

*leucemia
linfatica
cronica*





© Associazione Nuovi Traguardi - Belluno
Tutti i diritti riservati



Immagini di copertina: gentile concessione "Le Scienze" (nov. 1995, n. 327, pag. 83; ott. 1999, n. 374, pag. 28; nov. 1993, n. 303, pag. 40; nov. 1993, n. 303, pag. 30; apr. 1998, n. 356, copertina); Catalogo Miltenyi Biotec 2000/2001 (copertina e pag. 13.8); Chronische Lymphatische Leukämie, A. Roth/A. Glasmacher, 1999 (pag. 2).

leucemia linfatica cronica



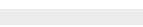
L'Associazione "NUOVI TRAGUARDI per la lotta contro le malattie del sangue" è stata costituita a Belluno nel novembre 1999 da un gruppo di persone affette da malattie ematologiche o che, comunque, hanno condiviso le sofferenze di una persona cara.

"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.



leucemia linfatica cronica

Indice

Premessa	pag. 6
Introduzione	pag. 7
<i>Che cos'è il sangue?</i>	7
<i>Che cos'è il midollo osseo?</i>	8
<i>Che cos'è il sistema linfatico?</i>	11
<i>Come funziona il sistema immunitario?</i>	14
<i>Che cos'è una leucemia?</i>	16
Leucemia linfatica cronica	pag. 19
<i>Quali sono i tipi più comuni?</i>	19
<i>Che cosa non funziona?</i>	19
<i>Quali sono le cause?</i>	23
<i>Quante sono le persone colpite?</i>	24
<i>Come si presenta la malattia?</i>	24
<i>Come evolve la malattia?</i>	26
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i>	28
<i>Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?</i>	40
<i>Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?</i>	43
<i>Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?</i>	46
<i>Per concludere</i>	47
Glossario	pag. 49

Premessa

*Questo opuscolo è indirizzato alle persone affette da **leucemia linfatica cronica** e ai loro familiari. L'intento è di aiutarli a conoscere la loro 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 quale 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, il midollo osseo e il sistema immunitario, quali sono la destinazione e la funzione delle cellule che li compongono e come queste sono coinvolte nel formarsi della malattia e nella sua successiva evoluzione.

Introduzione

Che cos'è il sangue?

Il sangue è un fluido che circola nelle vene e nelle arterie. Esso costituisce 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 rappresenta poco più della metà del volume del sangue. In esso sono disciolte numerose sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, vitamine, ormoni ed altre molecole indispensabili alla vita dell'organismo. Le cellule del sangue sono i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

I **globuli rossi** 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 loro capacità di inglobare e digerire al

loro interno gli agenti infettivi, soprattutto batteri e funghi. Ci sono tre tipi di granulociti: i **neutrofili**, che sono i più numerosi ed importanti, gli **eosinofili** e i **basofili**.

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 è causa di un'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto da batteri e funghi. Quando è il numero dei linfociti a ridursi, si parla di linfocitopenia e il risultato è ancora una maggior disposizione alle infezioni, soprattutto virali.

Le **piastrine** sono delle piccole cellule indispensabili per formare un "tappo" dove i vasi sanguigni vengono lesi (ad esempio per una ferita) ed avviare il processo della coagulazione del sangue. Quando il numero delle piastrine è ridotto per una malattia o per effetto di una terapia, si parla di piastrinopenia. La piastrinopenia predispone alle emorragie.

L'esame di laboratorio che permette di contare le cellule del sangue viene detto "emocromo" e si esegue su un piccolo campione di sangue venoso.

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

Che cos'è il midollo osseo?

Il midollo osseo è un tessuto molle che si trova all'interno delle ossa piatte: cranio, sterno, costole, vertebre e bacino. Esso è compo-

sto da una parte di grasso e da una parte detta midollo rosso o “emoipoietico” 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 dell’organismo.

Tutte le cellule del sangue hanno origine da un piccolo gruppo di cellule progenitrici molto immature e uguali fra loro, le **cellule staminali**. Il midollo emopoietico è molto ricco di vasi sanguigni che vi apportano le sostanze nutritive; essi accolgono le cellule midollari e le trasportano nel sangue circolante, detto anche sangue periferico, soltanto quando sono completamente differenziate e funzionalmente mature.

Anche un piccolissimo numero di cellule staminali entra nel sangue; questo fatto è importante perché tali cellule possono essere raccolte con speciali tecniche ed usate per eseguire trapianti di midollo. Le cellule staminali sono in grado di mantenere inalterato il loro numero. Questa capacità si realizza semplicemente perché, quando la cellula staminale è spinta a proliferare, dà origine a due cellule figlie, di cui una rimane nel compartimento delle cellule staminali e l’altra procede nella differenziazione. Nel midollo osseo, fra la cellula staminale pluripotente (in grado di originare tutti i tipi di cellule del sangue) e la cellula completamente differenziata, esistono numerosi altri tipi di cellule immature (progenitori emopoietici). Anche questi progenitori sono pochi ed indistinguibili al microscopio dalle cellule staminali pluripotenti. Essi, pur conservando la capacità di mantenere inalterato il loro numero (staminalità), perdono progressivamente la capacità di dare origine a tutti i tipi cellulari (pluripotenzialità) ed orientano la loro differenziazione verso un solo tipo. Con il progredire della differenziazione, i progenitori ematopoietici diventano sempre più

abbondanti e si possono riconoscere e contare al microscopio. I primi progenitori identificabili sono chiamati blasti. Essi si distinguono in **eritroblasti**, **mieloblasti**, **monoblasti**, **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-

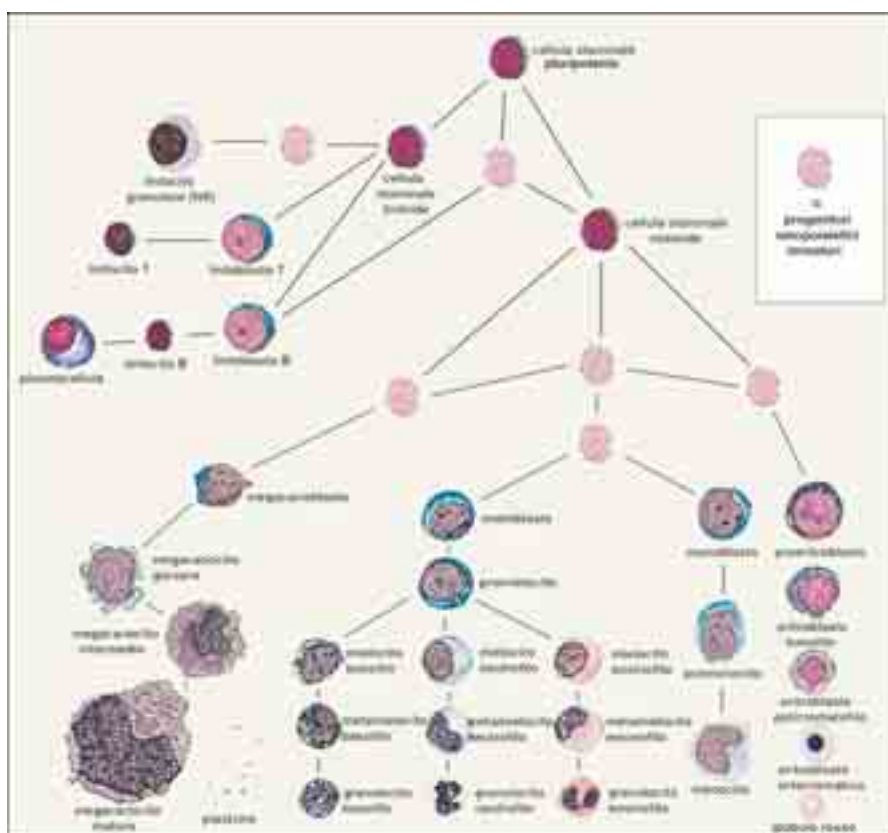
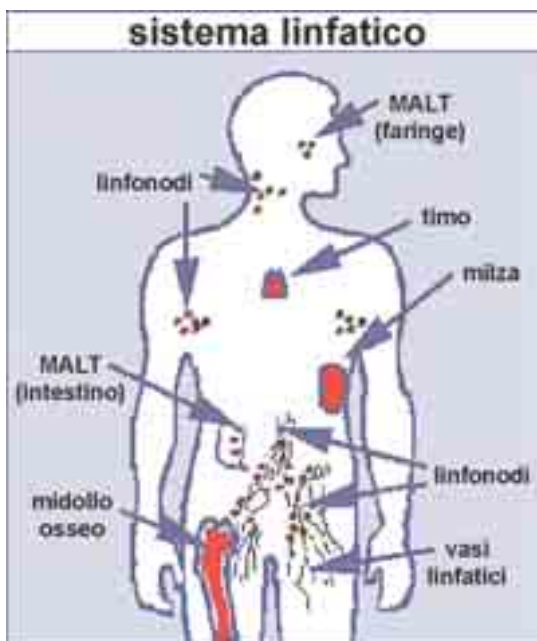


Fig. 1
Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.

