

Associazione Laura Coviello

di volontariato per la lotta contro la leucemia

L'Associazione Laura Coviello è nata nel 1996, indipendente e senza fini di lucro, con lo scopo di aiutare i malati leucemici con informazioni mirate e specifiche e sostenere il Centro Trapianti di Midollo Osseo dell'Ospedale Maggiore di Milano mediante l'acquisto di macchinari - arredi - e borse di studio per medici e infermieri.

Anche tu puoi aiutare l'Associazione Laura Coviello associandoTi ad essa o con donazioni libere.

I contributi all'A.L.C. - ONLUS - possono essere detratti dalla dichiarazione dei redditi in base all'art. 13 D.LGS. n. 460 del 4/12/97.

*Associazione Laura Coviello
Via V. Foppa, 7
20144 Milano*

*Tel. 02 48022878 - Fax 02 48000187
c/c postale n. 36452209
c/c bancario n. 48294 - Banca Popolare di Milano
ag. 7 - CAB 01607.1 - ABI 5584.8
Iscrizione Registro Regionale del Volontariato: decreto 329 del
28/1/97
e-mail: alc@galactica.it - internet <http://www.alc.it>*

Indice

1	Il sangue e il midollo osseo	pag. 3
2	La leucemia	pag. 5
3	La leucemia linfatica acuta (LLA)	pag. 6
	Cause e fattori di rischio	pag. 6
	Sottotipi di leucemia acuta	pag. 7
	Segni e sintomi	pag. 8
	Diagnosi	pag. 9
	Terapia	pag. 10
	Chemioterapia	pag. 12
	Effetti collaterali della chemioterapia e loro trattamento	pag. 15
	Lecemie refrattarie e recidiva	pag. 16
	Aspetti sociali e psicologici	pag. 16
	Follow-up	pag. 17
	Il futuro	pag. 18
4	Glossario	pag. 20

Introduzione

Questo opuscolo è rivolto ai pazienti affetti da leucemia linfatica acuta ed ai loro famigliari.

Le informazioni su questa malattia e sul suo trattamento sono precedute da una breve descrizione del sangue e del midollo osseo; l'opuscolo é stato inoltre completato da un glossario con i termini medico-scientifici più frequentemente usati, per aiutare il lettore nella comprensione della terminologia.

Il sangue e il midollo osseo

Il sangue è composto da vari tipi di cellule e da una parte liquida chiamata plasma.

Il plasma è in gran parte costituito da acqua contenente diverse sostanze chimiche e proteine, tra cui albumina, ormoni, minerali, vitamine ed anticorpi, compresi quelli che l'organismo ha sviluppato dopo le vaccinazioni.

Le cellule del sangue sono rappresentate dai globuli bianchi, dai globuli rossi e dalle piastrine.

I globuli rossi rappresentano circa metà del volume totale del sangue e contengono l'emoglobina, proteina che lega l'ossigeno a livello dei polmoni per trasportarlo poi in tutti i tessuti.

Le piastrine sono cellule molto piccole (o meglio sono frammenti cellulari dalle dimensioni dieci volte minori dei globuli rossi) che servono ad arrestare le emorragie o il sanguinamento dopo una ferita; ad esempio quando una persona si taglia si determina una lesione di un vaso sanguigno e da questo si ha la fuoriuscita del sangue; le piastrine aderiscono immediatamente alla superficie lesa del vaso, si aggregano e chiudono il vaso fermando il sanguinamento. Successivamente si forma un coagulo ed iniziano i processi di riparazione del vaso che lentamente lo riportano alle condizioni di normalità.

Tra i globuli bianchi bisogna distinguere i neutrofilii, i monociti, i linfociti, i basofili e gli eosinofili. I neutrofilii ed i monociti vengono definiti cellule fagocitiche ("cellule che mangiano") in quanto possono ingerire ed uccidere batteri e miceti; queste cellule si localizzano nei tessuti dove compiono la loro azione ed aiutano l'organismo nella difesa dalle infezioni. I basofili e gli eosinofili intervengono in maniera specifica nelle reazioni allergiche. I linfociti, che sono presenti

nel midollo, nei linfonodi e nella milza, sono invece le cellule principali del sistema immunitario: i linfociti vengono distinti in sottotipi diversi (T, B e “Natural Killer”) a seconda di specifiche funzioni.

