

*malattie
mieloproliferative
croniche*





© 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).

malattie mieloproliferative croniche



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.



malattie mieloproliferative croniche

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 una malattia mieloproliferativa?</i>	11
Malattie mieloproliferative croniche	pag. 13
<i>Quali sono i tipi più comuni?</i>	13
<i>Che cosa non funziona?</i>	14
<i>Quali sono le cause?</i>	18
<i>Quante sono le persone colpite?</i>	18
<i>Come si presenta la malattia?</i>	19
<i>Come evolve la malattia?</i>	24
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i>	28
<i>Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?</i>	41
<i>Che tipo di vita si può condurre con queste malattie?</i>	43
<i>Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?</i>	46
<i>Per concludere</i>	48
Glossario	pag. 49

Premessa

*Questo opuscolo è indirizzato ai pazienti affetti da una malattia mieloproliferativa cronica ed ai loro familiari. L'intento è di aiutare queste persone 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. Saranno descritte la **policitemia vera**, la **trombocitemia essenziale** e la **mielofibrosi idiopatica**, spiegando 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 sua 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 rappresenta poco più della metà del volume del sangue. In esso sono disciolte numerose sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, vitamine, ormoni ed altre molecole indispensabili alla vita dell'organismo. Le cellule del sangue sono i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

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

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


- 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 **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 comporta un'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto causate 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 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 emo-



poietici 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.

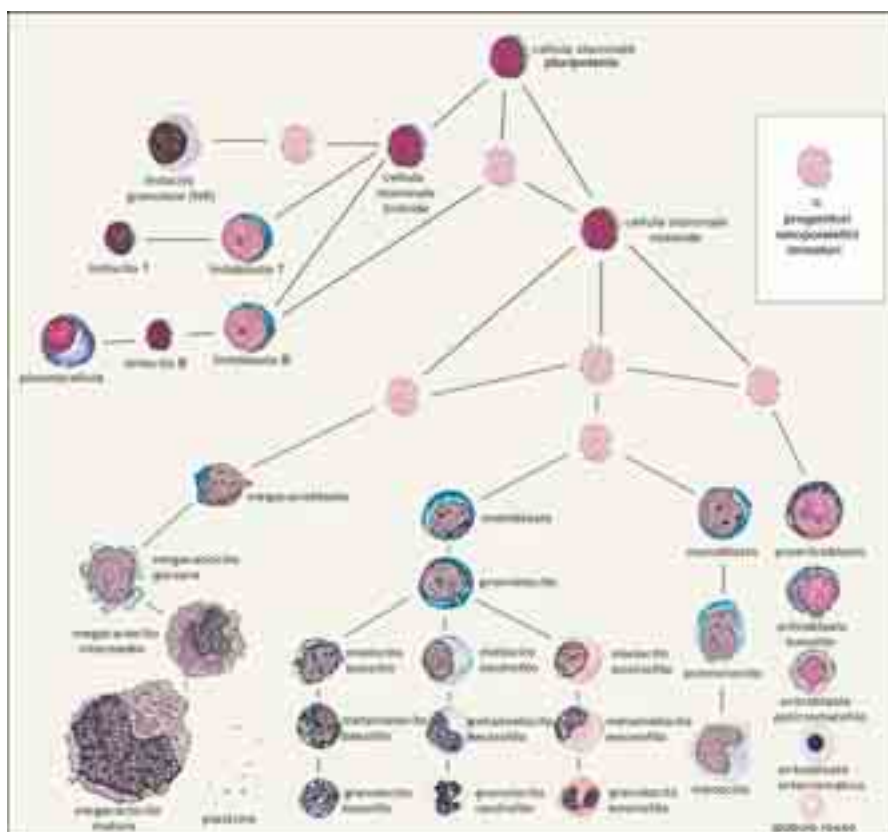


Fig. 1
Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.

L'attività midollare è molto intensa e non ha mai sosta poiché il nostro organismo ha bisogno di mantenere un nutrito esercito di cellule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è infatti piuttosto breve e perciò 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 malattia mieloproliferativa?

Le malattie mieloproliferative sono neoplasie che derivano da una cellula staminale del midollo osseo che, a causa di un'alterazione genetica, riesce a sfuggire ai meccanismi che di norma ne controllano la proliferazione e la differenziazione. La stessa alterazione viene trasmessa alle cellule figlie, dando origine ad una progenie capace di crescita abnorme ed incontrollata.



malattie mieloproliferative croniche

Malattie mieloproliferative croniche

Quali sono i tipi più comuni?

Le malattie mieloproliferative si distinguono in forme **acute** e **croniche**.

Nelle forme acute, la cellula staminale da cui origina la neoplasia perde la capacità di differenziarsi e si assiste all'accumulo di cellule immature. L'occupazione dello spazio midollare disponibile impedisce la produzione delle cellule normali con conseguente comparsa di anemia, piastrinopenia e granulocitopenia.

Senza una terapia adeguata, le forme acute sono rapidamente fatali a causa di infezioni od emorragie.

Nelle forme croniche, la cellula staminale mantiene la capacità di differenziarsi, originando cellule mature che, pur neoplastiche, sono ancora capaci di svolgere le loro normali funzioni. Per questo motivo le forme croniche sono caratterizzate da un decorso prolungato e spesso completamente asintomatico.

Le forme acute, dette anche **leucemie acute mieloidi**, sono trattate in un apposito opuscolo di questa collana.

Le malattie mieloproliferative croniche si dividono in **leucemia mieloide cronica**, **policitemia vera**, **trombocitemia essenziale** e **mielofibrosi idiopatica**; la prima è trattata in un opuscolo di questa collana, mentre le altre sono descritte qui di seguito.

Che cosa non funziona?

Policitemia vera

La policitemia vera è caratterizzata dall'aumento numerico degli **eritrociti**, dei **granulociti** e delle **piastrine** nel sangue. Talvolta, i valori delle piastrine e/o dei granulociti possono essere poco elevati o ancora normali, ma gli eritrociti sono costantemente aumentati. I progenitori eritrocitari patologici coltivati in laboratorio, a differenza di quelli normali, vanno incontro a proliferazione e maturazione anche senza la stimolazione operata da una specifica citochina, l'**Eritropoietina**. Inoltre, tutti i tipi di progenitori (eritrocitari, piastrinici e granulocitari) mostrano un'esagerata sensibilità a numerose citochine, tra cui IL-3, GM-CSF, e SCF. L'alterazione distintiva della policitemia vera risiede però nel fatto che i progenitori eritrocitari sono almeno 100 volte più sensibili di quelli normali all'azione di una citochina chiamata **IGF-1**. Questa ipersensibilità si manifesta con i processi di proliferazione e differenziazione cellulare, mediante i quali vengono prodotte centinaia di globuli rossi maturi a partire da un unico progenitore. L'azione stimolante di **IGF-1** è specifica per i progenitori eritrocitari ed è nulla per gli altri; ciò spiega perché la malattia presenta invariabilmente un aumento dei globuli rossi, mentre, specie nelle fasi iniziali, i granulociti e le piastrine possono essere ancora normali.

Trombocitemia essenziale


La **trombocitemia essenziale** è caratterizzata prevalentemente da un aumento del numero delle piastrine (o trombociti)




nel sangue; talvolta vi può essere anche un modesto incremento del numero dei granulociti. I progenitori delle piastrine, coltivati in laboratorio, vanno incontro ad una crescita spontanea; essi, a differenza di quelli normali, proliferano e maturano anche quando non sono stimolati da una specifica citochina, la **Trombopoietina**. Non solo i progenitori piastrinici ma anche quelli eritrocitari e granulocitari mostrano un aumento della sensibilità verso altre citochine aventi azione stimolante la proliferazione e la differenziazione (IL-3, GM-CSF e SCF). I progenitori piastrinici, a differenza di quelli eritrocitari e granulocitari, sono almeno 50 volte più sensibili all'azione della Trombopoietina rispetto a quelli di un individuo normale. Questo fenomeno spiega perché nella trombocitemia essenziale, nonostante la natura neoplastica dei tre tipi di progenitori, si verifichi prevalentemente un aumento delle piastrine.