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

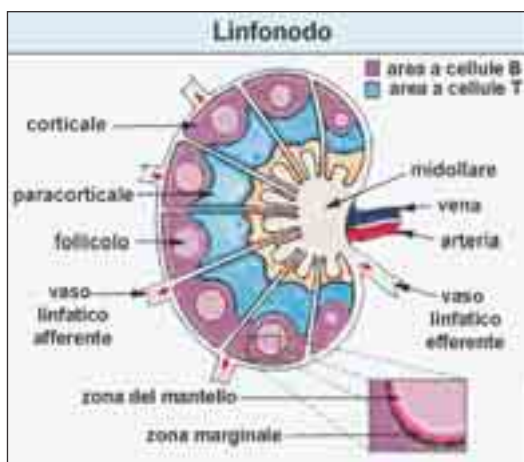


lule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è infatti piuttosto breve e perciò esse devono essere continuamente rimpiazzate: nel sangue periferico i globuli rossi vivono quattro mesi, le piastrine circa una settimana e i granulociti neutrofili appena due giorni. Sebbene i linfociti derivino dalle cellule staminali del midollo, essi completano la loro differenziazione e conseguono la maturità funzionale in altri organi specializzati quali il timo, i linfonodi e la milza, che appartengono al cosiddetto "sistema linfatico".

Che cos'è il sistema linfatico?

Il sistema linfatico (Fig. 2) è composto di organi linfoidi primari e secondari. Gli **organi linfoidi primari** sono le sedi in cui i linfociti si

Fig. 3
 Rappresentazione schematica di una sezione di linfonodo. Oltre alla struttura anatomica (capsula, vasi linfatici afferenti ed efferenti, vene ed arterie) sono indicate le aree in cui sono situati i linfociti B (follicolo, mantello e zona marginale) e i linfociti T (paracorticale).



differenziano a partire da precursori immaturi, ancora incapaci di svolgere il loro ruolo di difesa dell'organismo; tali sedi sono il midollo osseo per i linfociti B e il timo per i linfociti T.

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

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

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

I **linfonodi** (Fig. 3) sono dei piccoli organi linfoidi 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 trasporta 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. All'interno del linfonodo i linfociti B e T occupano zone diverse. I linfociti B sono posti nella parte più esterna del linfonodo, detta area **corticale**; essi si aggregano in formazioni tondeggianti, chiamate follicoli, e in due distinte regioni appena esterne al **follicolo**, chiamate **mantello** e **zona marginale**. I linfociti T sono presenti negli spazi fra i follicoli della corticale ma, soprattutto, nell'**area paracorticale**.

La **milza** è un organo linfoide della grandezza di un pugno, posto a sinistra in alto nell'addome. Essa è costituita da due tipi di tessuto: polpa bianca e polpa rossa. Nella polpa bianca risiede la maggior parte dei linfociti; come nei linfonodi, i linfociti B e T occupano zone distinte della polpa bianca. La polpa rossa svolge un ruolo importante nella rimozione dal sangue di globuli rossi e piastrine invecchiate.

Molti accumuli di linfociti sono presenti in tutto l'organismo; quelli dislocati nella cute e nelle mucose, vere e proprie aree di confine con il mondo esterno, sono strategicamente importanti come prima linea di difesa. Gli accumuli di linfociti a livello delle mucose de-

gli apparati digerente, respiratorio ed urogenitale costituiscono il cosiddetto tessuto linfoide associato alle mucose, indicato con la sigla **MALT** (da "Mucosa Associated Lymphoid Tissue").

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

Come funziona il sistema immunitario?

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

La **risposta umorale** comporta la produzione di **anticorpi** da parte di cellule specializzate chiamate **plasmacellule**. La maggior parte degli anticorpi, detti anche **immunoglobuline**, si trovano disciolti nel plasma, altri sono fissati sulla membrana dei linfociti B e operano il riconoscimento dell'antigene. Quando un antigene entra nell'organismo per la prima volta, incontra milioni di linfociti B diversi, ma solo uno di questi ha sulla membrana anticorpi in grado di legarlo. Il legame dell'antigene con il rispettivo anticorpo avvia una catena di eventi (in cui i linfociti T giocano un ruolo indispensabile) che porta alla formazione di un **clone**, costituito da miliardi di linfociti B tutti uguali, programmati a produrre lo stesso anticorpo

del loro progenitore. I linfociti B che compongono il clone si differenziano ulteriormente in plasmacellule, autrici della risposta umorale attraverso la produzione e la secrezione delle immunoglobuline nel plasma. La risposta umorale richiede circa una settimana per realizzarsi; questo intervallo è detto periodo di latenza della risposta immunitaria. Attraverso la circolazione sanguigna gli anticorpi (o immunoglobuline) avranno modo di incontrare l'antigene e di legarsi ad esso. Quando è legato al rispettivo anticorpo, l'antigene viene rapidamente rimosso dai granulociti e dai monociti, gli "spazzini" del sistema immunitario. Non tutti i linfociti B della popolazione clonale maturano però fino allo stadio di plasmacellula, alcuni di loro rimangono tali per lunghissimo tempo e continuano a circolare in tutto l'organismo, prendendo il nome di **linfociti B memoria**. Ad un successivo contatto con il medesimo antigene, la maggior parte dei linfociti B memoria si differenzia entro poche ore in plasmacellule, che cominciano subito a produrre grandi quantità di anticorpi specifici. Questo spiega perché molte malattie virali come il morbillo o la parotite non si contraggono più di una volta: i linfociti B memoria e gli anticorpi specifici sono in grado di impedire la replicazione del virus ogni volta che esso torna a contatto con l'organismo.

Anche i linfociti T possiedono sulla loro membrana dei recettori per l'antigene, chiamati **TCR** (da "T Cell Receptor"); i TCR hanno una struttura simile agli anticorpi dei linfociti B ed anch'essi sono in grado di riconoscere in maniera specifica gli antigeni estranei. Anche i linfociti T danno origine ad un clone come risposta all'antigene e si differenziano in linfociti T effettori e linfociti T memoria. Esistono due principali popolazioni di linfociti T: citotossici ed helper. I **linfociti T citotossici**, responsabili della **risposta cellulare** hanno il compito di distruggere cellule dell'organismo infettate da virus o cellule estranee all'organismo, quali quelle di organi trapiantati. I **linfo-**

citi T helper hanno il compito di aiutare la risposta immunitaria, regolando l'attività dei linfociti B, dei linfociti T citotossici, dei granulociti e dei monociti attraverso la secrezione di una serie di sostanze simili ad ormoni, collettivamente chiamate citochine.

Che cos'è una leucemia?

Leucemia è un termine generico, usato per indicare un gruppo eterogeneo di neoplasie che interessa prevalentemente il midollo osseo e il sangue. Spesso sono coinvolti anche i linfonodi e la milza, soprattutto nelle leucemie linfatiche. Qualsiasi leucemia origina da una particolare alterazione genetica a carico di una singola cellula che acquisisce la capacità di sfuggire ai normali meccanismi che ne regolano l'attività proliferativa e/o la sopravvivenza. La stessa alterazione genetica viene trasmessa alle cellule figlie, dando origine ad un **clone** capace di una crescita abnorme ed incontrollata.

