comunque queste leucemie. La disponibilità di farmaci meno tossici comporterà ovviamente un enorme vantaggio anche nella cura dei pazienti più giovani.

La terapia delle leucemie **ricadute** e di quelle **refrattarie** (insensibili alla prima linea di terapia) sfrutta generalmente farmaci e dosaggi diversi da quelli usati nel primo trattamento; qualche esempio di protocolli alternativi, detti di salvataggio, è costituito dalla **Citarabina ad alte dosi** e dalle associazioni **Mitoxantrone-Citarabina** o **Etoposide-Ciclofosfamide**.

La possibilità di ottenere una seconda remissione con un trattamento chemioterapico dipende strettamente dalla durata della fase di remissione. I pazienti con una prima remissione superiore ai 2 anni hanno ottime possibilità di ottenerne un'altra; quelli in cui la durata della remissione è inferiore ad un anno e quelli con malattia refrattaria rispondono alla chemioterapia di seconda linea solo nel 15% dei casi.

Compatibilmente con l'età e le condizioni generali, i pazienti refrattari e quelli con una prima remissione di breve durata sono quindi da considerare candidati al trapianto autologo od allogenico.

### **Leucemie acute linfoidi**

La **terapia di induzione** prevede l'associazione di diversi agenti chemioterapici. Tra i farmaci più usati ricordiamo il **Pred-**

nisone, la Vincristina, la Daunorubicina, l'Asparaginasi e la Ciclofosfamide; il dosaggio e la cadenza con cui vengono somministrati varia a seconda del protocollo.

Due forme particolari di leucemia acuta linfoblastica meritano di essere ricordate in quanto richiedono un particolare trattamento terapeutico.

La prima è la leucemia linfoblastica B matura con traslocazione 8-14 e la seconda è la leucemia linfoblastica T. Entrambe queste forme sono poco sensibili agli usuali protocolli di induzione, mentre rispondono bene a trattamenti in cui il farmaco principale è la Ciclofosfamide a dosi elevate. Sono state sviluppate anche terapie di induzione con associazioni diverse da quelle "convenzionali": alcuni protocolli prevedono l'iniziale somministrazione di farmaci usati nelle forme mieloidi (ad esempio Citarabina e Mitoxantrone), seguita solo in una seconda fase dai "classici" farmaci in uso nelle forme linfoidei.

La terapia di induzione, che richiede un periodo di ricovero spesso superiore a un mese, causa una transitoria ma profonda inibizione dell'attività midollare e in tutto questo periodo il paziente è esposto al rischio di infezioni. La somministrazione dei chemioterapici e di tutti gli altri farmaci (ad esempio gli antibiotici), avviene attraverso un **catetere venoso centrale**.

Con i regimi di terapia attuali, il 70-80% dei pazienti ottiene una remissione completa.

Una **terapia post-remissionale** è comunque necessaria per mantenere il risultato nel tempo. Come per le leucemie mieloidi, la scelta terapeutica è condizionata dall'età del paziente e dall'esistenza o meno di fattori prognostici sfavorevoli.

Buona parte dei pazienti con **prognosi favorevole** si può giovare della chemioterapia convenzionale, che prevede due ulteriori fasi: una di consolidamento e una di mantenimento. Esistono svariati regimi di **consolidamento**: il principio su cui si basano è l'uso a rotazione di una serie di farmaci chemioterapici per eludere il frequente fenomeno della farmacoresistenza. La Citarabina, la 6-Mercaptopurina, il Metotrexate, la Tioguanina, la Vincristina, la Doxorubicina, la Daunorubicina, la Ciclofosfamide, l'Etoposide e il Prednisone sono tutti utilizzati, in vari dosaggi ed associazioni, nei principali schemi di chemioterapia rotazionale. In molti protocolli, la Citarabina e il Metotrexate vengono somministrati a dosaggi elevati: in questo modo essi sono in grado di superare la barriera ematoencefalica, raggiungendo concentrazioni terapeutiche anche a livello del sistema nervoso centrale. L'intera fase di consolidamento prevede la ripetizione ciclica di un singolo schema oppure il concatenamento di schemi diversi di chemioterapia, per una durata complessiva variabile da 4 a 6 mesi.