Il midollo osseo è un tessuto liquido contenuto nelle cavità centrali delle ossa: alla nascita è presente in tutte le ossa, mentre nell'adulto è localizzato prevalentemente all'interno delle ossa piatte quali lo sterno, il bacino, il cranio e le coste. Nel midollo avviene il processo di formazione del sangue, denominato emopoiesi, ad opera di un piccolo gruppo di cellule chiamate staminali (vedi la figura 1) .

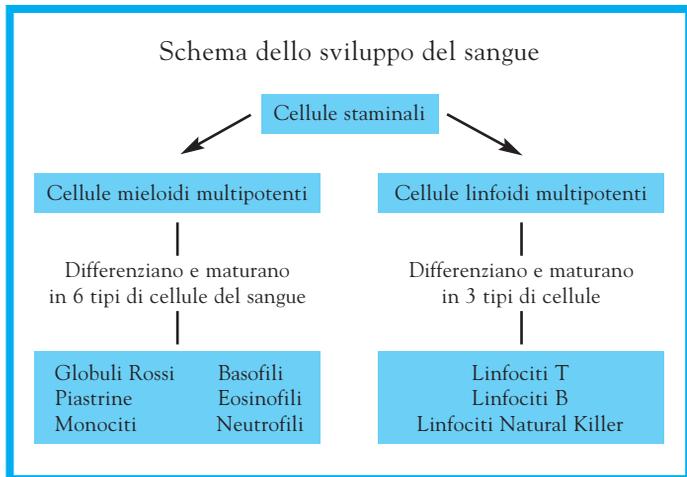


Figura 1: Questa figura rappresenta un diagramma sintetico dell'emopoiesi che porta alla formazione delle cellule del sangue e del sistema immunitario.

Queste si riproducono e si differenziano fino ad acquisire le caratteristiche funzionali dei globuli bianchi, rossi e delle piastrine. Nei soggetti sani esiste un numero di cellule staminali ampiamente sufficiente a mantenere per tutta la vita il processo dell'emopoiesi. Una piccola quota di cellule staminali si trova anche nel sangue: esistono attualmente delle tecniche che consentono la loro identificazione, la loro raccolta e l'eventuale utilizzo per un trapianto. La circolazione delle cellule staminali dal midollo al sangue e

viceversa, si verifica anche nel feto; questa scoperta ha determinato la possibilità di effettuare la raccolta di queste cellule dal sangue presente nella placenta e nel cordone ombelicale dopo il parto: queste cellule possono essere conservate ed utilizzate per il trapianto. Il sangue del cordone ombelicale, fino a poco tempo fa veniva eliminato insieme alla placenta.

In sintesi: le cellule del sangue sono prodotte dalle cellule staminali presenti nel midollo emopoietico contenuto nelle ossa; quando queste sono mature ed in grado di funzionare lasciano il midollo per entrare nel sangue. I globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti e le piastrine controllano le emorragie. I globuli bianchi (neutrofili, monociti, linfociti, basofili ed eosinofili) sono essenziali per l'integrità del sistema immunitario e per la difesa dalle infezioni.

La Leucemia

Le prime osservazioni di pazienti con spiccato incremento del numero dei globuli risalgono all'inizio del 19° secolo e portarono a coniare il termine di "sangue bianco" (dal greco leukos-haima).

La leucemia origina dalla trasformazione di una singola cellula midollare che, "impazzita", prolifera in modo illimitato ed autonomo e differenzia prevalentemente od esclusivamente verso un solo elemento cellulare a scapito di tutti gli altri.

Le leucemie più frequenti possono essere suddivise in quattro categorie: leucemie mieloidi o linfocitiche, acute e croniche, in base rispettivamente al tipo cellulare coinvolto ed alle caratteristiche cliniche.

Le leucemie acute sono forme rapidamente progressive che coinvolgono cellule immature (non ancora completamente differenziate) e quindi non in grado di adempiere alle proprie funzioni.