Mielofibrosi idiopatica

La **mielofibrosi idiopatica** è caratterizzata inizialmente da un aumentato numero di globuli rossi, piastrine e granulociti nel sangue. Ben presto però il midollo emopoietico viene sostituito da tessuto fibroso e diventa incapace di produrre un numero adeguato di cellule, per cui compaiono **anemia**, **piastrinopenia** e **granulocitopenia**. A causa dell'estensione della **fibrosi**, i progenitori neoplastici abbandonano precocemente il midollo e si insediano nella milza e nel fegato, dove proliferano e si differenziano dando luogo ad aree di **emopoiesi extramidollare**. Come per la policitemia vera e per la trombocitemia essenziale, i progenitori eritrocitari, piastrinici e granulocitari possiedono un'esagerata sensibilità a svariate citochine stimolanti la proliferazione e la differenziazione (SCF, Trombopoietina e **bFGF**).



Ciò che distingue maggiormente la mielofibrosi dalle altre malattie mieloproliferative croniche è il fatto che i precursori delle piastrine e dei monociti producono in abbondanza alcune citochine, tra cui PDGF e bFGF, che inducono la produzione di tessuto fibroso da parte di particolari cellule midollari non neoplastiche, i fibroblasti. La fibrosi midollare occupa progressivamente gli spazi destinati all'attività emopoietica, fino ad annullarli. Questo fenomeno spiega perché l'aumentata attività proliferativa, che pur si riscontra nella mielofibrosi idiopatica, si traduce nella diminuzione piuttosto che nell'aumento delle cellule del sangue.



In sintesi, nelle malattie mieloproliferative croniche, una cellula staminale pluripotente subisce un'alterazione genetica che le conferisce un vantaggio proliferativo nei confronti delle cellule staminali normali. Tale vantaggio è trasferito geneticamente alle cellule figlie; pertanto, al momento della diagnosi, i globuli rossi, le piastrine, i granulociti e i monociti del sangue periferico risultano neoplastici, cioè derivanti da un'unica cellula geneticamente alterata.

Non si conosce l'anomalia genetica primitiva e non si sa nemmeno se è la stessa per ogni malattia o se esistono difetti distinti. La crescita autonoma dei precursori e l'esagerata risposta proliferativa a numerose citochine accomunano le malattie mieloproliferative croniche. La policitemia vera si distingue per una più marcata anomalia dei progenitori eritrocitari, la trombocitemia essenziale vede coinvolti prevalentemente i progenitori piastrinici e la mielofibrosi idiopatica origina una popolazione di cellule neoplastiche che rilascia una gran quantità di citochine stimolanti i fibroblasti (*Fig. 2*).

Vi è una teoria che ipotizza un'unica alterazione genetica pri-

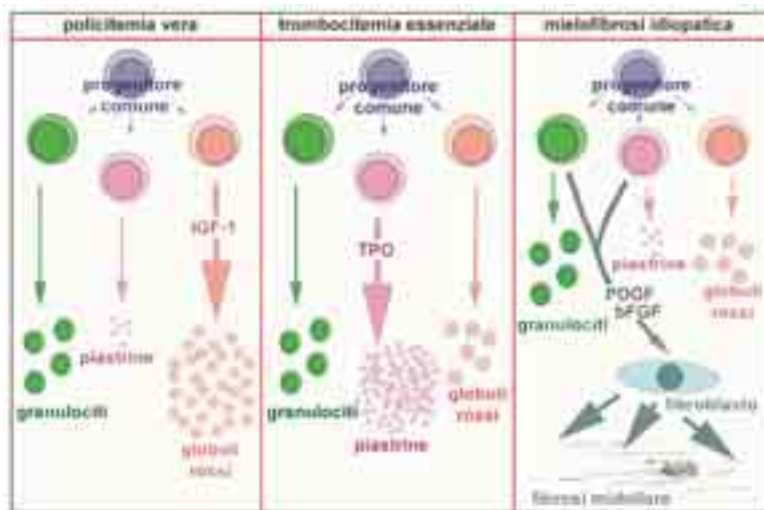


Fig. 2

Rappresentazione schematica delle alterazioni che contraddistinguono ciascuna delle malattie mieloproliferative croniche.

Nella policitemia vera, l'ipersensibilità dei precursori eritroidi a IGF-1 rende conto del prevalente aumento dei globuli rossi. Nella trombocitemia essenziale, l'ipersensibilità dei precursori piastrinici alla Trombopoietina spiega il prevalente incremento delle piastrine. Nella mielofibrosi idiopatica, l'esaltata produzione di PDGF e bFGF da parte di alcuni precursori spiega lo sviluppo della fibrosi midollare.

mitiva ancora sconosciuta, uguale nelle tre malattie mieloproliferative; esse si diversificherebbero solo in un secondo tempo, per l'intervento di difetti aggiuntivi. Le cellule neoplastiche sono infatti soggette a mutazioni secondarie, tanto più frequenti quanto più è lungo il decorso della malattia.

Tali mutazioni comportano alterazioni quantitative del DNA e quindi dei geni: esse sono costituite soprattutto da delezioni, monosomie, uplicazioni e trisomie. Le delezioni più frequenti interessano i cromosomi 20, 13, 7 e 5, le monosomie i cromosomi 5 e 7, le duplicazioni il cromosoma 1 e le trisomie i cromosomi 8 e 9.

Complessivamente, queste mutazioni genetiche secondarie si riscontrano nel 35% dei casi di policitemia vera, nel 40% dei casi di mielofibrosi idiopatica e soltanto nel 5% dei casi di trombocitemia essenziale.

Quali sono le cause?

Per la mielofibrosi idiopatica e la policitemia vera, esistono vaghi indizi sulla responsabilità di alcuni solventi chimici (soprattutto il benzene) o delle radiazioni



(bombardamento di Hiroshima e Nagasaki) nell'insorgenza della malattia. In realtà, il riscontro dell'esposizione ad uno di questi agenti nel singolo paziente è del tutto eccezionale. La causa della primitiva alterazione genetica, come nella maggior parte delle neoplasie, rimane quindi sconosciuta.

Quante sono le persone colpite?

La **policitemia vera** colpisce ogni anno circa una persona su centomila. L'incidenza quasi doppia fra gli ebrei suggerisce l'influenza di fattori genetici predisponenti.



L'età media in cui insorge è difficile da stabilire poiché la malattia può rimanere asintomatica per molto tempo; all'epoca della diagnosi la maggior parte dei pazienti ha comunque un'età compresa fra 40 e 80 anni. I maschi sono più colpiti delle femmine, con un rapporto di circa due a uno.

Si ritiene che la **trombocitemia essenziale** abbia un'incidenza paragonabile a quella della policitemia vera; alcune stime accurate arrivano però fino a 2,5 nuovi casi all'anno ogni centomila persone. Queste differenze riflettono la difficoltà di formulare una diagnosi di certezza, specialmente nel caso in cui il numero delle piastrine risulta poco più elevato rispetto alla norma. Alla diagnosi, la maggior parte dei pazienti ha un'età compresa fra 40 e 70 anni, ma non sono rari i pazienti più giovani. Le femmine sono più colpite dei maschi, con un rapporto di circa tre a due.

La **mielofibrosi idiopatica**, con circa 350 nuovi malati ogni anno in Italia, ha un'incidenza pari a 0,6 casi ogni centomila abitanti per anno. L'età media alla diagnosi è di circa 55 anni e il 70% dei pazienti ha più di 60 anni. Maschi e femmine sono colpiti in uguale misura.