Alla terapia di consolidamento segue quella di **mantenimento**, basata sulla somministrazione orale giornaliera di 6-Mercaptopurina e settimanale di Metotrexate per via intramuscolare. La terapia di mantenimento si protrae generalmente per due o tre anni.

Alle fasi iniziali della terapia si sovrappone infine la **profilassi delle localizzazioni al sistema nervoso centrale**; un tempo basata esclusivamente sulla radioterapia cranica e la somministrazione intratecale di Metotrexate al termine dell'induzione e del consolidamento, essa si è progressivamente arricchita di diverse modalità e schemi, comprendenti la già citata somministrazione per via endovenosa di alti dosaggi di

Citarabina e Metotrexate.

I pazienti con prognosi sfavorevole (prevalentemente affetti da leucemia a precursori B con traslocazione 9-22 o 4-11) ottengono facilmente una remissione completa con la terapia di induzione, ma essa è di breve durata e la terapia post-remissionale convenzionale non previene la ricaduta. Per questi pazienti è quindi giustificato il ricorso al trapianto di midollo allogenico nei casi in cui è disponibile un fratello HLA identico e l'età e le condizioni generali lo permettano. Per i malati con traslocazione 9-22 che non hanno un fratello HLA identico è opportuno avviare la ricerca di un donatore HLA compatibile non apparentato. In ogni caso, l'allogtrapianto si esegue dopo almeno un ciclo di terapia di consolidamento.

Il ruolo dell'autotrapianto nella terapia post-remissionale dei pazienti ad alto rischio non è ancora ben stabilito; se confrontato con la chemioterapia convenzionale non sembra offrire vantaggi significativi ma, data la sua scarsa tossicità, è stato adottato in alcuni protocolli innovativi per la terapia di consolidamento delle leucemie linfoblastiche ad alto rischio. Questi protocolli prevedono brevi cicli di terapia con farmaci diversi ad elevati dosaggi (Ciclofosfamide, Citarabina, Metotrexate, ecc.), supportati dall'autotrapianto di cellule staminali periferiche per ridurre le complicazioni dovute alla tossicità dei chemioterapici.

L'**età avanzata** (superiore a 60 anni) costituisce di per sé un fattore prognostico negativo comune a circa un terzo dei pazienti adulti con leucemia linfoblastica. Purtroppo i risultati della chemioterapia convenzionale non sono molto soddisfacenti: sebbene la terapia di induzione fornisca il 75% di remissioni complete, esse sono generalmente di breve durata.



Come nelle leucemie mieloidi, per i pazienti ultra sessantenni ci si aspetta molto dall'introduzione di farmaci con indice terapeutico più favorevole (maggior efficacia e minor tossicità). Le **ricadute** sono la principale causa di fallimento della terapia delle leucemie acute linfoidi. Esse si verificano complessivamente nel 50% dei pazienti che hanno ottenuto la remissione completa e in percentuale minore nei soggetti trattati con i regimi di chemioterapia più intensivi. La maggior parte delle ricadute avviene entro il primo anno ma sono possibili anche ricadute tardive, specialmente nelle forme B. La sede principale di ricaduta è il midollo osseo (80% dei casi); altre sedi sono il sistema nervoso centrale ed il testicolo per i pazienti maschi (in quest'organo, come nel sistema nervoso centrale, esiste una barriera che ostacola la libera circolazione dei farmaci presenti nel sangue). Le ricadute extramidollari precedono comunque di poco una ripresa di malattia anche a livello midollare.

Le leucemie linfoblastiche ricadute o refrattarie possono essere trattate con protocolli di chemioterapia alternativi: i vari schemi prevedono per lo più l'impiego di **Citarabina** a dosaggi elevati, associata a **Metotrexate**, **Idarubicina** o **Etoposide**. Se la ricaduta è tardiva può essere riutilizzato il protocollo iniziale. I risultati a lungo termine della chemioterapia di salvataggio sono comunque insoddisfacenti; perciò i pazienti ricaduti sono da considerarsi candidati al trapianto allogenico, compatibilmente con l'età e le condizioni generali.

### **Leucemia acuta promielocitica**

Negli ultimi dieci anni si sono registrati importanti progressi terapeutici per questo tipo di leucemia mieloide. L'introduzione dell'ATRA, farmaco non chemioterapico, ha cambiato

radicalmente la prognosi dei pazienti affetti da leucemia promielocitica con traslocazione 15-17 (il farmaco non è efficace in quella piccola frazione di leucemie promielocitiche che non hanno la traslocazione).