Le leucemie croniche hanno un decorso clinico più lento e le cellule malate, solo parzialmente funzionanti, possono crescere lentamente nel tempo fino a raggiungere un numero

molto elevato (leucocitosi).

La possibilità di riconoscere alcune caratteristiche cellulari specifiche consente di sottoclassificare ulteriormente le leucemie, permettendo al medico di prevederne il decorso e decidere il miglior trattamento.

La leucemia linfatica acuta

La leucemia linfatica o linfoblastica acuta (LLA) è causata da un danno genetico acquisito (non ereditario) al DNA di una singola cellula del midollo osseo. Gli effetti di tale danno sono: 1) la crescita incontrollata ed eccessiva di cellule chiamate “linfoblasti” oppure “blasti leucemici”, che non riescono a funzionare come cellule normali e 2) il blocco della produzione delle normali cellule midollari, che porta ad una carenza nel sangue periferico di globuli rossi (anemia), di piastrine (trombocitopenia) e di globuli bianchi normali, soprattutto i neutrofili (neutropenia).

Cause e fattori di rischio

Nella maggior parte dei pazienti, non è possibile evidenziare uno specifico agente eziologico (causale) per lo sviluppo della leucemia linfatica acuta. Tuttavia alcuni fattori di rischio vengono associati allo sviluppo della malattia. Uno di questi, studiato in particolare nella popolazione giapponese sopravvissuta all'esplosione della bomba atomica, è l'esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti. Contrariamente ad altri tipi di leucemia, la leucemia linfatica acuta ha un'incidenza maggiore nei paesi più sviluppati e nelle classi socio-economiche più elevate.

Si sospetta che molti casi di leucemia linfoblastica infantile possano dipendere dall'esposizione, durante la vita fetale o durante la prima infanzia, ad agenti infettivi oppure a sostanze tossiche. La maggiore incidenza della leucemia linfatica acuta si osserva durante la prima decade di vita, mentre un secondo picco d'incidenza si rileva nella popolazione anziana (vedi Fig.2).

Incidenza della Leucemia Linfatica Acuta

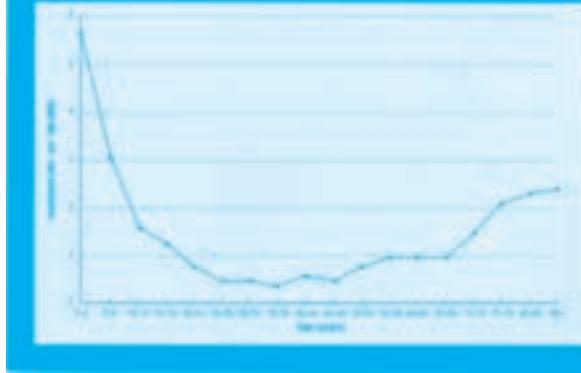


Figura 2: L'asse orizzontale mostra intervalli di età di 5 anni. L'asse verticale mostra la frequenza dei nuovi casi di LLA per 100.000 individui . Si noti che il rischio di LLA è maggiore nei primi 5 anni di vita. Un altro incremento di frequenza è visto anche negli individui più anziani.

Sottotipi di leucemia linfatica acuta

La leucemia linfatica acuta viene classificata in tre principali sottotipi cellulari (definiti L1, L2, L3) in base alle caratteristiche morfologiche delle cellule midollari osservabili al microscopio ottico.

Inoltre le cellule leucemiche, derivando da una proliferazione di cellule linfatiche di tipo B o di tipo T, vengono ulteriormente classificate in base alle loro caratteristiche immunologiche (immuno-fenotipiche). Nella grande maggioranza dei casi di leucemia infantile, le cellule sono di piccole dimensioni ed hanno le caratteristiche dei linfociti B e sono piccole (L1), mentre nell'adulto prevalgono le cellule di tipo L2; è invece molto più raro il sottotipo L3.

Tabella 1: Sottotipi della Leucemia Linfatica Acuta

➤ **Le caratteristiche microscopiche** possono essere riassunte classificando le cellule come L1 (piccole), L2 (grandi), L3 (grandi con altre peculiarità morfologiche).