Come si presenta la malattia?

Policitemia vera

L'esordio della malattia è subdolo e generalmente si possono distinguere due fasi.

Nella prima fase sono presenti soltanto lievi alterazioni del conteggio delle cellule del sangue e un modesto aumento di volume della milza, in completa assenza di sintomi.

La durata di questa fase è stimata in circa tre anni. Successivamente i sintomi diventano evidenti e i più comuni sono: **cefalea**, **vertigini**, **disturbi visivi** e **prurito**. Sono piuttosto caratteristici anche formicolii, dolori ed arrossamento della cute delle mani e dei piedi: questi fenomeni, noti come **eritromelalgia**, scompaiono rapidamente con l'assunzione di aspirina. Ad eccezione del prurito, questi disturbi sono dovuti a diffi-



coltà circolatorie che si verificano nei vasi sanguigni più piccoli, come conseguenza sia della maggior **viscosità** del sangue provocata dall'aumento dei globuli rossi, sia della formazione di **microtrombi**. Questi ultimi si formano in seguito all'aggregazione delle piastrine che, nelle malattie mieloproliferative, avviene anche in assenza dello stimolo adeguato, costituito da una lesione della parete di un vaso sanguigno.

Molto spesso coesistono altre condizioni che favoriscono la formazione di trombi più grossi, come lesioni aterosclerotiche delle pareti arteriose o dilatazione e stasi sanguigna nei vasi venosi.

Nelle arterie, la lesione della parete rappresenta il nucleo primitivo sul quale si formano i grossi aggregati di piastrine che costituiscono il trombo arterioso.

Nelle vene, per effetto della stasi che favorisce l'attivazione della coagulazione, si forma un trombo più stabile e resistente: il trombo venoso.

A volte, gli **eventi trombotici maggiori** che si verificano a carico di grossi vasi arteriosi o venosi (infarto cardiaco, trombosi di un arto inferiore, embolia polmonare, infarto cerebrale, ecc.) possono anticipare la diagnosi di policitemia vera.

Anche l'**ipertensione arteriosa** e i sintomi ad essa collegati sono frequenti.

Il prurito, tipicamente scatenato da un bagno caldo, è presente in più del 40% dei pazienti; esso è dovuto all'istamina, una sostanza rilasciata dai granulociti basofili.

L'esame fisico può svelare un ingrossamento della milza e/o del fegato in oltre la metà dei pazienti.

L'emocromo evidenzia invariabilmente un aumento del numero dei globuli rossi e molto spesso anche delle piastrine e dei granulociti.

Altri esami del sangue, quali il dosaggio dell'Eritropoietina, le misure della massa eritrocitaria e della saturazione di ossigeno dei globuli rossi, vengono eseguiti per distinguere la policitemia vera da alcune malattie in cui l'aumento dei globuli rossi è una manifestazione secondaria (insufficienza respiratoria cronica, neoplasie renali che producono Eritropoietina, ecc.).

Trombocitemia essenziale


La mutazione a carico del precursore emopoietico pluripotente comporta un aumento dell'attività proliferativa dei precursori eritrocitari e granulocitari, ma soprattutto di quelli piastrinici. Circa il 40% dei pazienti è completamente asintomatico alla diagnosi.

I sintomi e i segni con cui si presenta la malattia sono quasi sempre riconducibili ad **eventi trombotici od emorragici**.

Le trombosi possono essere causa di occlusione di vasi di calibro elevato come ad esempio le arterie cardiache, renali e cerebrali, oppure le vene del fegato, della milza e degli arti inferiori. I sintomi variano a seconda del distretto colpito ed ovviamente non sono specifici della trombocitemia essenziale.

L'**Eritromelalgia** è espressione della formazione di **microtrombi** nei piccoli vasi delle estremità. Quando sono localizzati nei vasi del cervello o degli organi di senso, i microtrombi possono causare **cefalea, vertigini, disturbi temporanei della vista, dell'udito o della parola**.

Nonostante l'elevato numero di piastrine, le emorragie non sono infrequenti; esse si manifestano con sanguinamenti dal naso o dalle gengive, con eccessiva quantità e durata del flusso mestruale o con la comparsa di ecchimosi e petecchie sulla cute. Le emorragie in altri distretti (gastrointestinale, cerebrale, ecc.) sono molto rare.




A volte, specie nei pazienti con numero di piastrine particolarmente elevato, i fenomeni trombotici ed emorragici possono manifestarsi contemporaneamente.

L'esame fisico può evidenziare un modesto aumento di volume della milza e del fegato in meno del 50% dei pazienti.

L'emocromo evidenzia un numero di piastrine aumentato (generalmente superiore a 600.000 per microlitro) ma per la diagnosi sono necessari numerosi altri esami. Infatti la diagnosi di trombocitemia essenziale si basa prevalentemente sull'esclusione di svariate situazioni patologiche che possono accompagnarsi ad un aumento delle piastrine, costituite non solo dalle altre malattie mieloproliferative croniche, ma anche da neoplasie di diversa origine, infezioni, malattie infiammatorie ed anemia da carenza di ferro.

Mielofibrosi idiopatica



La mutazione a carico del progenitore emopoietico pluripotente comporta un iniziale incremento dell'attività proliferativa globale del midollo, presto seguita dalla fibrosi.

Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce con sintomi legati all'**anemia** (pallore, stanchezza inusuale, difficoltà di respiro per sforzi modesti) o all'**ingrandimento della milza** (sensazione di ingombro addominale, difficoltà digestive). Più raramente possono manifestarsi **dolori agli arti**, **emorragie** o sintomi generalizzati quali **febbre** e profusa **sudorazione notturna**. La febbre può essere causata anche dalle frequenti **infezioni**, specialmente quando il numero dei granulociti nel sangue è ridotto.

È possibile che la malattia sia riscontrata in completa assenza di sintomi, nel corso di esami di laboratorio eseguiti per altri motivi; in tal caso l'emocromo evidenzia un incremento dei gra-

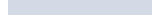
nulociti e delle piastrine, mentre i globuli rossi possono essere aumentati, normali o lievemente ridotti. Si tratta della cosiddetta **fase iperplastica** della mielofibrosi idiopatica, in cui il grado della fibrosi midollare è ancora contenuto; gli esami riflettono quindi solo l'esaltata attività proliferativa, comune a tutte le malattie mieloproliferative croniche.

La diminuzione delle componenti cellulari del sangue diventa evidente con l'evoluzione della malattia, quando la fibrosi estesa impedisce la funzione midollare. I progenitori emopoietici pluripotenenti, costretti ad abbandonare il midollo invaso dalla fibrosi, passano nel sangue e si insediano nella milza, nel fegato e in qualsiasi altro distretto dell'organismo, originando dei focolai di emopoiesi extramidollare. Questo fenomeno, chiamato **metaplasia mieloide**, costituisce un tentativo, purtroppo poco efficace, di compensare l'insufficienza midollare.

Da quanto esposto finora si può dedurre che, contrariamente a quanto accade per la policitemia vera o per la trombocitemia essenziale, nella mielofibrosi idiopatica non c'è il coinvolgimento preferenziale di un solo precursore: a seconda dello stadio evolutivo e del grado di efficienza dell'ematopoiesi extramidollare, l'emocromo può mostrare un numero aumentato, normale o diminuito di ognuna delle popolazioni cellulari coinvolte.

Un carattere che distingue la mielofibrosi idiopatica dalle altre malattie mieloproliferative croniche è la presenza nel sangue periferico di cellule immature (eritroblasti, mielociti e metamielociti), normalmente residenti nel midollo emopoietico (*Fig. 1*).