Le neoplasie delle cellule che derivano dal midollo osseo si distinguono in **forme acute**, caratterizzate da una rapida evoluzione, e in **forme croniche**, che possono evolvere senza manifestare sintomi anche per anni. Le forme croniche sono a loro volta distinte in due grandi categorie:

- **Malattie mieloproliferative croniche.** La cellula colpita dal processo neoplastico si trova in una delle tappe differenziative che iniziano dalla cellula staminale mieloide del midollo osseo e si concludono con la formazione delle cellule mature da essa derivanti: granulociti, monociti, globuli rossi e piastrine (*Fig. 1*). Sono malattie mieloproliferative croniche la Trombocitemia Essenziale, la Policitemia Vera, la Mielofibrosi Idiopatica e la Leucemia Mieloide Cronica; di esse si tratta in appositi opuscoli di questa collana.
- **Malattie linfoproliferative croniche.** La cellula colpita dal processo neoplastico si trova in una delle tappe differenziative che ini-

ziano dalla cellula staminale linfoide del midollo osseo e si concludono negli organi linfoidi primari o secondari con la formazione dei linfociti B, T e NK funzionalmente maturi (*Fig. 1*). In base a come si presenta clinicamente la malattia si suole distinguere tra **forme linfomatose** (in cui il sangue periferico è raramente coinvolto), **forme linfomatose con leucemizzazione secondaria** (in cui la malattia è localizzata inizialmente ai linfonodi e nel suo decorso coinvolge frequentemente il sangue periferico) e **forme leucemiche** (in cui un numero elevato di cellule neoplastiche è presente nel sangue periferico fin dalla diagnosi). Mentre le prime due forme sono trattate in appositi opuscoli di questa collana dedicati ai linfomi, le forme leucemiche costituiscono l'argomento di questo opuscolo.



leucemia linfatica cronica

Leucemia linfatica cronica

Quali sono i tipi più comuni?

Le forme leucemiche delle malattie linfoproliferative croniche sono divise in due gruppi, secondo il tipo di linfocito che le caratterizza:

1. Leucemie croniche a linfociti B

- Leucemia linfatica cronica B
- Leucemia prolinfocitica B
- Leucemia a cellule capellute

2. Leucemie croniche a linfociti T o NK

- Leucemia linfatica cronica T
- Leucemia prolinfocitica T
- Leucemia a grandi linfociti granulari

La **leucemia linfatica cronica B** costituisce da sola oltre il 90% di tutte le forme menzionate; per questo motivo il termine “leucemia linfatica cronica”, usato senza ulteriori distinzioni, indica comunemente tale forma e non quella molto più rara a linfociti T (2%). Data la sua maggiore frequenza, la leucemia linfatica cronica B sarà trattata in maniera più esaustiva rispetto alle altre forme, di cui si farà menzione soltanto per alcune peculiarità che le contraddistinguono.

Che cosa non funziona?

Le cellule che costituiscono la leucemia linfatica cronica sono

simili ai normali linfociti B situati nel mantello del follicolo linfatico (Fig. 3): entrambi questi tipi cellulari presentano sulla loro membrana una molecola, chiamata CD5, che invece è assente su tutti gli altri linfociti B.



Questa malattia è caratterizzata da un numero sempre molto elevato di **linfociti B CD5 positivi** nel sangue periferico. Essi derivano da un unico linfocito che ha subito una mutazione genetica: non si conosce quale sia il gene colpito dalla mutazione, ma è certo che essa conferisce ai linfociti neoplastici la capacità di eludere la morte programmata, chiamata anche **apoptosi**.

Ogni cellula del nostro organismo ha una vita la cui durata è definita da complicati meccanismi geneticamente determinati; questi sono a loro volta regolati da numerosi segnali attivatori o inibitori provenienti da altre cellule che con essa condividono l'ambiente e le funzioni. Una cellula va incontro a morte quando aumentano i segnali pro-apoptotici; se invece prevalgono i segnali anti-apoptotici, i geni della morte programmata sono inattivati e la cellula sopravvive.

I linfociti della leucemia linfatica cronica producono notevoli quantità di una proteina, chiamata BCL-2, che blocca l'apoptosi; la malattia è quindi caratterizzata da un eccessivo accumulo di linfociti sfuggiti alla morte programmata piuttosto che da un'esaltata attività proliferativa degli stessi. La maggior parte delle cellule leucemiche è infatti incapace di proliferare; solo una minima parte di esse è responsabile della continua espansione del clone neoplastico. Nel midollo osseo e nei linfonodi dei pazienti con leucemia linfatica cronica sono pre-

senti rari isolotti di linfociti B leucemici proliferanti, frammisti e in stretto contatto con **linfociti T helper** (non neoplastici). Tale vicinanza fisica permette l'interazione fra una molecola situata sulla superficie dei linfociti neoplastici (CD40) ed il suo recettore sui linfociti T helper (CD154), indispensabile per avviare l'attività proliferativa. Dopo alcune divisioni cellulari, i linfociti neoplastici abbandonano l'isolotto ed entrano nel sangue dove rimangono a lungo, protetti dall'apoptosi grazie alla proteina BCL-2 (Fig. 4).

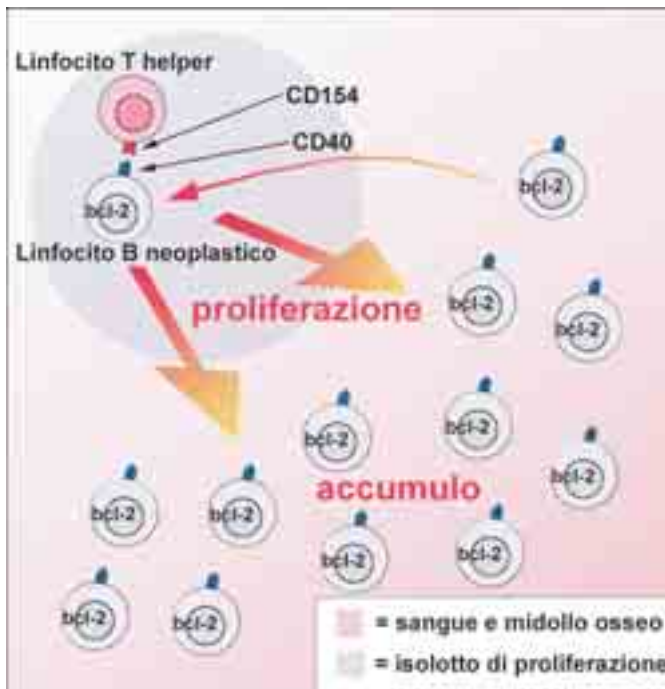


Fig. 4

Illustrazione schematica delle modalità di sviluppo della leucemia linfatica cronica B. La proliferazione, limitata ad alcune aree ristrette dei linfonodi e del midollo, avviene soltanto grazie all'aiuto dei normali linfociti T helper. L'anomala espressione del gene bcl-2 consente l'accumulo dei linfociti per blocco dell'apoptosi.

La conoscenza del ruolo determinante dei linfociti T helper per la crescita della neoplasia apre nuove prospettive terapeutiche, tese a bloccare l'interazione fra le molecole CD40 e CD154.

Quando un normale linfocito B riconosce un antigene tramite le immunoglobuline fissate sulla sua membrana, si innesca una catena di eventi che porta alla formazione di un clone produttore di immunoglobuline contro lo stesso antigene. Per prima cosa il linfocito B va a stabilirsi in un follicolo, situato nell'area corticale del linfonodo più vicino al luogo dell'incontro con l'antigene. Qui il linfocito inizia a proliferare e, contemporaneamente, avviene un altro importante fenomeno: le cellule figlie subiscono un certo numero di mutazioni nel gene che codifica per l'immunoglobulina. Ogni mutazione comporta una piccola variazione della struttura originale del DNA ed ha lo scopo di ricercare un miglior adattamento dell'immunoglobulina all'antigene. Circa il 50% delle leucemie linfatiche croniche presenta una mutazione di questo tipo; ciò significa che la trasformazione neoplastica è avvenuta dopo che il linfocito ha riconosciuto l'antigene.

L'altra metà delle leucemie linfatiche croniche non presenta la mutazione del gene per l'immunoglobulina e perciò il linfocito da cui è originata la neoplasia non ha mai incontrato l'antigene che gli corrisponde.

L'esistenza di **due tipi geneticamente distinti di leucemia linfatica cronica** ha importanti implicazioni cliniche in quanto il tipo con gene non mutato ha una prognosi peggiore rispetto a quella del tipo con gene mutato.