➤ **Caratteristiche immunofenotipiche:**

Sottotipi derivati dai linfociti B. Vengono identificati per la presenza sulle cellule leucemiche, di antigeni (cioè di strutture di superficie) normalmente presenti sui linfociti B.

Circa l' 85 per cento dei casi di LLA sono del sottotipo B.

Sottotipi derivati dai linfociti T. Questi casi sono identificati grazie all'esistenza, sulla superficie delle cellule leucemiche, di antigeni normalmente presenti sui linfociti T.

Circa il 15 per cento dei casi di LLA sono del sottotipo T.

Inoltre vengono analizzati numerosi altri antigeni dei linfociti (ad esempio, l'antigene chiamato common Acute Lymphocytic Leukemia antigen, cALLa).

➤ **Anormalità cromosomiche**

Le alterazioni cromosomiche, che sono presenti in circa la metà dei casi di leucemia linfatica, possono essere evidenziate con l'analisi citogenetica eseguita sulle cellule del midollo o del sangue periferico. L'identificazione di anomalie cromosomiche permette di sottoclassificare con estrema precisione la malattia. Ad esempio, un'alterazione del cromosoma 22 (definito cromosoma Philadelphia o Ph) si riscontra in una piccola percentuale di pazienti pediatrici ed in un maggior numero di pazienti adulti con leucemia linfatica acuta: la presenza di questa anomalia determina un alto rischio di recidiva della malattia. In questi casi vengono quindi utilizzati protocolli chemioterapici più intensivi.

L'identificazione di altre caratteristiche immunofenotipiche delle cellule leucemiche possono condizionare la scelta di specifici trattamenti chemioterapici, per esempio la presenza sulla superficie delle cellule dell'antigene chiamato "common Acute Lymphocytic Leukemia antigen" o "cALLa".

Inoltre la presenza di specifiche anomalie cromosomiche permette di classificare ulteriormente la leucemia linfatica acuta. Tale classificazione può essere determinante per la scelta del trattamento e per formulare una prognosi; quest'ultima è anche condizionata dall'età del paziente e dalle condizioni generali.

Segni e sintomi

I pazienti riferiscono generalmente malessere generale, affaticabilità e talora difficoltà respiratoria al minimo sforzo, pallore cutaneo: questi sintomi sono perlopiù riferibili alla diminuzione dei globuli rossi. Inoltre possono essere presenti emorragie legate alla riduzione del numero delle piastrine. In questo caso il paziente può presentare, indipendentemente da eventi traumatici, ecchimosi e petecchie (lesioni emorragiche a carico della cute e delle mucose); è possibile anche notare un allungamento del tempo di sanguinamento in seguito a piccoli tagli od alla pulizia dei denti. Possono inoltre essere

presenti infezioni e febbre, causati dalla riduzione del numero dei neutrofili (neutropenia); l'aumento rapido e massivo delle cellule leucemiche a livello del midollo osseo è anche responsabile di sintomi quali dolorabilità ossea e articolare. Le cellule leucemiche possono, in alcuni casi, localizzarsi nel sistema nervoso, causando cefalea intensa, nausea e vomito ed inoltre possono infiltrare il sistema linfatico, causando l'aumento di volume dei linfonodi.

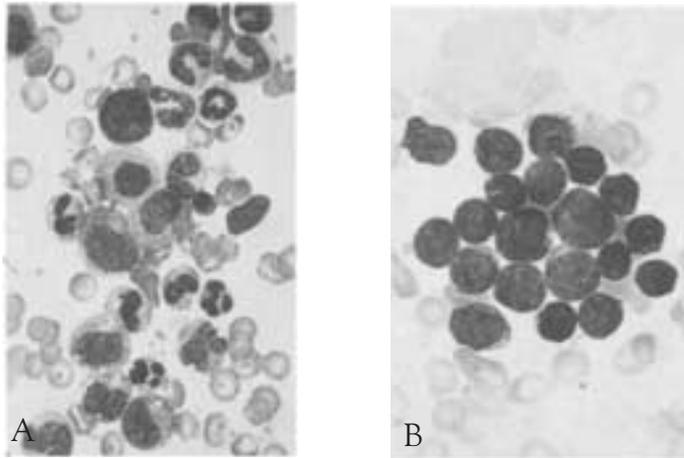


Figura.3 A: Fotografia al microscopio ottico di cellule midollari normali; sono evidenti tutte le serie cellulari (globuli rossi, bianchi e piastrine) in varie fasi differenziative. B: Fotografia al microscopio ottico di un midollo osseo in un paziente affetto da leucemia linfatica acuta. E' possibile notare la prevalenza di un solo tipo cellulare (cellule linfatiche leucemiche).