Poiché le malattie mieloproliferative croniche sono quasi indistinguibili fra loro nelle fasi iniziali, la biopsia ossea costituisce un esame fondamentale: essa permette di evidenziare un au-



mento del tessuto fibroso midollare ancora durante la fase iperplastica della mielofibrosi idiopatica. Nel decorso della policitemia vera e nella trombocitemia essenziale la fibrosi si manifesta invece soltanto tardivamente.

Come evolve la malattia?

Policitemia vera

L'evoluzione naturale della malattia, se non viene interrotta da eventi trombotici, porta alla cosiddetta **mielofibrosi seconda-**

ria: si ha un lento ma progressivo aumento della fibrosi midollare, accompagnato da diminuzione dell'emopoiesi neoplastica e comparsa di anemia, piastrinopenia e granulocitopenia. La milza e il fegato aumentano considerevolmente di volume, nel tentativo di correggere l'insufficienza midollare con la metaplasia mieloide. Questo tipo di evoluzione interessa il 10-20% dei casi dopo un periodo medio di 10 anni dalla diagnosi.

Nel 2% dei pazienti si può verificare una trasformazione in **leucemia acuta**, essa avviene più frequentemente nella fase di mielofibrosi secondaria. Una terapia capace di prevenire l'evoluzione mielofibrotica della malattia evita la trasformazione leucemica.

Sono però le **manifestazioni trombotiche** a caratterizzare la storia naturale della policitemia vera; esse interessano ogni anno il 3-4% dei pazienti ed aumentano con l'età (dal 2% a 40 anni fino al 5% a 70 anni), costituendo la principale causa di mortalità.

La formazione di trombi è particolarmente temibile quando si



verifica in arterie che portano il sangue al cuore, al cervello, ai reni e all'intestino.

Anche i trombi che si formano nelle grosse vene degli arti possono risultare pericolosi per la vita del paziente: porzioni più o meno grandi di essi si staccano facilmente dalla parete della vena e sono trasportati attraverso il torrente circolatorio fino ai vasi polmonari (embolia polmonare). In questa sede i trombi impediscono il passaggio del sangue e quindi la sua funzione di trasportatore di ossigeno.

Le **manifestazioni emorragiche** sono piuttosto rare, ad eccezione delle emorragie digestive; esse trovano spiegazione nell'aumento dell'istamina che, stimolando la secrezione acida dello stomaco, provoca la formazione di ulcere sanguinanti.

Trombocitemia essenziale

Come la policitemia vera, anche la trombocitemia essenziale mostra una tendenza evolutiva verso la **mielofibrosi secondaria**; il fenomeno è molto lento e in genere si verifica nell'arco di vent'anni o più.


La trasformazione in **leucemia acuta** è un evento raro, con una frequenza di poco superiore a quella riscontrabile nella popolazione di pari età non malata.

Le manifestazioni trombotiche ed emorragiche sono quelle che influenzano maggiormente l'evoluzione della trombocitemia essenziale non trattata.

Le **trombosi** possono interessare le arterie e le vene di qualsiasi distretto corporeo.

Buona parte dei sintomi ricorrenti sono dovuti alla formazione di microtrombi piastrinici nei vasi di minor calibro e ai conseguenti episodi di ischemia transitoria nei diversi distretti (cervello, organi di senso, estremità, ecc.).





Non sono però risparmiate le arterie di calibro maggiore, quali quelle che irrorano il cuore, il cervello, l'intestino o il rene, con le rispettive conseguenze infartuali.

Le vene interessate dai processi trombotici sono più spesso quelle profonde degli arti inferiori, ma possono essere anche la vena porta (che convoglia al fegato il sangue proveniente dall'intestino), la vena epatica (che raccoglie il sangue proveniente dal fegato), le vene renali ed altre ancora.

Una possibile conseguenza della trombosi venosa è l'embolia polmonare che, assieme ai più gravi infarti cardiaci e cerebrali, può essere causa di mortalità in questa malattia.

L'età avanzata (superiore a 60 anni) e la presenza di un **precedente episodio** nella storia del paziente costituiscono i più importanti fattori di rischio trombotico. Nuovi episodi trombotici si verificano ogni anno nel 2% dei pazienti con età inferiore a 40 anni, nel 6,5% di quelli con età compresa fra 40 e 60 anni e nel 15% di quelli con età superiore a 60 anni. Ogni anno, nel 30% dei pazienti con una precedente storia di trombosi, si verifica un nuovo episodio.

Le **emorragie** sono meno frequenti delle trombosi; esse possono verificarsi sia spontaneamente sia dopo un trauma, specialmente quando il numero delle piastrine è molto elevato; raramente sono pericolose per la vita del paziente.

Si è osservato che un numero di **piastrine superiore al milione** per microlitro costituisce un importante fattore di rischio emorragico. Poiché le piastrine hanno un ruolo essenziale nel prevenire le emorragie, questa osservazione è apparentemente paradossale. In realtà un numero elevato di piastrine sottrae al plasma una proteina, chiamata "fattore von Willebrand": la sua carenza provoca emorragie perché è indispensabile alla coagulazione del sangue, un complicato processo che ha la fun-

zione di stabilizzare il “tappo” di piastrine che si forma nella sede di lesione.

Mielofibrosi idiopatica

L'evoluzione della malattia è caratterizzata dal progressivo passaggio dalla fase iperplastica alla fase di franca fibrosi midollare e metaplasia mieloide.

La trasformazione in **leucemia acuta** è molto più frequente rispetto alla policitemia vera e alla trombocitemia essenziale; essa si verifica in circa il 20% dei pazienti.

Indipendentemente dalla trasformazione leucemica, il decorso della malattia è spesso segnato da numerose complicazioni.

La milza e il fegato raggiungono volumi così elevati da distogliere una parte considerevole del sangue all'organismo, il quale cerca di compensare la perdita aumentando la componente liquida del sangue. Il tentativo non risulta purtroppo efficace ed esita nello **scompenso cardiaco**, dovuto al peggioramento dell'anemia e all'aumento di lavoro per il cuore, costretto a pompare un maggior volume di sangue.

La metaplasia mieloide del fegato costituisce un ostacolo al deflusso del sangue proveniente dalla milza e dall'intestino; questa condizione, chiamata **ipertensione portale**, determina la formazione di varici esofagee che possono dar luogo a pericolose **emorragie**, spesso aggravate dalla concomitante piastrinopenia.

Anche le **infezioni**, dovute alla granulocitopenia, costituiscono frequenti complicazioni delle fasi più avanzate della malattia.

Il decorso della mielofibrosi idiopatica è comunque molto variabile: in alcuni pazienti la malattia può essere rapidamente fatale e in altri può prolungarsi per decenni. La valutazione di al-



cuni parametri all'epoca della diagnosi permette di formulare una prognosi, ossia prevedere statisticamente l'evoluzione della malattia.

I parametri utilizzabili come fattori prognostici sono numerosi; fra i più comuni vanno ricordati l'**età**, il **grado di anemia**, il **numero di globuli bianchi**, il **numero delle piastrine**, la **percentuale delle cellule immature** nel sangue periferico, la presenza di **sintomi sistemici** (febbre e sudorazione notturna) e il riscontro di **alterazioni genetiche**.

Un esempio di sistema che permette la definizione di tre distinte categorie di rischio è il seguente:

- **rischio elevato**: 2 fattori prognostici negativi;
- **rischio intermedio**: 1 fattore prognostico negativo;
- **basso rischio**: 0 fattori prognostici negativi;

dove i fattori prognostici negativi sono costituiti da un tasso di emoglobina inferiore a 10 gr/dL e un numero di globuli bianchi inferiore a 4.000/ μ L o superiore a 30.000/ μ L.

Quali sono i trattamenti disponibili?