La terapia di **induzione** si basa sull'associazione dell'**ATRA** con un'antraciclina, l'**Idarubicina**: con questo regime si ottiene la remissione completa in più del 90% dei pazienti. L'ATRA induce la differenziazione delle cellule leucemiche favorendo la ricostituzione dell'emopoiesi normale; inoltre previene la coagulazione intravascolare disseminata, una complicazione frequente e temibile prima dell'avvento di questo farmaco. Alla terapia di induzione seguono due cicli di **consolidamento** con gli stessi farmaci, finalizzati ad indurre la completa scomparsa delle cellule portatrici della traslocazione 15-17. Segue un periodo di **mantenimento** con ATRA, associato o meno a piccole dosi di chemioterapici. Con questa terapia, più del 70% dei pazienti con leucemia promielocitica ottiene la guarigione definitiva.

Il triossido di Arsenico è capace di indurre una seconda remissione completa in una elevata percentuale di pazienti ricaduti (circa 80%); il ruolo di questo "nuovo" farmaco nella terapia di induzione è invece ancora da valutare.

Infine, sempre per i pazienti che ricadono, si ottengono ottimi risultati con l'autotrapianto di cellule staminali, raccolte durante il periodo di remissione completa.

### **Terapia di supporto**

La terapia di induzione provoca un'ulteriore depressione dell'attività emopoietica midollare, già inibita dalla malattia. Ciò comporta un aggravamento della granulocitopenia, dell'anemia e della piastrinopenia.

In questo periodo, nel 50% dei pazienti compare la febbre, segno di una sopravvenuta infezione che richiede un pronto trattamento con farmaci **antibiotici**.

Molti Centri somministrano ai loro malati il **G-CSF**, una citochina capace di anticipare di qualche giorno la ripresa dell'attività midollare, inducendo una più rapida risalita dei granulociti neutrofili e una riduzione dei giorni di febbre.

Spesso sono necessarie anche **trasfusioni di globuli rossi e piastrine**, ottenuti da donatori di sangue volontari. I pazienti candidati al trapianto allogenico non devono ricevere sangue del donatore di midollo: tale misura serve a prevenire il rischio di un rigetto.

Non sempre il paziente riesce ad alimentarsi correttamente, sia per il danno temporaneo all'intestino provocato dalla chemioterapia, sia per la nausea e la perdita di appetito. 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.

Infine, i pazienti in cui si manifesta una **C.I.D.** devono essere trattati con un farmaco anticoagulante quale l'**Eparina** per arrestare il patologico processo della coagulazione all'interno dei vasi sanguigni. La C.I.D. che si sviluppa in corso di leucemia acuta promielocitica tende a risolversi rapidamente con la somministrazione di ATRA.

### **Considerazioni riassuntive sulla terapia**

L'età del paziente, il tipo di leucemia acuta (linfoide o mieloide), la presenza di alterazioni genetiche con definito significato prognostico e il riscontro di malattia minima residua, sono i principali fattori che condizionano il risultato della terapia. L'impiego in prima remissione completa delle modalità terapeutiche più aggressi-

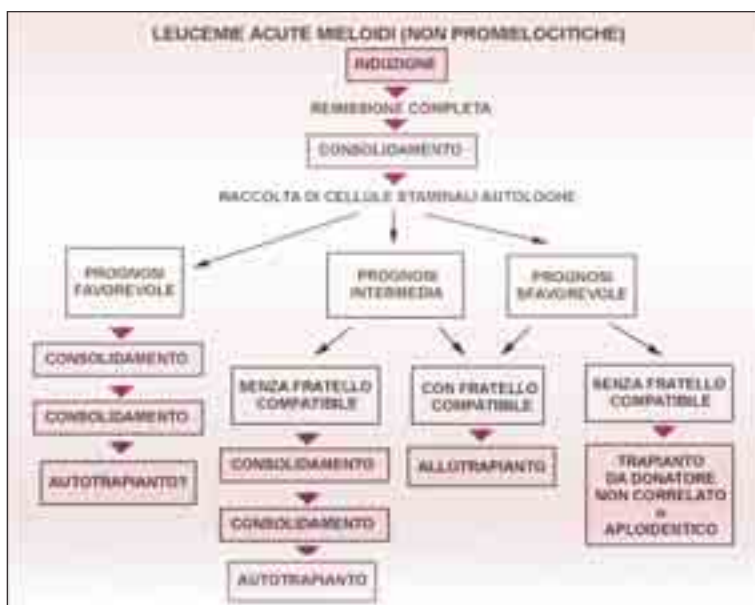


Fig. 7  
 Schema riassuntivo delle strategie terapeutiche per leucemie acute mieloidi in pazienti di età inferiore a 60-65 anni.