Diagnosi

La diagnosi si basa inizialmente su un accurato esame clinico del paziente e sulla valutazione dell'esame emocromocitometrico che dimostra solitamente riduzione dei globuli rossi e delle piastrine ed aumento dei globuli bianchi; l'analisi dello striscio di sangue periferico permetterà di evidenziare le cellule leucemiche (cellule immature o blasti). La diagnosi definitiva viene posta analizzando al microscopio ottico il midollo osseo, prelevato mediante puntura della cresta iliaca che mostra la presenza di cellule leucemiche (Fig.3). Sul sangue e sul midollo possono essere eseguite altre

indagini più approfondite quali l'esame immunofenotipico, l'analisi citogenetica e molecolare. Nella leucemia linfatica acuta è spesso necessario effettuare una puntura lombare che consente di prelevare il liquido cefalo-rachidiano per la ricerca di cellule leucemiche.

Terapia

La terapia della leucemia linfatica acuta si basa sull'utilizzo di farmaci chemioterapici o anti-blastici: questi farmaci distruggono le cellule in attiva proliferazione. Il trattamento deve iniziare subito dopo la diagnosi. Lo scopo principale della terapia è quello di indurre la remissione della malattia, cioè una condizione in cui non siano più evidenti cellule leucemiche nel sangue o nel midollo. Di conseguenza si ristabilisce a livello midollare la normale produzione di cellule del sangue, che tornano quindi ai valori normali.

Per ottenere la remissione è necessaria la somministrazione di una chemioterapia "aggressiva" costituita da più farmaci in associazione (ciclo di chemioterapia). La Tabella 2 mostra i farmaci che possono essere usati per il trattamento di questa malattia. La scelta del ciclo chemioterapico si basa sull'età del paziente, sul numero di cellule leucemiche presenti nel sangue periferico all'esordio, sul tipo di cellule leucemiche, sull'immunofenotipo e sulla presenza di anomalie cromosomiche.

Il trattamento deve essere effettuato in centri specializzati per la cura delle leucemie acute, dotati di camere protette per ridurre il rischio di infezioni.

Prima di iniziare la chemioterapia al paziente viene applicato un catetere venoso centrale (generalmente inserito in un grosso vaso del torace superiore): questo permette di avere una facile via di accesso per l'infusione dei farmaci, per la terapia trasfusionale e per l'esecuzione dei prelievi di sangue necessari per gli esami ematochimici quotidiani. In alcuni pazienti, quando il numero di globuli bianchi è molto elevato (iperleucocitosi), viene somministrato un farmaco chiamato allopurinolo, il quale impedisce la formazione di acido urico nel sangue. L'acido urico è un prodotto della distruzione delle cellule leucemiche, passa nel sangue ed è escreto con le urine. Quando si verifica una distruzione cellulare massiva, nel sangue aumenta la quantità dell'acido urico con formazione di calcoli che interferiscono con la funzionalità renale.

Tabella 2. Farmaci utilizzati nel trattamento della LLA

La maggior parte dei farmaci antileucemici interagiscono con il materiale genetico presente nelle cellule, il DNA o acido desossiribonucleico.

Antibiotici antitumorali

Questi farmaci si legano al DNA nel nucleo delle cellule ed interferiscono quindi con la sopravvivenza cellulare.

- daunorubicina (Daunomicina, Rubidomicina)
- doxorubicina (Adriamicina)
- mitoxantrone (Novantrone)
- idarubicina (Zavedos)

Inibitori degli enzimi riparatori del DNA

Questi farmaci agiscono su alcune proteine (enzimi) che aiutano a riparare il danno subito dal DNA. L'inibizione di questi enzimi fa sì che il DNA sia quindi più vulnerabile.