Policitemia vera

Ad eccezione del trapianto di midollo, terapia molto aggressiva e con una mortalità intrinseca inaccettabile per una malattia dal decorso molto prolungato, non esistono

trattamenti capaci di eradicare la policitemia vera.

L'obiettivo della terapia è perciò quello di contenere la malattia per evitare le complicazioni, costituite prevalentemente dagli eventi trombotici.



La **flebotomia** consiste in un prelievo di 500 mL di sangue, del tutto simile a quello effettuato ai donatori volontari. Tale procedura terapeutica è utilizzata da molto tempo e permette di ridurre efficacemente il numero dei globuli rossi e quindi la viscosità del sangue.

Il parametro utilizzato per controllare l'efficacia della flebotomia è l'ematocrito: esso rappresenta il rapporto percentuale fra un dato volume di sangue e il volume totale dei globuli rossi in esso contenuti. Tale valore viene misurato contemporaneamente all'esame dell'emocromo.

Il valore normale dell'ematocrito varia da 45% a 50% nei maschi e da 40% a 45% nelle femmine. Nei pazienti con policitemia vera, in cui il numero di globuli rossi è sempre aumentato, l'ematocrito è naturalmente più elevato del normale.

All'inizio della terapia, i pazienti con ematocrito inferiore a 70% vengono sottoposti a ripetute flebotomie, finché l'ematocrito raggiunge un valore fra 40 e 45%. I pazienti con livelli di ematocrito superiori a 70% o quelli con chiare manifestazioni di iperviscosità, possono richiedere una flebotomia al giorno per diminuire rapidamente il rischio di complicazioni.

In presenza di un concomitante aumento delle piastrine è indicato un trattamento farmacologico per sopprimere l'esaltata attività midollare; infatti la flebotomia non corregge il numero delle piastrine (si ricordi che esse hanno una vita breve, per cui vengono rimpiazzate velocemente).

Quando il valore dell'ematocrito è tornato al di sotto del 45%, inizia un periodo di **mantenimento**, in cui i salassi saranno ripetuti con una frequenza variabile che dipende dalla velocità di accumulo di nuovi globuli rossi e da eventuali te-



rapie farmacologiche che inibiscono l'attività midollare. Con il tempo, l'intervallo fra una flebotomia e l'altra si dilata, perché i continui prelievi di sangue inducono una relativa carenza di ferro. Il ferro è indispensabile per la sintesi dell'emoglobina contenuta nei globuli rossi; la sua carenza blocca la maturazione dei precursori eritrocitari midollari e quindi riduce il numero dei globuli rossi nel sangue.

I pazienti in cui la malattia si manifesta esclusivamente con l'aumento dei globuli rossi possono essere trattati con la sola flebotomia. Nella maggior parte dei pazienti è però necessario ricorrere al trattamento farmacologico; infatti, anche se non presente alla diagnosi, durante il decorso della malattia si assiste prima o poi all'incremento delle piastrine.

L'**Idrossiurea** è un farmaco che blocca la sintesi del DNA, processo indispensabile alla proliferazione cellulare. Esso, pur deprimendo l'attività midollare complessiva, risulta particolarmente adatto per contenere il numero delle piastrine. L'Idrossiurea è più efficace, rispetto alla sola flebotomia, nel ridurre il rischio delle complicanze trombotiche. L'efficacia è maggiore nei pazienti con elevati conteggi piastrinici e in coloro che hanno già avuto un episodio trombotico prima di iniziare la terapia.

Un altro importante effetto terapeutico dell'Idrossiurea è la sua capacità di ritardare l'evoluzione della malattia verso la mielofibrosi secondaria.

I farmaci alchilanti sono delle molecole capaci di inserirsi nel DNA e rendere instabile la sua struttura molecolare; questo fenomeno causa la morte delle cellule proliferanti e viene sfruttato nella terapia delle malattie neoplastiche.

L'alchilante più attivo nella policitemia vera è il **Busulfano**.

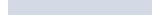
Anch'esso, come l'Idrossiurea, si è dimostrato capace di ridurre drasticamente il numero degli episodi trombotici e ritardare l'insorgenza della mielofibrosi secondaria. Purtroppo il suo uso prolungato è causa di una maggior incidenza di leucemie acute che si verificano dopo 15 e più anni. La somministrazione di questo farmaco è pertanto limitata ai pazienti in età avanzata che non tollerano terapie alternative o la cui malattia è resistente ad esse.

L'**Interferone** è una citochina che viene normalmente prodotta in piccole quantità dal nostro organismo e, in quantità assai più elevata, dall'industria farmaceutica. Esso viene somministrato per via sottocutanea a dosaggi molto superiori a quelli fisiologici ed è attivo contro diverse malattie infettive e neoplastiche.

Nella policitemia vera, due terzi dei pazienti mostrano un'evidente risposta terapeutica: l'ematocrito e le piastrine tornano a valori normali anche senza bisogno della flebotomia e la milza si riduce di volume. Talvolta si può riscontrare la netta riduzione, fino all'apparente scomparsa, delle cellule midollari portatrici di un'alterazione genetica. Ciò conferma la capacità del farmaco di annullare il vantaggio proliferativo delle cellule neoplastiche su quelle normali, che rappresenta la caratteristica fondamentale della malattia.

A parte la necessità della somministrazione per via sottocutanea, lo svantaggio della terapia con Interferone è, come vedremo, l'elevata frequenza di effetti indesiderati che costringe un terzo dei pazienti a sospendere la terapia.

L'**Anagrelide** è un farmaco che inibisce l'aggregazione delle piastrine. Se viene somministrato a dosi molto inferiori a quelle necessarie per produrre questo effetto, si è mostra-





to capace di abbattere selettivamente il numero delle piastrine nel sangue periferico, in quanto la sua azione è diretta contro i megacariociti (gli immediati precursori delle piastrine) ed è praticamente nulla nei confronti dei precursori eritrocitari e granulocitari. Per questo motivo l'Anagrelide viene utilizzata in combinazione con la flebotomia nella terapia della policitemia vera.

L'**Aspirina** è generalmente usata soltanto nel periodo che segue un evento trombotico, finché non si riesce ad ottenere una riduzione delle piastrine mediante l'Idrossiurea, l'Interferone o l'Anagrelide. Essa agisce inibendo l'aggregazione delle piastrine e la conseguente formazione di trombi. Nei pazienti senza precedenti trombotici l'utilità profilattica dell'Aspirina non è dimostrata, mentre è certo che essa predispone alle emorragie, soprattutto a livello gastrico.



Concludendo, la terapia della policitemia può essere riassunta nei seguenti punti fondamentali.

- Portare il più rapidamente possibile alla normalità l'ematocrito mediante la flebotomia.
- In presenza di un numero aumentato di piastrine, sopprimere l'iperattività midollare con Idrossiurea, Interferone o Anagrelide. Evitare il ricorso al Busulfano quando vi sono alternative diverse, specialmente nei pazienti più giovani.
- Controllare e mantenere ai livelli adeguati l'ematocrito (40-45%) e le piastrine (inferiori a 400.000/ μ L) prediligendo, quando possibile, la flebotomia.
- In presenza di manifestazioni trombotiche, associare una terapia antiaggregante con Aspirina alla terapia di base e continuare fino a quando le piastrine non siano scese sotto a 400.000/ μ L.