I cromosomi delle cellule leucemiche sono soggetti a frequenti alterazioni, costituite prevalentemente da delezioni e/o trisomie. Esse non sono la causa della primitiva trasformazione neoplastica e si manifestano piuttosto tardivamente nella sto-

ria della malattia. Le alterazioni più comuni, alcune delle quali costituiscono importanti fattori prognostici, sono le delezioni di segmenti dei cromosomi 11, 13 o 17 e la trisomia del cromosoma 12.

Quali sono le cause?

Fra tutte le leucemie, la linfatica cronica B è l'unica in cui non è dimostrata alcuna associazione con l'esposizione a radiazioni, a prodotti chimici, a farmaci o ad agenti infettivi. Si è invece notata una **familiarità**; ciò non significa che la leucemia sia una malattia ereditaria trasmissibile da padre in figlio, ma soltanto che i membri di una stessa famiglia sono colpiti più frequentemente dalla malattia. Il fratello di un paziente ha una probabilità di ammalarsi da 2 a 7 volte più elevata rispetto al resto della popolazione.

L'incidenza della leucemia linfatica cronica B varia anche con la razza, confermando l'esistenza di fattori genetici predisponenti ancora sconosciuti. Le popolazioni di origine caucasica si ammalano 10 volte di più rispetto a quelle di origine africana e la malattia è rarissima in individui di origine asiatica, ovunque essi vivano.

Al contrario, la leucemia linfatica cronica T è molto rara in Europa e negli Stati Uniti, mentre è assai diffusa in Giappone e nei Caraibi, dove risulta associata con un'infezione da HTLV-1 (da "Human T Leukemia Virus 1"), un virus che generalmente causa soltanto un'infezione inapparente.

Pertanto, come per molte altre neoplasie, le cause della leucemia linfatica cronica B rimangono tuttora sconosciute.



Quante sono le persone colpite?

L'incidenza della malattia è difficile da valutare, poiché un numero elevato di pazienti può rimanere asintomatico anche per periodi molto lunghi. Circa 4 persone ogni 100.000 si ammalano ogni anno

(oltre 2000 nuovi casi ogni anno in Italia). Nei Paesi occidentali la leucemia linfatica cronica B è la forma più frequente, costituendo il 30% di tutte le leucemie, acute e croniche. La malattia è molto rara al di sotto dei 40 anni di età e, al momento della diagnosi, 80% dei pazienti ha superato i cinquant'anni.

Negli ultimi decenni, con l'incremento diffuso del ricorso agli esami di laboratorio e la maggior accuratezza diagnostica, c'è stato un notevole aumento dei casi diagnosticati fra 40 e 50 anni di età.

I maschi sono colpiti più frequentemente delle femmine, con un rapporto di due a uno.



Come si presenta la malattia?

La diagnosi di leucemia linfatica cronica B avviene spesso occasionalmente, nel corso di esami del sangue eseguiti per altri motivi e in **assenza di sintomi e segni della malattia**. Quando sono presenti, i sintomi sono piuttosto aspecifici e consistono in **stanchezza** ingiustificata o, più raramente, **perdita di peso**, eccessiva **sudorazione notturna** e **febbre**.

L'esame del paziente può rivelare la presenza di **linfonodi ingrossati** nelle regioni del collo, delle ascelle o dell'inguine. Anche la milza e il fegato possono essere ingrossati a causa della loro infiltrazione da parte dei linfociti leucemici.

I malati presentano spesso **infezioni ricorrenti** a causa di una marcata **carenza di immunoglobuline**, generata a sua volta dalla profonda inibizione dell'attività di gran parte dei normali linfociti B ad opera della neoplasia.

Paradossalmente, alcuni linfociti B non neoplastici sono invece stimolati a produrre immunoglobuline (anticorpi) contro antigeni del proprio organismo, quasi sempre situati sulla membrana dei globuli rossi o delle piastrine. Questo fenomeno si verifica in circa 20% dei pazienti e la distruzione delle cellule interessate, mediata dai cosiddetti **autoanticorpi**, può comportare in alcuni casi **anemia e piastrinopenia autoimmuni**.

Più frequentemente, il riscontro di anemia e piastrinopenia alla diagnosi avviene in assenza di fenomeni autoimmuni; in tal caso nel midollo osseo, invaso dalla neoplasia, rimane poco spazio per i progenitori emopoietici, per cui la produzione di globuli rossi, piastrine e leucociti normali risulta inadeguata.

I sintomi e i segni elencati possono ovviamente essere isolati o variamente associati fra loro e sono più frequenti nella malattia in fase avanzata.

L'**emocromo** mostra sempre un aumento dei linfociti B: tutti hanno sulla membrana la stessa **immunoglobulina**, denunciando la derivazione dell'intero clone da un unico progenitore che ha subito la trasformazione leucemica. La presenza del CD5 e di altre molecole caratteristiche (CD19, CD20, CD23, ecc.) permette di distinguere la leucemia linfatica cronica da altre forme leucemiche e da linfomi leucemizzati.

La valutazione dell'estensione della malattia (**stadiazione**) viene completata tramite indagini supplementari quali la radiografia del torace e la **TAC**, indispensabili per svelare l'eventuale interessamento neoplastico dei linfonodi profondi, della milza e del fegato.

Uno dei sistemi di stadiazione più usati, quello di Rai, distingue cinque stadi di malattia:

- **Stadio 0:** presenza dei linfociti neoplastici nel sangue (linfocitosi).
- **Stadio 1:** linfocitosi e coinvolgimento linfonodale (linfoadenopatia).
- **Stadio 2:** linfocitosi e interessamento della milza (splenomegalia), con o senza linfoadenopatia.
- **Stadio 3:** linfocitosi e anemia (emoglobina inferiore a 11 gr/dL), con o senza splenomegalia o linfoadenopatia.
- **Stadio 4:** linfocitosi e piastrinopenia (piastrine inferiori a 100000/ μ l) con o senza anemia, splenomegalia o linfoadenopatia.

La stadiazione fornisce importanti indicazioni prognostiche e lo stadio, insieme ad altre variabili biologiche e genetiche della malattia, influenza fortemente la scelta terapeutica per il singolo paziente.

Come evolve la malattia?

La leucemia linfatica cronica B ha un decorso molto variabile.

In alcuni pazienti la malattia può essere rapidamente fatale e in

altri rimanere completamente asintomatica per decenni.

I pazienti che alla diagnosi sono in stadio precoce (0 o 1) sono definiti anche a **basso rischio** in quanto la loro malattia tende a progredire molto lentamente anche in assenza di terapia.

Quelli in stadio 2 sono a **rischio intermedio**. Gli stadi avanzati alla diagnosi (3 o 4) indicano una massiva infiltrazione neoplastica del midollo e la conseguente incapacità di produrre



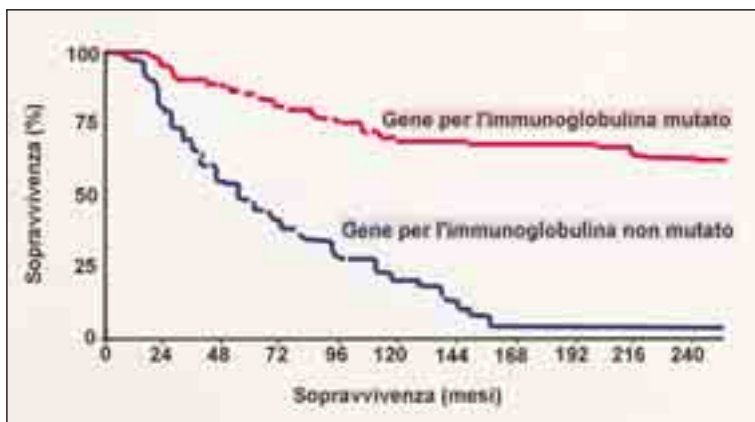


Fig. 5

Curve di sopravvivenza di due gruppi di pazienti con leucemia linfatica cronica B, distinti in base alla presenza o all'assenza della mutazione del gene per l'immunoglobulina. È evidente l'importanza prognostica del dato.

globuli rossi e piastrine in numero adeguato; i pazienti di questo tipo, se non trattati, hanno un **rischio elevato** di rapida evoluzione della malattia.

Il sistema di Rai ha il pregio di utilizzare criteri clinici molto semplici per la stadiazione, ma mostra una considerevole eterogeneità all'interno dei singoli stadi.