- etoposide (VP-16, VePesid, Lastet)
- teniposide (VM-26, Vumon)
- topotecan (Hycamtin)

Inibitori della sintesi del DNA

Questi farmaci reagiscono con il DNA e lo alterano chimicamente, al punto di inibire la crescita cellulare

- carboplatino (Platinex)

Farmaci che danneggiano il DNA

Farmaci derivati dalle mostarde azotate, che interagiscono con il DNA frammentandolo e danneggiandolo.

- ciclofosfamide (Endoxan, Cytosan)
- ifosfamide (Ifex)

Antimetaboliti

Sono sostanze chimiche molto simili ai naturali costituenti del DNA o del RNA. Quando vengono sostituiti a quest'ultimi bloccano la capacità cellulare di costruire DNA o RNA bloccando quindi la crescita cellulare.

- 5-azacitidina
- citarabina (Ara-C, Aracytin)
- 2-clordesossadenosina (Cladribine)
- fludarabina (Fludara)
- idrossiurea (Onco Carbide)
- 6-mercaptopurina (Purinethol)
- metotrexate (Methotrexate)
- 6-tioguanina (Thioguanina)

Farmaci che impediscono la divisione cellulare

Questi farmaci interferiscono con le strutture cellulari necessarie per consentire alla cellula di dividersi. Questo effetto può limitare il tasso di crescita delle cellule leucemiche.

- vincristina (Vincristina, Oncovin)
- vinblastina (Velbe)
- vindesina (Eldesine)
- taxolo (Taxotere)

Enzimi che impediscono la sopravvivenza cellulare

- L-asparaginasi (Erwinase)

Ormoni di sintesi

Sostanze di tipo ormonale che, se somministrati ad alti dosaggi, possono uccidere le cellule leucemiche

- prednisone
- prednisolone
- desametasone

CHEMIOTERAPIA

Terapia di induzione

È il primo ciclo di terapia a cui viene sottoposto il paziente con lo scopo di indurre la remissione completa della malattia. I farmaci utilizzati, i dosaggi, ed il momento della loro somministrazione dipendono da diversi fattori, quali l'età del paziente, le caratteristiche della leucemia e le condizioni generali del paziente. Vengono generalmente utilizzati farmaci diversi in associazione. La Tabella 3 fornisce alcuni esempi dei principali farmaci utilizzati sia nella fase di induzione che nelle fasi successive del trattamento (post-induzione). Le cellule della leucemia linfatica acuta spesso si accumulano nello spazio meningeo, cioè in quello spazio delimitato dalle meningi (foglietti che avvolgono il midollo spinale ed il cervello). Queste cellule, se non eradicata dalla terapia, possono persistere anche per lungo tempo in questa sede ed essere responsabili della recidiva della malattia (recidiva meningea). Per questa ragione tutti i pazienti vengono trattati con farmaci chemioterapici somministrati nello spazio meningeo mediante puntura lombare: quelli più usati sono il metotrexate in associazione all' Ara-C. È inoltre necessario rinforzare questa terapia con irradiazione del cranio e della colonna spinale.

Cellule leucemiche si possono localizzare anche a livello dei testicoli; si tratta di sedi extra-midollari di malattia meno accessibili alla chemioterapia per via orale o per via endovenosa, chiamate santuari leucemici.

Il primo ciclo di chemioterapia, della durata di circa dieci giorni è inevitabilmente seguito da un periodo cosiddetto di aplasia. Infatti la chemioterapia, quando è efficace, elimina dal midollo osseo non solo le cellule leucemiche ma anche la maggior parte delle cellule normali. Ciò comporta una grave diminuzione nel sangue periferico del numero di globuli rossi (anemia), dei globuli bianchi (neutropenia e monocitopenia) e delle piastrine (trombocitopenia). Il paziente deve quindi essere sottoposto a trasfusioni di globuli rossi e di piastrine. Inoltre la grave riduzione dei globuli bianchi può esporre il paziente ad infezioni più o meno severe: queste possono originare dalla flora batterica e fungina normalmente presente a livello della cute e delle mucose o da batteri, funghi e virus trasmessi da altre persone o presenti nell'ambiente. Pertanto è indispensabile che il paziente venga ricoverato in un ambiente "protetto", segua norme igieniche scrupolose e, qualora compaia la febbre, venga sottoposto a terapia

poli- antibiotica e/o antifungina.