Trombocitemia essenziale

L'evoluzione di questa malattia è contraddistinta da episodi trombotici arteriosi o venosi. La terapia ha lo scopo di prevenire l'insorgenza di tali episodi e quindi di ridurre il rischio di mortalità o invalidità collegato a quelli più gravi. Pazienti di età inferiore a 60 anni, senza precedenti trombotici e con piastrine inferiori ad un milione/ μL sono considerati a **basso rischio**; in essi l'incidenza degli eventi trombotici è sovrapponibile a quella della popolazione normale di pari età. Non è ancora provato se, in questi pazienti, l'Aspirina a basse dosi sia in grado di ridurre la frequenza degli eventi trombotici; essa è invece indicata in presenza di sintomi imputabili alla formazione di microtrombi nei vasi di piccolo calibro (eritromelalgia, disturbi transitori della vista o dell'udito, ecc.).

L'età superiore a 60 anni, la storia di un precedente episodio trombotico maggiore o un numero di piastrine superiore a 1,5 milioni/ μL sono i criteri che identificano i pazienti a **rischio elevato**. Per coloro che presentano uno o più dei suddetti parametri, si impone un trattamento farmacologico capace di ridurre il numero delle piastrine sotto a 400.000/ μL .

I farmaci disponibili sono l'**Idrossiurea**, l'**Interferone**, l'**Anagrelide** e il **Busulfano**.



L'uso del Busulfano dovrà essere riservato ai pazienti più anziani che si dimostrano resistenti o intolleranti nei confronti di trattamenti alternativi.

Nei pazienti con manifestazioni trombotiche, al trattamento volto a ridurre l'attività midollare si associa una terapia antiaggregante con Aspirina.

In caso di emorragie, non infrequenti nei pazienti con conteggi piastrinici molto elevati, il primo provvedimento con-





siste nell'immediata sospensione di un'eventuale terapia antiaggregante in corso. Spesso l'emorragia dipende dalla carenza del fattore von Willebrand; essa può essere corretta mediante un farmaco (Desmopressina) che favorisce la mobilizzazione del fattore dai fisiologici siti di deposito. Gli episodi emorragici sono raramente di gravità tale da risultare pericolosi per la vita del paziente.

La trombocitemia essenziale, non rara in età fertile, comporta un elevato rischio di aborto ricorrente, parto prematuro e ritardo della crescita fetale **in gravidanza**. Le suddette complicazioni sono dovute ad **infarti placentari**, a loro volta conseguenza di fenomeni trombotici che si verificano in questo distretto.

Nelle pazienti a basso rischio, piccole dosi di Aspirina sono in grado di prevenire le complicazioni.

Nelle pazienti a rischio elevato è necessario ridurre il numero delle piastrine. L'Interferone è un farmaco sicuro, che può essere usato in gravidanza, ma la sua azione è relativamente lenta. In casi particolari (come una complicanza trombotica in atto) si può ottenere una rapida riduzione delle piastrine con la **piastrinoaferesi**. Si tratta di una procedura che, con un apposito apparecchio, permette di prelevare e restituire continuamente sangue attraverso una vena del braccio, dopo averlo privato delle piastrine; ogni ciclo dura un paio d'ore e va ripetuto almeno due volte alla settimana, fino a quando la terapia con Interferone non sortisce il suo effetto.

Se una donna affetta da trombocitemia essenziale decide di avere un figlio, la terapia con Interferone deve essere iniziata prima del concepimento per ridurre al minimo il rischio di complicazioni ostetriche.

Mielofibrosi idiopatica

La terapia varia con lo stadio della malattia, le condizioni cliniche e l'età del paziente.

Poiché la malattia può avere un decorso stabile e prolungato, per i pazienti a basso rischio che non presentano sintomi è possibile adottare un atteggiamento di attesa. Gli autori anglosassoni definiscono questo atteggiamento con l'espressione "**watch and wait**" (sorveglianza e aspetta). La sorveglianza, effettuata tramite periodici controlli clinici e di laboratorio, permette di svelare precocemente eventuali accelerazioni nel decorso della malattia. La strategia "watch and wait" ha il vantaggio di evitare, per un periodo più o meno prolungato, l'esposizione agli effetti collaterali e alla tossicità dei farmaci.

L'eventuale svantaggio della mancata terapia vale soprattutto per l'**Interferone**: esso infatti fornisce i risultati migliori nelle fasi iniziali della malattia ed è in grado di rallentare l'evoluzione verso l'insufficienza midollare, ridurre il volume della milza e, talvolta, indurre persino la regressione della fibrosi.

Nella **fase iperplastica** della malattia, il numero dei granulociti e delle piastrine è spesso elevato. Mentre i primi non raggiungono mai livelli così alti da costituire un problema clinico, l'aumento delle piastrine rende necessario un trattamento farmacologico anche in assenza di sintomi. La terapia è finalizzata a prevenire le manifestazioni trombotiche e si avvale, come per le altre malattie mieloproliferative, di **Idrossiurea**, Interferone, **Anagrelide** o **Busulfano**. Per quanto concerne le indicazioni all'uso di quest'ultimo farmaco valgono ovviamente le considerazioni fatte per la policitemia vera e la trombocitemia essenziale.

L'**anemia** è molto comune in questa malattia. In alcuni pa-



zienti trattati con ormoni androgeni o con Eritropoietina l'anemia può migliorare sensibilmente ma, nella maggior parte dei casi, questi tentativi si rivelano del tutto inefficaci. Le **trasfusioni** con globuli rossi di donatori volontari sono utili per correggere una grave anemia in assenza di alternative immediate; esse non costituiscono comunque una scelta terapeutica definitiva perché a lungo andare possono diventare inefficaci o causare un pericoloso accumulo di ferro nell'organismo.

La **splenectomia** (asportazione chirurgica della milza) è indicata in tutti i pazienti in cui si verifica un rapido ingrandimento di quest'organo, con dolore, sintomi da ingombro addominale, ipertensione portale, anemia e/o piastrinopenia. L'intervento, oltre a diminuire l'ipertensione portale, è in grado di migliorare nettamente l'anemia e la piastrinopenia in circa la metà dei pazienti. Purtroppo la splenectomia comporta una mortalità operatoria non trascurabile e inoltre sembra accelerare l'evoluzione della malattia verso la leucemia acuta. L'irradiazione della milza costituisce un'alternativa quando vi sono controindicazioni all'intervento chirurgico; anch'essa è però gravata da complicazioni come emorragie ed infezioni gravi; inoltre, la durata degli effetti positivi è soltanto temporanea (in media sei mesi).

Nei pazienti con meno di 55 anni, in buone condizioni generali e con due o più fattori prognostici negativi, il trapianto di midollo costituisce l'unica terapia in grado di eradicare la malattia.

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 donatore sano.

Per evitare il rigetto, il midollo del donatore e quello del ricevente

devono essere identici per un gruppo

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





iscritti, il registro offre buone possibilità di trovare un donatore HLA compatibile.

L'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. Anche la fibrosi midollare mostra un lento ma progressivo miglioramento, grazie alla completa eliminazione delle cellule neoplastiche che sostenevano l'attività dei fibroblasti.

L'allograpianto è purtroppo gravato da un non trascurabile rischio di mortalità per le complicanze legate alla procedura (infezioni, GVHD acuta) e tale rischio aumenta con l'età del paziente. Per questo motivo, la maggior parte dei Centri che eseguono l'allograpianto, 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.

I migliori risultati dell'autotrapianto si ottengono nelle leucemie acute e nei linfomi. Le prime sono molto sensibili ai farmaci chemioterapici, per cui è possibile eliminare quasi completamente le cellule neoplastiche midollari e preleva-

re cellule staminali normali da reinfondere al paziente. Anche nei linfomi, che spesso non coinvolgono neppure il midollo, è facile ottenere cellule staminali normali. Inoltre,

leucemie acute e linfomi si prestano bene a procedure di purificazione, atte ad eliminare eventuali cellule neoplastiche residue contaminanti le cellule staminali.