La necessità di distinguere meglio i pazienti a rischio elevato, che si giovano di terapie aggressive, da quelli a basso rischio che non necessitano di terapia o comunque rispondono bene al trattamento convenzionale, ha indotto la formulazione di altri criteri prognostici.

Il più importante valuta la **mutazione del gene per l'immunoglobulina**, di cui si è fatto cenno precedentemente: le leucemie linfatiche croniche B con il gene mutato hanno una prognosi migliore di quelle con il gene non mutato (Fig. 5).

Anche **delezioni del cromosoma 11 o del cromosoma 17**

hanno un valore prognostico negativo; esse sono peraltro presenti quasi esclusivamente nei pazienti con il gene per l'immunoglobulina non mutato.

Un altro indice importante è costituito dal tempo impiegato dalla neoplasia per raddoppiare il numero dei linfociti: un **tempo di raddoppiamento inferiore a 12 mesi** è un fattore prognostico negativo.

Altri esempi di indicatori prognostici sono costituiti da elevati livelli di **Beta2-microglobulina** (una proteina plasmatica), dalla presenza di **infiltrazione midollare di tipo diffuso** piuttosto che nodulare e da un alto numero di **prolinfociti** (linfociti leucemici con aspetto microscopico peculiare). Tali parametri guidano la scelta terapeutica ed evitano un trattamento troppo pesante per i pazienti a basso rischio o una sottovalutazione di quelli a rischio elevato.

Quali sono i trattamenti disponibili?

L'obiettivo della terapia è eliminare il maggior numero possibile di cellule neoplastiche per indurre la **remissione completa**.

Essa è definita clinicamente dalla scomparsa dei sintomi, dall'assenza di linfadenopatia e splenomegalia, da un emocromo con meno di 4000 linfociti per microlitro e da un midollo con una percentuale di linfociti inferiore a 30% di tutte le cellule.

Per i pazienti con malattia in stadio 0 e 1, che non hanno sintomi o segni collegati alla malattia e non presentano fattori di rischio, è possibile non effettuare alcuna terapia.

La malattia può infatti avere un decorso estremamente torpido



e permettere una durata e una qualità di vita sovrapponibili a quelle di un soggetto non affetto di pari età.

Gli autori anglosassoni definiscono questa strategia con l'espressione "watch and wait" (sorveglianza e aspetta). La sorveglianza, effettuata tramite periodici controlli clinici e di laboratorio, è necessaria per svelare precocemente eventuali manifestazioni della malattia che rendono necessaria la terapia.

Per i pazienti in stadio 3 e 4 o per quelli in qualsiasi stadio che presentano sintomi e segni legati alla malattia (febbre, perdita di peso, anemia o piastrinopenia autoimmune, ecc.) si impone un trattamento immediato.


La malattia dei pazienti in stadio precoce con uno o più fattori di rischio (mancata mutazione del gene per l'immunoglobulina, delezioni cromosomiche, elevazione della Beta2-microglobulina, ecc.) non appare destinata a rimanere stabile per lunghi periodi. Oggi, contrariamente a quanto succedeva alcuni anni fa, si tende ad iniziare subito una terapia in questi pazienti, grazie soprattutto all'introduzione di farmaci innovativi.

Vediamo ora quali sono le strategie terapeutiche disponibili e come può variare la loro scelta nelle diverse situazioni.

Chemioterapia convenzionale

I farmaci chemioterapici hanno in comune la proprietà di inibire il complicato processo della proliferazione cellulare; ognuno di essi agisce con meccanismi diversi ed è diretto contro una specifica fase del processo.


Per moltissimo tempo il **Clorambucile**, da solo o in combinazione con il Prednisone, è stato il farmaco di prima scelta nella terapia della leucemia linfatica cronica B. Si tratta di un alchilante, cioè di una sostanza capace di inserirsi nel DNA e rendere instabile la sua struttura molecolare,



provocando la morte della cellula. La terapia con Clorambucile è di solito ben tollerata e permette di ottenere un soddisfacente controllo della malattia in 60% dei pazienti; meno di 10% hanno però una remissione completa.

La **Ciclofosfamide** è un altro alchilante; essa veniva adoperata da sola o, più spesso, in protocolli come il **CHOP** (Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina e Prednisone) che prevedono l'associazione di più farmaci chemioterapici. Il CHOP era destinato soltanto ai pazienti resistenti alla terapia di prima linea poiché nessuna combinazione di chemioterapici convenzionali dimostrava maggior efficacia del solo Clorambucile.

Analoghi purinici



Sono farmaci chemioterapici con una struttura molecolare analoga ai nucleotidi che compongono il DNA. Molti pazienti trattati con farmaci alchilanti diventano resistenti alla terapia. Ciò è dovuto al fatto che le cellule leucemiche amplificano i normali sistemi di riparazione dei danni subiti dal DNA.

Una delle azioni prevalenti degli analoghi purinici consiste nell'inibizione di questi sistemi riparativi; questo spiega perché pazienti divenuti resistenti agli alchilanti sono sensibili agli analoghi purinici e perché, come si vedrà più avanti, una combinazione comprendente farmaci di entrambe le categorie risulta molto più efficace. Infatti, mentre l'alchilante danneggia il DNA, l'analogo purinico ne blocca la riparazione. L'effetto di questi chemioterapici è dovuto ad altre molteplici azioni che si traducono con la morte delle cellule leucemiche per apoptosi, vincendo la loro patologica resistenza a tale processo.

La **Fludarabina** è l'analogo purinico più efficace per la terapia di questa malattia. Usata da sola è in grado di produrre un numero di remissioni complete almeno triplicato rispetto al Clorambucile o al CHOP.

Nei pazienti resistenti a questi ultimi farmaci, la Fludarabina può fornire ancora 30% di remissioni complete.

Inoltre, le remissioni sono più prolungate nei pazienti che ricevono Fludarabina rispetto a quelli trattati con chemioterapici convenzionali.

Altri farmaci appartenenti a questa categoria sono la **Cladribina** e la **Pentostatina**; anch'essi sono efficaci nella leucemia linfatica cronica ma, come vedremo, trovano il loro maggior impiego nella leucemia a cellule capellute.


Corticosteroidi

Si tratta di derivati sintetici del Cortisone, un ormone che noi tutti produciamo. Il **Prednisone** è il più usato dei corticosteroidi; esso inibisce prevalentemente l'attività del sistema immunitario, ma possiede una debole attività anti-leucemica per la quale è spesso usato in associazione con altri farmaci, come nel CHOP.


Per la sua azione inibente sul sistema immunitario, il Prednisone viene invece somministrato a quei pazienti che durante il decorso della malattia sviluppano anemia o piastrinopenia autoimmuni.

Anticorpi monoclonali

Sono una recente modalità di terapia, utilizzabile per la leucemia linfatica cronica e per molti tipi di linfoma. Con complicate tecniche di ingegneria genetica è stato prodotto un anticorpo ibrido, metà di topo e metà umano. La porzio-



ne di topo è capace di riconoscere e di legarsi specificamente ad un antigene umano, chiamato CD20, presente sui linfociti B. La porzione umana non è dotata di attività anticorpale, essa è diversa per ogni specie animale e funziona da antigene, inducendo, in pratica, la produzione di anticorpi anti-anticorpo. Se l'anticorpo fosse tutto di topo, sarebbe rapidamente eliminato dal sistema immunitario dell'ospite; la sostituzione della porzione specie-specifica del topo con quella umana evita che l'anticorpo sia riconosciuto come estraneo e permette che rimanga in circolo per un tempo adeguato dopo che è stato iniettato al paziente. L'anticorpo ibrido, chiamato **Rituximab**, si lega a tutti i linfociti che hanno sulla loro superficie il CD20 (linfociti B normali e gran parte delle neoplasie a cellule B), inducendone l'eliminazione da parte del sistema immunitario.



Un altro anticorpo ibrido, chiamato **Campath-1**, è rivolto verso l'antigene CD52 presente sulla superficie delle cellule di molte malattie linfoproliferative croniche, sia B sia T. Esso si è dimostrato molto attivo contro la leucemia linfatica cronica, specialmente in pazienti senza grosse masse linfonodali.

Terapie combinate

La combinazione **Fludarabina-Ciclofosfamide** ha dimostrato una maggiore efficacia della Fludarabina da sola ed è attiva anche in pazienti resistenti a quest'ultima.