ve va limitato ai pazienti più giovani con fattori prognostici negativi; le stesse modalità sono adottate per le ricadute dopo terapia di prima linea e talora per il riscontro di malattia minima residua, compatibilmente con l'età e le condizioni generali del paziente.

Quando la prognosi è particolarmente sfavorevole o la malattia presenta recidive multiple, i pazienti più giovani che non hanno un fratello compatibile possono giovare del trapianto da donatore non correlato o del trapianto aploidentico; il rischio di mortalità per queste procedure è però assai elevato.

Il ruolo dell'autotrapianto non è ancora ben stabilito, ma è sempre più spesso adottato per permettere l'uso di farmaci a dosaggi elevati o per consolidare i risultati della chemioterapia.

Le figure qui riportate riassumono schematicamente le opzioni



Fig. 8  
 Schema riassuntivo delle strategie terapeutiche per leucemie acute linfoidi in pazienti di età inferiore a 60-65 anni.

terapeutiche per pazienti di età inferiore a 60-65 anni, affetti da leucemia acuta mieloide (Fig. 7) o linfoida (Fig. 8).

Per i pazienti più anziani le scelte terapeutiche si riducono purtroppo alla sola chemioterapia, molto spesso a dosaggi ridotti per evitare l'eccessiva tossicità.

### Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

I farmaci chemioterapici agiscono sia sulle cellule leucemiche, sia su tutte quelle 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 sul-



la 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 antiemetici 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. In ogni caso il disturbo dovrà 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 alla fine 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: per tale motivo 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. Le Antracicline sono causa di **tossicità cardiaca** permanente, dipendente dalla dose complessiva somministrata; il loro uso è limitato o controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca preesistente. Il Metotrexate e la Citarabina possono raramente causare **alterazioni della funzione polmonare**.

La chemioterapia inibisce, quasi sempre irreversibilmente, la produzione di spermatozoi nel maschio e di cellule uovo nella femmina. È importante sottolineare che le funzioni sessuali non vengono assolutamente compromesse: sterilità non significa né impotenza né frigidità. 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 con-

servazione 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** rappresentano una possibile causa di mortalità durante la terapia di induzione, specialmente quando interessano il sangue (setticemia) o l'apparato respiratorio (brucopolmonite). 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.

Anche se raramente, le **emorragie** possono essere fatali durante la terapia di induzione, soprattutto quando sono localizzate a livello cerebrale. Un evento emorragico può verificarsi anche se il paziente è correttamente trasfuso con piastrine da donatore volontario. Una delle possibili spiegazioni è la refrattarietà alle tra-



sfusioni, poiché il sistema immunitario del paziente riconosce l'estraneità delle piastrine trasfuse e le distrugge.

Una complicazione tipica della terapia di induzione della leucemia promielocitica è la cosiddetta **sindrome da acido retinoico**, caratterizzata da un cospicuo aumento dei globuli bianchi (per l'effetto differenziativo dell'ATRA sui promielociti), insufficienza respiratoria e collasso cardiovascolare. La sindrome non è molto frequente e di solito si risolve con la sospensione temporanea del farmaco e la somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi.

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

La diagnosi di leucemia 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 la leucemia acuta richiede un inizio precoce del trattamento. Per i pazienti più anziani e debilitati la scelta terapeutica tende al contenimento della malattia e al controllo dei sintomi con terapie poco aggressive, per cui essi possono essere trattati in Day Hospital o a domicilio. Per tutti gli altri pazienti, la chemioterapia di induzione richiede il ricovero in un Centro specializza-



to. Non tutti gli ospedali dispongono di personale e strutture adeguate; per curarsi, 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 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'ondata colpisce tutti i familiari, provocando inevitabili aggiustamenti della normale attività quotidiana e un profondo coinvolgimento psico-emotivo, tale da richiedere anche per loro l'aiuto dello psicologo del Centro. Dopo la dimissione sono solitamente 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 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 malat-

tia 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'allogtrapianto, 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 dovrà 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 causare 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 leucemie acute comporta sempre l'allontanamento del paziente dalle abituali attività per periodi più o meno prolungati; 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.

### Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

Le cellule di quasi tutte le leucemie acute mieloidi hanno sulla loro membrana esterna un antigene chiamato CD33. Il **CMA-676** è un nuovo farmaco attivo in queste leucemie; esso è costituito da un potente veleno, l'O-



zogamicina, legato ad un anticorpo diretto contro l'antigene CD33. Dopo la somministrazione endovenosa, l'anticorpo si combina con il CD33 delle cellule leucemiche 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 leucemiche. Questa terapia ha fornito risultati lusinghieri, permettendo di ottenere, con tossicità minore, un numero di remissioni paragonabile a quello del trattamento chemioterapico convenzionale. È ancora presto per valutare se questi risultati si manterranno nel tempo.

Un altro approccio terapeutico, chiamato **radioimmunoterapia**, prevede l'uso dell'anticorpo anti CD33 combinato con isotopi radioattivi quali lo Iodio 131 o il Bismuto 213. L'isotopo è veicolato dentro la cellula leucemica dall'anticorpo e qui emette radiazioni che agiscono soltanto a breve distanza, danneggiando la cellula ospite in maggior misura di quelle normali circostanti.

Grazie alla completa identità genetica fra donatore e ricevente, i pazienti che subiscono il trapianto di 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, chiamati "minori" per distinguerli dagli antigeni HLA, presenti sia sulle cellule non emopoietiche dell'ospite sia su quelle leucemiche residue. 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 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 e potenziata per sfruttare il suo effetto anti leucemico. Sono in corso degli studi che mirano a separare l'attività GVL dalla GVHD tramite l'isolamento, la moltiplicazione e l'infu-

sione di linfociti T del donatore reattivi contro particolari antigeni minori del ricevente, presenti soltanto sulle cellule emopoietiche.

Considerato il 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 di cellule emopoietiche e linfociti del donatore con cellule emopoietiche normali e leucemiche del ricevente. In seguito, i linfociti del donatore eliminano progressivamente le cellule midollari normali e leucemiche del ricevente, mentre le cellule staminali del donatore 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 si conosce 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.

La proteina di fusione BCR-ABL è capace di attivare una serie di segnali che aboliscono il normale controllo sulla proliferazione delle cellule di leucemia acuta linfoblastica con traslocazione 9-22. Un nuovo farmaco, **STI 571**, impedisce l'attivazione di questi segnali e si è dimostrato attivo circa nella metà di un piccolo gruppo di pazienti affetti da leucemia linfoblastica con traslocazione 9-22, ricaduti o refrattari al trattamento iniziale. Purtroppo,

a fronte di una tossicità quasi nulla, le remissioni ottenute sono state di breve durata. Attualmente sono in corso degli studi controllati per valutare l'efficacia del farmaco come trattamento di prima linea, da solo o in combinazione con chemioterapici convenzionali.

La possibilità di ottenere risultati terapeutici con un farmaco che blocca selettivamente i segnali innescati da una proteina anomala ha dato il via ad un nuovo filone di ricerca. È già stata identificata una serie di composti potenzialmente attivi in diversi tipi di leucemie acute. Fra questi ricordiamo alcuni inibitori che ostacolano la funzione di proteine regolatrici la cui attività è esaltata da specifiche alterazioni genetiche delle cellule leucemiche.

**SU 546** è un farmaco che blocca l'attività del recettore per la citochina SCE, che risulta costantemente attivato in un piccolo gruppo di leucemie acute, anche in assenza del segnale adeguato, costituito dal legame con la citochina.

**AGI 296** è un inibitore di un recettore, chiamato FLT-3, che è abnormemente attivato a causa di una mutazione del suo gene, presente nel 20-30% delle leucemie mieloidi.

**R11 5777** inibisce selettivamente un particolare enzima (farnesil transferasi) necessario per attivare un gene (*ras*) che risulta alterato nel 20% delle leucemie mieloidi; il farmaco ha già fornito risposte cliniche incoraggianti in un piccolo gruppo di pazienti.