Nella mielofibrosi idiopatica, la terapia farmacologica convenzionale non riesce ad eliminare i progenitori emopoietici neoplastici e perciò è impossibile raccogliere cellule staminali normali sufficientemente pure da consentire ri-

sultati duraturi. Per questo motivo l'autotrapianto, almeno fino ad ora, è stato oggetto di scarsa considerazione nella terapia di questa malattia.

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

Considerazioni riassuntive sulla terapia

Oggi, ad esclusione dell'allotrapianto di midollo, non esistono terapie in grado di eradicare una malattia mieloproliferativa cronica.

La terapia della policitemia vera e della trombocitemia essenziale tende a prevenire le complicazioni trombotiche ed emorragiche, principali responsabili della mortalità, ed è in grado soltanto di frenare l'evoluzione verso la mielofibrosi secondaria.

Alcune osservazioni sembrano evidenziare un moderato au-





mento del rischio di leucemia acuta nei pazienti trattati con Idrossiurea. Non è ancora certo se ciò dipenda da un effetto diretto del farmaco o se, piuttosto, non rifletta una maggior propensione all'evoluzione leucemica di una malattia più attiva, richiedente l'intervento farmacologico per contenere il numero delle piastrine. D'altro canto, non ci sono ancora dati certi a sostegno dell'efficacia preventiva verso le manifestazioni trombotiche dei farmaci alternativi all'Idrossiurea. In attesa che gli studi in corso forniscano maggiori certezze, sembra comunque opportuno considerare l'uso dell'Interferone o dell'Anagrelide per i pazienti di età inferiore a 40 anni con elevato rischio trombotico. Nella maggior parte dei casi trattati correttamente, la malattia ha un decorso prolungato, con una mortalità dei pazienti paragonabile a quella di persone non malate di pari età; inoltre, l'evoluzione in leucemia acuta, rara nella policitemia vera e ancor più nella trombocitemia essenziale, non può essere prevista nel singolo paziente. Questi fatti sono sufficienti a comprendere perché una terapia eradicante non sia neppure considerata per le suddette malattie. Il danno, legato al rischio di mortalità da trapianto, supera abbondantemente il beneficio di un'eventuale guarigione.

Il riscontro dell'avvenuta evoluzione in leucemia acuta, rapidamente mortale se non trattata, giustifica invece un trattamento aggressivo; esso, compatibile con l'età e le condizioni generali del paziente, potrà essere costituito anche dall'allogtrapianto.

Per ulteriori informazioni sulla terapia delle leucemie acute si rimanda all'apposito opuscolo di questa collana.

A differenza della policitemia vera e della trombocitemia essenziale, la mielofibrosi idiopatica ha un'evoluzione assai più varia, che induce a diversificare la terapia in base alla prognosi.

Se per pazienti asintomatici a basso rischio è giustificata la strategia “watch and wait” e un allotrapianto appare improponibile, lo stesso non vale per i pazienti più giovani a rischio elevato. La presenza di anemia e piastrinopenia, di cellule immature nel sangue periferico e di alterazioni genetiche, permette di prevedere una sopravvivenza media intorno ai tre anni; questo giustifica ampiamente l'eventuale scelta del paziente, debitamente informato, di sottoporsi all'allotrapianto, unica terapia con possibilità di cura definitiva.

Anche la frequenza elevata con cui la malattia evolve in leucemia acuta è un fattore che può favorire la scelta dell'allotrapianto in un paziente giovane che dispone di un donatore compatibile.

Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?


La **flebotomia** è priva di effetti indesiderati.

L'unico fastidio può derivare dalla difficoltà di reperire una vena adatta al prelievo; raramente tale evenienza impone la rinuncia alla flebotomia e il ricorso alla sola terapia farmacologica nel trattamento della policitemia vera. Generalmente l'**Idrossiurea** è priva di effetti collaterali a breve termine. A

volte, solo per i dosaggi più elevati del farmaco, possono manifestarsi nausea e vomito; febbre ed alterazioni cutanee sono molto rare. L'Idrossiurea può causare danno fetale e perciò non deve essere utilizzata in gravidanza.


Il **Busulfano** è generalmente ben tollerato e non possiede effetti indesiderati a breve termine come nausea o vomito. Gli effetti indesiderati conosciuti si manifestano tutti a distanza variabile





dall'inizio della terapia. Il farmaco ha un effetto tossico irreversibile sulle gonadi di entrambi i sessi e perciò il suo uso è da evitare in pazienti in età riproduttiva. Nonostante un dosaggio adeguato, esso può avere un effetto tossico grave e prolungato sulla funzione midollare, tale da indurre la sospensione. In alcuni pazienti può essere causa di stanchezza inusuale, associata ad aumento della pigmentazione cutanea.

Altro effetto collaterale, fortunatamente raro, è l'insorgenza di una fibrosi polmonare che può essere causa di insufficienza respiratoria. Infine, come altri farmaci chemioterapici, il Busulfano può indurre l'insorgenza di leucemie che per questo sono definite "secondarie".



L'**Interferone** è purtroppo causa di molti ed importanti effetti indesiderati a breve termine, tanto che un elevato numero di pazienti (25-50%) è costretto prima o poi a sospendere la terapia. La tossicità del farmaco aumenta con l'aumentare della dose e la tollerabilità della terapia può essere migliorata con alcune semplici misure. Gli effetti che si manifestano precocemente durante il trattamento sono simili a quelli dell'influenza e comprendono febbre, dolori muscolari, nausea, mancanza di appetito, insonnia e nervosismo; generalmente tali effetti diminuiscono di intensità durante le prime settimane. Un breve trattamento preliminare con Idrossiurea e l'associazione di un anti-infiammatorio durante la terapia riducono notevolmente l'intensità dei sintomi. Al fine di prevenire reazioni avverse, la dose di Interferone che viene somministrata inizialmente è pari al 25-50% di quella terapeutica ed è aumentata gradualmente. Con il tempo si possono sviluppare ulteriori e più seri effetti collaterali tardivi come, ad esempio, dolori articolari diffusi, perdita di peso, affaticamento cronico, depressione, insonnia ed alterazioni del sistema nervoso. Molti di questi effetti richiedono una temporanea o de-

finitiva sospensione della terapia. I pazienti con manifestazioni meno gravi possono spesso riprendere la terapia solo se le dosi di Interferone sono ridotte a scapito dell'efficacia terapeutica.

Gli effetti indesiderati dell'**Anagrelide** si manifestano soprattutto sull'attività cardiaca; le palpitazioni sono l'effetto più comune ed innocuo, ma si possono avere anche tachicardia, aritmia e, raramente, insufficienza cardiaca. Cefalea, vertigini, ipotensione e ritenzione di liquidi con gonfiore delle gambe sono altri comuni effetti collaterali. Nausea, vomito, diarrea e dolori addominali sono invece piuttosto rari. Il 15% dei pazienti deve interrompere il trattamento a causa di importanti effetti indesiderati.

Che tipo di vita si può condurre con queste malattie?

La diagnosi di una malattia inguaribile 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 pia-

no terapeutico sia oggetto di attenta valutazione comune, possibilmente allargata ai famigliari.

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

Il trattamento della policitemia vera e della trombocitemia essenziale è in grado di abolire o mitigare i sintomi e ridurre l'incidenza degli accidenti trombotici ed emorragici. Quando necessaria, la terapia deve essere continuata indefinitamente e modulata in base ai risultati ottenuti e all'evoluzione della malattia. Il costo che il paziente deve pagare in termini di impegno temporale ed effetti indesiderati

della terapia è limitato. Dopo una prima fase di assestamento, il passaggio alla terapia di mantenimento richiede meno controlli e/o meno flebotomie.