La combinazione **Fludarabina-Ciclofosfamide-Rituximab**, da considerarsi ancora sperimentale, ha permesso di ottenere remissioni complete nel 60% dei pazienti trattati. In una buona percentuale dei casi non è possibile rinvenire traccia della malattia nemmeno con sofisticati test che arrivano ad identificare una cellula leucemica ogni centomila!

È ancora presto per sapere se risultati così lusinghieri si manterranno nel tempo. In una malattia come la leucemia linfatica cronica, con un andamento spesso torpido e prolungato, bisogna seguire i pazienti per almeno dieci anni prima di poter valutare con sicurezza l'efficacia di un trattamento.

Trapianto di midollo

Esistono due modi per eseguire un trapianto:

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

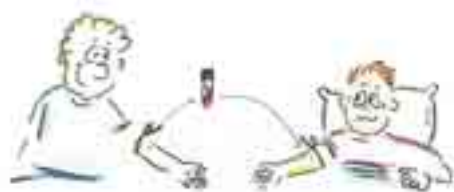
Il trapianto di cellule staminali da sangue periferico è una procedura relativamente recente e non sempre praticabile in alternativa al classico trapianto di midollo. Poiché le due procedure differiscono solo per le modalità di raccolta, quando in questo opuscolo si tratterà di trapianto di midollo,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

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

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

L'**allograpianto** (o trapianto allogenico) ha la funzione di distruggere le cellule neoplastiche e, inevitabilmente, il midollo del ricevente che viene sostituito con quello di un donato-

re sano. Per evitare il rigetto, il midollo del donatore e quello del ricevente devono essere identici per un gruppo di



antigeni, detti antigeni HLA. La compatibilità per gli antigeni HLA tra fratelli si realizza con una probabilità del 25%, ma è un'evenienza assai rara fra altri parenti e fra persone non apparentate. Quando manca un fratello HLA identico, si ricerca un donatore non apparentato in un apposito registro internazionale; oggi, con oltre sei milioni di iscritti, il registro offre buone possibilità di trovare un donatore HLA compatibile.

L'allograftamento è preceduto da una pesante chemioterapia, associata o meno a radioterapia: essa ha lo scopo di distruggere le cellule della leucemia 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'allograftamento 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'allograftamento, 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.

Questo approccio terapeutico è indicato soltanto per rari pazienti in cui la malattia insorge in età relativamente giova-

ne ed è resistente a una o più linee di terapia, in presenza di fattori prognostici negativi.

Il **minitrapianto** è un allotrapianto, effettuato dopo una chemio/radioterapia più leggera dell'usuale, seguito dall'infusione di linfociti del donatore: esso sfrutta la capacità (chiamata GVL da "Graft Versus Leukemia") che hanno questi ultimi di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche. Il minitrapianto comporta una mortalità molto ridotta rispetto all'allograpianto convenzionale; purtroppo, trattandosi di una terapia relativamente recente, non sono disponibili valutazioni dei risultati a lungo termine.

L'**autotrapianto** ha la funzione generale, valida non solo per la leucemia linfatica cronica, di permettere l'uso di chemio/radioterapia ad alte dosi, molto aggressiva verso le

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

Fino a pochi anni fa era difficile ottenere una remissione completa, condizione indispensabile per raccogliere cellule staminali non pesantemente

contaminate da cellule leucemiche; perciò l'autotrapianto era considerato improponibile per questa malattia. Oggi, la disponibilità di nuovi agenti terapeutici permette di ottenere molto più facilmente una remissione clinica completa. In questa condizione rimane una piccola quota di cellule leucemiche responsabili dell'inevitabile ricaduta della malattia e l'auto-



trapianto costituisce una possibile strategia per eliminarle completamente.

Durante la remissione, il midollo del paziente viene stimolato mediante un farmaco, chiamato G-CSF, a rilasciare nel sangue periferico le cellule staminali; esse vengono quindi prelevate, separate con metodi immunologici dalle cellule leucemiche contaminanti e conservate in congelatore fino al momento dell'uso.

L'autotrapianto è preceduto da un'intensa chemio/radioterapia volta a distruggere il maggior numero possibile di cellule malate, dopo di che le cellule staminali sono scongelate e reinfuse al paziente.

In assenza di controindicazioni dovute alla 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.

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

Ora vedremo più in dettaglio in quali situazioni trovano indicazione le alternative terapeutiche sopra indicate.

Terapia di prima linea

La Fludarabina è considerata il farmaco di scelta nei casi in cui sia necessario un trattamento. La somministrazione avviene per via endovenosa ed è eseguita in Day Hospital per 5 giorni consecutivi ogni quattro settimane. In casi particolari, ad esempio pazienti anziani in condizioni generali compromesse, l'uso del Clorambucile può essere vantaggioso perché la somministrazione orale permette la terapia a domicilio.

Nei pazienti più giovani, un'accurata valutazione dei fattori prognostici è determinante per individuare quelli a rischio elevato: per essi sono consigliabili protocolli sperimentali di terapia combinata, come quello con Fludarabina-Ciclofosfamide-Rituximab. Questi protocolli sono disegnati per ottenere uno stato di remissione completa, con eventuale persistenza di una minima malattia residua, condizione essenziale per la raccolta delle cellule staminali da utilizzare per l'autotrapianto.

Pazienti con meno di 50-55 anni che presentano fattori prognostici negativi ed hanno un fratello compatibile sono dei possibili candidati all'allograpianto; di solito questa opzione viene però considerata solo dopo il fallimento di una o più linee di terapia, a causa della non trascurabile mortalità legata alla procedura.

Terapia di seconda linea

Per i pazienti ricaduti dopo la terapia di prima linea che non presentano sintomi legati alla malattia o fattori di rischio, può ancora essere applicata la strategia "watch and wait".

Coloro che ricadono dopo più di un anno di remissione ottenuta con Fludarabina, possono essere trattati con lo stesso farmaco, mantenendo 50% di probabilità di ottenere una nuova risposta.

I pazienti refrattari e quelli ricaduti precocemente sono invece candidati a terapie alternative. La Fludarabina è il farmaco di scelta quando la terapia di prima linea era costituita dal Clorambucile, mentre il Clorambucile o il CHOP hanno efficacia limitata nei pazienti ricaduti o refrattari alla Fludarabina. Terapie combinate con Fludarabina-Ciclofosfamide o Fludarabina-Ciclofosfamide-Rituximab, eventualmente

seguite da autotrapianto, hanno dimostrato un'ottima attività e saranno presto disponibili.

Anche il Campath-1 avrà sicuramente un ruolo terapeutico importante in questa situazione.

Per i pazienti più giovani e in buone condizioni deve essere considerata l'alternativa terapeutica dell'allograpianto mentre il ruolo del minitrapianto, meno aggressivo e fattibile anche in età più avanzata, resta ancora da definire.

Terapia delle forme leucemiche meno comuni

La rara **leucemia prolinfocitica B** è caratterizzata da un numero molto elevato di linfociti immaturi (prolinfociti) nel sangue periferico, una milza ingrossata e un coinvolgimento linfonodale scarso o assente. La prognosi di questa forma è peggiore di quella della leucemia linfatica cronica B. In passato era trattata con CHOP. Più recentemente gli analoghi purinici e il Campath-1 hanno dimostrato efficacia contro questa malattia.

La **leucemia a cellule capellute** è una neoplasia a cellule B con una morfologia peculiare, caratterizzata dalla presenza di numerosi prolungamenti cellulari, lunghi e sottili come capelli, dai quali deriva la denominazione. Dal punto di vista clinico, si manifesta con una milza ingrossata e con granulocitopenia, piastrinopenia ed anemia. La Pentostatina e la Cladribina sono molto attive contro questa malattia e permettono di ottenere percentuali di remissioni complete, spesso prolungate, in 80% dei pazienti.

La **leucemia linfatica cronica T** è una neoplasia dei linfociti T helper molto rara. La malattia si presenta con una milza ingrossata e uno scarso coinvolgimento linfonodale. La risposta a vari tipi di terapia è di solito scarsa e, a parità di

stadiazione, la prognosi è peggiore rispetto alla forma B. Il Campath-1 ha recentemente mostrato buoni risultati in questa malattia.