**G 3139** e **HA 14-1** inibiscono selettivamente BCL-2, una proteina abnormemente attiva in molte leucemie acute mieloidi e linfoidi; a sua volta, BCL-2 blocca i normali meccanismi che conducono alla morte programmata delle cellule leucemiche.

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'in-

tento di trovare le armi adatte a colpire selettivamente le cellule bersaglio e risparmiare quelle sane.

In futuro, la miglior comprensione delle intime alterazioni che danno luogo alla trasformazione leucemica, permetterà di approntare farmaci ancora più efficaci.

### Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici delle leucemie acute. 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

**Antiemetici:** farmaci usati per prevenire e curare nausea e vomito.

**Anticorpo:** 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.

**Antigene:** 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.

**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.

**Biologia molecolare:** è una scienza che permette di studiare piccole porzioni di un gene. Essa è adatta sia per evidenziare mutazioni puntiformi, invisibili con le tecniche di citogenetica, sia per rivelare la presenza di traslocazioni. Per quest'ultima applicazione, la sensibilità della procedura è molto elevata, arrivando a svelare la traslocazione anche se c'è soltanto una cellula leucemica ogni milione di cellule normali.

**Citochina:** 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, 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 pa-

trimonio 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 rispettivamente braccio corto e braccio lungo.

**Delezione:** alterazione genetica determinata 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

**Farmacoresistenza:** è una caratteristica delle cellule che le rende insensibili agli effetti di differenti classi di farmaci. Sono possibili diverse forme di resistenza: la più importante è determinata dalla presenza di una proteina sulla membrana cellulare, capace di “pompare fuori” molti tipi di farmaci. La proteina viene prodotta in gran quantità dalle cellule esposte per lunghi periodi a dosi elevate di uno stesso farmaco.

**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 viene 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'allotrapianto.

**Gene:** 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'o-

spite". 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).

**Immunofenotipo:** è un metodo che sfrutta anticorpi diretti verso antigeni di membrana al fine di identificare la natura di una data popolazione cellulare. Gli antigeni presenti sulle cellule delle leucemie linfoidi differiscono da quelli delle leucemie mieloidi, così l'immunofenotipo permette di classificare correttamente molte leucemie altrimenti indistinguibili al semplice esame microscopico.

**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 linfatico 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 dell'organismo, entrano nella linfa che li veicola ai linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti e, nuovamente, dai

linfonodi al sangue attraverso i vasi linfatici efferenti e il dotto toracico. In questo modo si realizza una continua ricognizione dell'organismo da parte dei linfociti, principali artefici della risposta immunitaria verso antigeni estranei.

**Mediastino:** spazio della cavità toracica compreso fra i due polmoni, delimitato anteriormente dallo sterno, posteriormente dalla colonna vertebrale ed inferiormente dal diaframma, superiormente è in diretta comunicazione con le strutture del collo.

**Mielodisplasia:** indica un gruppo piuttosto eterogeneo di malattie caratterizzato dall'incapacità delle cellule staminali midollari di produrre un numero sufficiente di cellule del sangue periferico; queste ultime presentano spesso anche numerosi difetti qualitativi. In un intervallo di tempo variabile, almeno un terzo delle mielodisplasie evolve in leucemia acuta mieloide.

**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.

**Monosomia:** alterazione genetica dovuta 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 costituiscono 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 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), 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. Un semplice esempio, che illustra come si ripristina il numero di globuli rossi del sangue dopo un'emorragia, può servire a comprendere meglio. I globu-

li 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.

**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.

**Sistema nervoso centrale:** è formato dall'encefalo e dal midollo spinale. L'encefalo è a sua volta diviso in tre parti: il cervello, il cervelletto e il tronco encefalico; quest'ultimo si continua direttamente nel midollo spinale. Sia l'encefalo sia il midollo spinale sono rivestiti da membrane, le meningi, e sono immersi in un liquido (detto liquor) che ha la funzione di nutrirli, sostenerli e proteggerli.

Il sistema nervoso periferico è invece costituito dai fasci di fibre nervose (nervi) che dal sistema nervoso centrale si distribuiscono alle varie zone del corpo.

**Trisomia:** alterazione genetica dovuta 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.