L'assunzione dei farmaci avviene sempre a domicilio, per via

orale o, nel caso dell'Interferone, per iniezione sottocutanea. Generalmente, i pazienti possono continuare le loro normali attività di ogni giorno, anche se con poche e semplici precauzioni. Alcuni possono essere scoraggiati dalla comparsa di effetti collaterali; è importante denunciarli subito al medico curante poiché spesso possono essere prevenuti o leniti da un adeguato trattamento. Bisogna comunque confrontare tali effetti con il beneficio della terapia e con il rischio che comporta un'eventuale rinuncia al trattamento.


Anche per i pazienti con mielofibrosi idiopatica che non sono candidati al trapianto, la terapia convenzionale, quando necessaria, permette di recuperare e mantenere una qualità di vi-



ta soddisfacente. Rispetto alle altre malattie mieloproliferative croniche, il decorso della mielofibrosi idiopatica in fase avanzata è comunque contrassegnato da una maggior richiesta di interventi terapeutici a causa dell'anemia, delle infezioni, dell'insufficienza cardiaca, della splenomegalia, ecc.


Il trapianto di midollo allogenico 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. 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. Dopo 100 giorni dal trapianto il paziente può tornare a casa e dopo circa un anno sarà completamente ristabilito. Le complicazioni e gli effetti collaterali dell'allottrapianto 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.

Uno di questi è la sterilità: la chemio/radioterapia che precede il trapianto 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'allograft, può essere causa di manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati e quindi influire negativamente sulla qualità di vita.



Riassumendo, i malati con policitemia vera o trombocitemia essenziale necessitano quasi sempre di una terapia per frenare l'evoluzione della malattia e prevenire le possibili complicazioni; essa consente spesso una vita pressoché normale come qualità e durata. Per i pazienti con mielofibrosi idiopatica a basso rischio, spesso completamente asintomatici, è indicata una strategia “watch and wait” che permette di evitare a lungo terapie più o meno aggressive. In quelli a rischio elevato, la terapia convenzionale consente per anni il controllo dei sintomi ma non è in grado di arrestare l'evoluzione della malattia; per i più giovani è possibile un allograft, molto impegnativo e rischioso, che però mira alla guarigione e non solo al contenimento dei sintomi.

Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

Per l'età avanzata o la mancanza di un donatore compatibile, relativamente pochi pazienti sono candidati all'allograft; per questo sono in corso degli studi volti a valutare l'efficacia dell'**autotrapianto** in pazienti con mielofibrosi idiopatica a rischio elevato. Il trattamento non è considerato potenzialmen-

te eradicante in quanto, come già visto, non esistono metodi di purificazione capaci di separare le cellule staminali normali dai precursori neoplastici. Eliminando gran parte di questi ultimi con la chemioterapia ad alte dosi, si favorisce il temporaneo ripopolamento del midollo ad opera delle cellule staminali normali, nel tentativo di riportare la malattia in uno stadio più precoce. I risultati ottenuti nei pochi pazienti finora trattati sono abbastanza incoraggianti e mostrano riduzione della splenomegalia, della fibrosi midollare e del grado di anemia e piastrinopenia.



Il **minitrapianto** è un allotrapianto eseguito dopo una chemio/radioterapia più leggera di quella usuale, seguito dall'infusione dei linfociti del donatore. Esso sfrutta la capacità che hanno questi ultimi di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche (chiamata GVM da "Graft Versus Myelofibrosis"). Pur essendo ancora una terapia sperimentale, il minitrapianto sembra offrire buone prospettive: esso comporta una mortalità molto ridotta rispetto all'allograpianto convenzionale ed è praticabile fino all'età di 70 anni. Bisognerà attendere che gli studi in corso dimostrino la sua efficacia a lungo termine.

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico al trattamento della mielofibrosi idiopatica, sono in corso alcuni studi per valutare l'attività di nuovi farmaci.

Uno di questi riguarda il **Pirfenidone**, un agente capace di ridurre la formazione di tessuto fibroso tramite l'inibizione dell'effetto stimolante delle citochine PDGF e bFGF sui fibroblasti.

Un altro studio esamina l'efficacia della **Talidomide**, un vecchio farmaco contro l'insonnia che si è già dimostrato attivo nel trattamento di altre neoplasie. I dati preliminari sono confortanti e ci si attende qualche progresso anche dai numerosi farmaci analoghi alla Talidomide che saranno presto disponibili.

Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici delle malattie mieloproliferative croniche. 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

Antigeni HLA: gli antigeni sono sostanze 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. 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.

bFGF: da "basic Fibroblast Growth Factor" o fattore di crescita per i fibroblasti. È una citochina, prodotta da numerosi tipi di cellule, che stimola la proliferazione e la funzione dei fibroblasti.



Biopsia ossea: è il prelievo, eseguito in anestesia locale, di una piccola “carota” di osso del diametro di 1-2 mm e della lunghezza di 1-1,5 cm. Nella biopsia la struttura originale del midollo osseo è perfettamente conservata; in essa, tramite opportune colorazioni e l’esame microscopico, si possono riconoscere e contare i vari tipi di cellule emopoietiche, normali e patologiche; inoltre è possibile valutare con precisione l’estensione e il grado di fibrosi midollare.

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.



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.

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

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

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

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

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

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


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

Duplicazioni: alterazioni genetiche dovute alla presenza di due copie contigue di una porzione di cromosoma.

Ecchimosi: emorragie cutanee più estese delle petecchie.


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

Globuli rossi (milioni/ μ L):	<i>femmine</i> 4-5,5
	<i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/dL):	<i>femmine</i> 12-15
	<i>maschi</i> 13-16



Globuli bianchi (migliaia/ μ L):	4-10
Piastrine (migliaia/ μ L):	150-400
Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75
Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

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.



Fibroblasti: cellule deputate alla formazione del tessuto fibroso tramite la sintesi e la secrezione di una sostanza chiamata collagene. Le fasce, i tendini, i legamenti e l'impalcatura su cui avviene la calcificazione delle ossa sono costituite da tessuto fibroso, come anche le membrane che modellano e sostengono ogni organo del corpo.

Geni: segmenti di DNA che contengono l'informazione in codice per la sintesi di proteine. 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.


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

GVHD: sigla 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.


IGF-1: da “Insulin-like Growth Factor-1” o fattore di crescita insulino-simile di tipo 1. È una citochina, prodotta dal fegato, che induce un debole segnale di attivazione e proliferazione in moltissimi tipi di cellule, comprese quelle emopoietiche.



IL-3: Interleuchina 3 è una citochina, prodotta prevalentemente dai linfociti, che stimola la proliferazione e la differenziazione dei precursori midollari granulocitari, piastrinici ed eritrocitari, essa non è molto attiva da sola ma potenzia l'azione di altre citochine come SCF, GM-CSF, Eritropoietina e Trombopoietina.

Ischemia: mancato apporto di sangue in un determinato distretto dell'organismo.

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



L'agoaspirato consiste nel prelevare con una siringa il sangue midollare dopo che la parete esterna dell'osso è stata bucata con un apposito ago particolarmente affilato. In questo modo si ottiene un campione di cellule emopoietiche ma non si hanno informazioni sulla complessa struttura in cui esse sono collocate. Le due procedure non sono equivalenti ed hanno indicazioni diverse secondo la malattia oggetto d'indagine e il tipo di informazioni che si vogliono ottenere.

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

Mutazioni: consistono in un cambiamento della sequenza e del numero dei nucleotidi nel DNA. Le mutazioni che interessano le cellu-

le 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; esse sono ereditate soltanto dalla popolazione che origina dalla cellula neoplastica 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.).

PDGF: da "Platelet Derived Growth Factor" o fattore di crescita derivato dalle piastrine.

È una citochina, prodotta dalle piastrine e dai loro precursori, capace di stimolare la proliferazione e la crescita di numerosi tipi di cellule ma soprattutto dei fibroblasti.

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

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 e differenziazione delle cellule staminali.

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 • Gennaio 2002