La **leucemia a grandi linfociti granulari** è costituita dall'aumento nel sangue di una popolazione di linfociti riconoscibili al microscopio per la presenza di granuli nel loro citoplasma. Ci sono due forme della malattia; in una gli elementi leucemici sono linfociti T citotossici e nell'altra sono linfociti NK (Natural Killer). Le forme T hanno generalmente un decorso torpido, senza importanti manifestazioni cliniche. Un ingrandimento della milza e una variabile granulocitopenia sono le manifestazioni più comuni. Alcune forme NK hanno un decorso acuto ed aggressivo, con febbre elevata e sintomi sistemici, imponente ingrossamento del fegato e della milza, anemia e piastrinopenia; le altre hanno un decorso cronico e indolente ma con il tempo possono trasformarsi nella forma più severa. La terapia delle forme T si rende necessaria soltanto quando la granulocitopenia è causa di infezioni ricorrenti; farmaci immunosoppressori come la Ciclosporina, il Prednisone o le basse dosi di Metotrexate sono di solito efficaci. Le forme NK più aggressive non si giovano degli usuali trattamenti e possono risultare fatali entro pochi mesi dall'esordio.

Considerazioni riassuntive sulla terapia

Fino alla metà degli anni Ottanta l'unica terapia disponibile per questa malattia era il Clorambucile; la decisione terapeutica era semplice ma frustrante, a causa della consapevolezza che non avrebbe influito sulla sopravvivenza del paziente. Oggi, stabilire quando e come trattare un malato è molto più complesso. Ciò è conseguenza della disponibilità di nuove strategie tera-

peutiche, delle quali non è ancora precisamente nota l'efficacia e la tossicità, e del variabile impatto della malattia sulla sopravvivenza.

L'età del paziente, le sue condizioni generali, l'attività della malattia e i fattori prognostici devono essere attentamente considerati per proporre la miglior alternativa terapeutica.

L'obiettivo è prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita. In alcuni casi una terapia poco aggressiva, tendente a contenere l'evoluzione della malattia, o perfino l'astensione terapeutica sono adeguati allo scopo. In altri casi, invece, il tentativo di eradicare la malattia con trattamenti aggressivi o sperimentali è totalmente giustificato.

Ovviamente una scelta terapeutica così impegnativa e diversificata non può prescindere dalle preferenze individuali del paziente debitamente informato.

Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

L'effetto dei farmaci chemioterapici si fa sentire sia sulle cellule neoplastiche, sia su molte altre cellule sane dell'organismo che si moltiplicano rapidamente, soprattutto quelle del midollo osseo, della "radice" dei peli, delle mucose, dei testicoli e delle ovaie. Questo spiega perché la nausea, il vomito, la diarrea, la perdita dei capelli e l'insufficienza midollare sono effetti collaterali molto frequenti.

Il **Clorambucile** causa raramente effetti indesiderati generici come nausea e vomito, facilmente annullati dall'assunzione preventiva di farmaci antiemetici. Talvolta possono manifestarsi



anemia, granulocitopenia e piastrinopenia di entità variabile, come conseguenze dell'effetto tossico del chemioterapico sulle cellule del midollo osseo. L'anemia si manifesta con eccessivo affaticamento e viene prevenuta con la somministrazione di Eritropoietina e/o con trasfusioni di sangue. La granulocitopenia può essere causa di infezioni e febbre che vengono curate con antibiotici. La piastrinopenia grave predispone alle emorragie e la loro prevenzione si attua con la trasfusione di piastrine di donatore volontario. La **Ciclofosfamide**, oltre alle manifestazioni suddette, può causare irritazione della vescica con comparsa di sangue nelle urine. Il **CHOP** provoca spesso anche la perdita temporanea dei capelli. La **Fludarabina**, come gli altri analoghi purinici, incrementa notevolmente la frequenza degli episodi infettivi; essa, oltre ad inibire l'attività midollare, riduce particolarmente il numero dei linfociti T helper, indispensabili per avviare qualsiasi risposta immunitaria. La terapia con Fludarabina causa anche un aumento della frequenza con cui si verificano anemia e piastrinopenia autoimmuni ma, generalmente, l'entità dei fenomeni non è tale da indurre la sospensione del farmaco. Perdita dell'appetito, comparsa di ulcerazioni orali, alterazioni del gusto, diarrea, colorazione scura della pelle, febbre, cefalea, confusione mentale, alterazioni delle funzioni del fegato e reazioni allergiche sono altri possibili effetti collaterali della chemioterapia, tutti reversibili con la sospensione della stessa.

La probabilità di comparsa degli effetti collaterali dipende comunque da numerosi fattori quali il tipo di farmaco, la dose, la via e la durata di somministrazione e le condizioni individuali, variabili da paziente a paziente. Nonostante questa lista scoraggiante, un'adeguata prevenzione della nausea e del vomito è sufficiente ad evitare seri disturbi alla maggior parte dei pa-

zienti; quando compaiono altri effetti collaterali, sono generalmente di breve durata e trattabili con una terapia sintomatica.



La chemioterapia può infine causare sterilità. Il rischio è tanto più elevato quanto più alta è la dose cumulativa di farmaci chemioterapici somministrati ed è massimo per il trapianto di midollo, perciò si ritornerà sull'argomento più avanti.

Il **Prednisone** causa spesso problemi allo stomaco che vanno dalla semplice irritazione (gastrite) all'erosione della parete (ulcera); per questo motivo la terapia con tale farmaco deve accompagnarsi all'assunzione di composti che hanno la funzione di proteggere lo stomaco (antiacidi o gastroprotettori). Nella cura della leucemia linfatica cronica la sua somministrazione si protrae per brevi periodi e, generalmente, non è causa di importanti effetti collaterali. Terapie prolungate o alte dosi di questo farmaco innalzano temporaneamente il livello del glucosio nel sangue (glicemia), richiedendo frequenti controlli e l'eventuale uso di farmaci antidiabetici. L'assunzione prolungata di cortisonici può causare ritenzione di liquidi, irregolarità mestruali e una maggior predisposizione alle infezioni, tutti effetti reversibili con la sospensione della terapia. I cortisonici provocano anche un aumento dell'appetito e una sensazione di maggior benessere ed energia.

Il **Rituximab** può causare l'insorgenza di sintomi importanti in alcuni pazienti, specialmente quando il numero delle cellule leucemiche è molto elevato. Essi sono costituiti da febbre, reazione cutanea, prurito ed ipotensione, compaiono in occasione della prima somministrazione e tendono ad attenuarsi e scomparire con le successive.

Il **Campath-1** può sopprimere la funzione del midollo osseo con

conseguente aumento degli episodi infettivi. Febbre, diminuzione della pressione arteriosa e comparsa di eruzioni cutanee sono altri possibili effetti collaterali, tutti reversibili con la sospensione del farmaco.

Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?

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.

È importante che fin dall'inizio si instauri un rapporto di reciproca fiducia e collaborazione con il medico curante e che il piano terapeutico sia oggetto di attenta valutazione comune, allargata ai famigliari, alle infermiere e allo psicologo.

È opportuno che la scelta della terapia da adottare sia compiuta dopo il periodo di smarrimento iniziale, possibilmente dopo aver sentito il parere di un altro specialista.

La terapia con Clorambucile ha scarsi effetti collaterali e può essere assunta a casa per via orale, soluzione molto comoda per i pazienti più anziani con difficoltà di spostamento.

La terapia con Fludarabina viene eseguita in Day Hospital e prevede 6-8 cicli di somministrazioni endovenose giornaliere ripetute per 5 giorni ogni 4 settimane. L'ampio intervallo libero da

terapia e gli scarsi effetti collaterali consentono al malato di condurre una vita pressoché normale, anche se talvolta sono necessarie l'assunzione profilattica di antibiotici e un'attenta sorveglianza clinica per diminuire il rischio di contrarre infezioni. Il trapianto allogenico di midollo è una procedura terapeutica molto impegnativa che comporta un lungo periodo di degenza in un Centro specializzato. Nei primi tre mesi successivi al trapianto si concentrano il rischio di complicazioni gravi e gli effetti indesiderati più pesanti; questi ultimi sono dovuti sia alla terapia della malattia di base, sia alla terapia delle complicazioni.

Rispetto all'allogtrapianto, l'autotrapianto è molto meno impegnativo per il paziente: infatti, più frequentemente ne-



gli Stati Uniti che in Europa, l'intera procedura viene eseguita in Day Hospital. In tal caso 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. Dopo 4-6 settimane il paziente 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 della che-

mioterapia che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Uno di questi è la sterilità, conseguenza della chemio/radioterapia che precede il trapianto ma, meno frequentemente, anche di taluni protocolli di chemioterapia convenzionale.

La terapia inibisce 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.

Altri effetti indesiderati tardivi sono legati alla tossicità della chemio/radioterapia a carico di organi come polmoni, cuore o fegato. Questi effetti, non molto frequenti, producono un indebolimento funzionale dell'organo interessato, quasi sempre irreversibile.

Anche la GVHD cronica, possibile complicazione dell'allo-trapianto, può essere causa di manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati e quindi influire negativamente sulla qualità di vita.

In conclusione, la leucemia linfatica cronica è una malattia che spesso ha un andamento clinico estremamente lento ed indolente e, quando si rende necessario un trattamento, è possibile usare terapie che consentono al malato una vita pressoché normale. Nel caso in cui la malattia si comporti in maniera più aggressiva, nei soggetti più giovani sono possibili terapie trapiantologiche più impegnative che però mirano alla guarigione e non solo al contenimento dei sintomi.

Uno dei più famosi esperti mondiali di questa malattia, il dottor Keating, ha infatti affermato recentemente che: "...queste modalità di trattamento più efficienti promettono, per la prima volta, di cambiare la storia naturale della leucemia linfatica cronica...".

Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

Nuovi analoghi purinici come la **Clofarabina** e il **Composto 506** hanno dimostrato una buona attività terapeutica non solo nella leucemia linfatica cronica B ma anche nella forma T e nella leucemia prolinfocitica.



Alcuni farmaci, definiti **CDKI** (da “Cyclin Dependent Kinases Inhibitors”) per la loro capacità di inibire degli enzimi (chinasi) indispensabili per la proliferazione cellulare, si sono dimostrati efficaci negli studi preliminari. **Flavopiridolo**, **Briostatina** e **UCN-01** sono i più studiati. Attualmente sono in corso promettenti studi controllati con UCN-01 e Fludarabina.

Altri studi stanno valutando l'efficacia del **Campath-1** nel trattamento della malattia minima residua dopo chemioterapia combinata con Fludarabina-Ciclofosfamide.

Anche la **terapia genica** sta fornendo incoraggianti risultati. Alcune cellule di leucemia linfatica cronica vengono prelevate dal sangue del paziente ed infettate con dei virus innocui (Adenovirus) in cui è stato inserito il gene per il CD154 (recettore per il CD40).

Le cellule così trattate subiscono profonde modificazioni nell'assetto recettoriale della loro membrana ma il fatto importante è che, una volta reinfuse, inducono le stesse modificazioni nelle cellule leucemiche non trattate, rendendole capaci di evocare una risposta immunitaria specifica. Dopo una sola reinfusione, nel sangue del paziente compaiono molti linfociti T citotossici contro le cellule leucemiche; contestualmente si assiste ad una drastica riduzione di queste ultime e del volume dei linfonodi coinvolti.

Queste osservazioni preliminari hanno stimolato l'avvio di uno studio clinico per valutare i risultati di somministrazioni multiple di linfociti leucemici modificati geneticamente; con esso si apre un nuovo capitolo nella terapia della leucemia linfatica cronica, quello della manipolazione del sistema immunitario.

Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici della leucemia linfatica cronica. 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 questa malattia senza aver compreso bene in che cosa consiste e perché ci si comporta in un certo modo per il suo 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.



leucemia linfatica cronica

Glossario

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

Antigeni: sostanze che sono in grado di indurre una risposta specifica da parte delle cellule del sistema immunitario. Gli antigeni sono generalmente delle proteine estranee al nostro organismo; virus, batteri e funghi sono costituiti da molte proteine e quindi da numerosi antigeni diversi.

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

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

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

Ciclosporina: farmaco con azione principale inibente l'attività del sistema immunitario. È usato nella terapia delle malattie autoimmunitarie e nei trapianti per prevenire il rigetto. Nel trapianto di midollo serve per la prevenzione della GVHD acuta e cronica.

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

Citoplasma: la cellula è costituita essenzialmente da una membrana esterna che racchiude il citoplasma e il nucleo. Il nucleo contiene il DNA ed è separato dal citoplasma dalla membrana nucleare. Nel citoplasma vi sono ribosomi (coinvolti nella sintesi delle proteine), lisosomi (che contengono enzimi per la digestione delle sostanze fagocitate) e numerose altre strutture specializzate. Mediante apposite colorazioni, i lisosomi appaiono al microscopio come granuli di tinta variabile secondo il tipo di enzimi che contengono.

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

DNA: sigla per Acido DeossiriboNucleico. Il DNA è la sostanza, presente nel nucleo di ogni cellula dell'organismo, che contiene l'informazione genetica per tutte le sue funzioni. La struttura e l'at-

tività 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.

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

Globuli rossi (milioni/ μ L):	<i>femmine</i> 4-5,5 <i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/dL):	<i>femmine</i> 12-15 <i>maschi</i> 13-16
Globuli bianchi (migliaia/ μ L):	4-10
Piastrine (migliaia/ μ L):	150-400
Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75

Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

Eritropoietina: è un fattore di crescita per i globuli rossi, secreto da particolari cellule del rene in risposta allo scarso apporto di ossigeno con il sangue, generalmente dovuto ad anemia. L'Eritropoietina è oggi prodotta con tecniche di ingegneria genetica ed è disponibile come 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. Il G-CSF ha anche la proprietà di stimolare il rilascio di cellule staminali midollari nel sangue periferico; da qui è possibile raccoglierle con particolari tecniche ed usarle sia per l'autotrapianto sia per l'allograpianto.

Gene: segmento di DNA che contiene l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Il DNA è contenuto nei cromosomi, presenti nel nucleo di ogni cellula in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (XY) e uguali nella femmina (XX). Nel DNA di un individuo vi sono due copie di ciascun gene: una si trova nel cromosoma ereditato dalla madre ed una in quello ereditato dal padre.

GVHD: sigla di derivazione anglosassone che significa “Graft Versus Host Disease” ovvero “malattia da rigetto del trapianto verso l’ospite”. Esistono due forme di GVHD: una acuta, che si sviluppa generalmente entro i primi tre mesi dal trapianto ed una cronica, che si protrae oltre questo periodo.

La GVHD è una complicazione dell’allograpianto 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 linfatica cronica questo fenomeno è definito GVL (da “Graft Versus Leukemia”).

Immunoglobuline: sinonimo di anticorpi. Sono proteine importanti per la difesa immunitaria, prodotte dalle plasmacellule e presenti nel plasma. Vi sono cinque classi di immunoglobuline, riconoscibili per la diversità della loro porzione costante: esse sono identificate con le sigle IgG, IgA, IgM, IgE ed IgD. Ogni classe è costituita da svariate migliaia di immunoglobuline diverse nella loro porzione variabile, potenzialmente in grado legarsi a tutti gli antigeni che il sistema immunitario ha incontrato dopo la nascita.

Metotrexate: è un farmaco chemioterapico che inibisce la proliferazione cellulare ostacolando la sintesi del DNA.

Mucose: sono costituite dallo strato di cellule che riveste le pareti di orifizi 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.

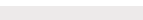
Mutazione: è un cambiamento della sequenza e/o del numero dei nucleotidi nel DNA. Le mutazioni che interessano le cellule germinali (ovuli e spermatozoi) sono trasmesse dai genitori ai figli. Esse, oltre ad essere responsabili di molte malattie ereditarie, contribuiscono all'evoluzione di tutte le specie 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 clone che si sviluppa dalla cellula primitivamente colpita. Si distinguono mutazioni a carico di singoli geni (mutazioni puntiformi), di singoli cromosomi (duplicazioni, delezioni, traslocazioni, inversioni) o dell'intero corredo cromosomico (monosomie, trisomie, quadrisomie, ecc.).

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 globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti. Alcune cellule del rene sono provviste di recettori che legano l'ossigeno. Esse restano quiescenti finché vi è ossigeno a sufficienza per saturare tutti i recettori ma, appena questi rimangono liberi, ha origine una serie di segnali intracellulari che si traducono 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.

TAC: sigla che sta per "Tomografia Assiale Computerizzata". È un esame radiologico che permette di vedere le strutture interne del nostro corpo.

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



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Ottobre 2001