Nella maggior parte dei pazienti la produzione delle cellule del sangue torna alla normalità dopo alcune (3-4) settimane dall'inizio della terapia d'induzione e non sono più necessarie le trasfusioni e la terapia anti-infettiva. I pazienti recuperano lo stato di normale benessere e le cellule leucemiche non sono più evidenziabili all'esame microscopico nel sangue e nel midollo osseo, la malattia viene quindi definita in remissione completa. Per contro è noto che cellule leucemiche residue persistono quasi sempre, anche se in piccolo numero (malattia minima residua); queste sono generalmente inattive, non interferiscono con lo sviluppo delle normali cellule del sangue, ma conservano la capacità di proliferare e causando quindi una recidiva della malattia. Per questo motivo la chemioterapia viene continuata, anche se in dosi minori ed a scadenze meno ravvicinate, fino a raggiungere possibilmente l'eradicazione della malattia.

Tabella 3. Esempi di farmaci usati nel trattamento della Leucemia Linfatica Acuta del bambino

Terapia di induzione durante il primo mese

- Doxorubicina (per via endovenosa)
- Asparaginasi (per via intramuscolare)
- Vincristina (per via endovenosa)
- Prednisone (per via endovenosa o per via orale)
- Metotrexate (mediante puntura lombare)
- Ara-C (mediante puntura lombare)

Terapia post-induzione somministrata a cicli per un periodo di due anni

- Vincristina (per via endovenosa)
- Prednisone (per via orale)
- 6-mercaptopurina (per via orale)
- Metotrexate (per via orale)
- Metotrexate (mediante puntura lombare)
- Ara-C (mediante puntura lombare)
- Radioterapia cranio-spinale

I dosaggi ed i tempi di somministrazione possono variare secondo l'età del paziente e le caratteristiche della leucemia.

Terapia di consolidamento

Dopo il raggiungimento dello stato di remissione completa i pazienti vengono sottoposti a cicli di chemioterapia detta di "consolidamento" della remissione utilizzando farmaci generalmente simili a quelli impiegati nella fase d'induzione anche se a dosaggi inferiori e successivamente a cicli di terapia di "mantenimento", utilizzando sostanze meno tossiche per lunghi periodi (fino a 3 anni) (vedi Tabella 3). Come nella fase di induzione, le scelte terapeutiche dipendono da fattori individuali

come età del paziente, capacità di tollerare trattamenti intensivi, caratteristiche citogenetiche della malattia, disponibilità di un donatore di cellule staminali.

I pazienti di età compresa fra 1 e 50 anni che sono in remissione e hanno un donatore HLA-compatibile possono essere candidati al trapianto allogenico di cellule emopoietiche staminali. La decisione di effettuare il trapianto dipende dalle caratteristiche della leucemia, dall'età del paziente e dalla capacità del paziente (o della sua famiglia) di comprendere i potenziali benefici ed i rischi di tale procedura.

Ad esempio un bambino affetto da leucemia linfoblastica acuta a buona prognosi (ad esempio con l'immunofenotipo caratterizzato dall'antigene cALLA) non è candidato al trapianto, in quanto è possibile che raggiunga la guarigione in più del 70% dei casi con la sola chemioterapia; viceversa se il bambino sviluppa una recidiva di malattia o presenta una scarsa risposta alla terapia di induzione l'opzione del trapianto è da considerare precocemente.

Per contro nei pazienti adulti la possibilità di avere una malattia con caratteristiche prognostiche favorevoli è minore e quindi il trapianto di cellule staminali è più frequentemente consigliato.

La leucemia linfoblastica del bambino e quella dell'adulto

La leucemia linfatica acuta ha una peculiare distribuzione per fasce di età (vedi fig.2). Negli altri tipi di leucemia, la malattia si presenta più spesso nei pazienti anziani. Per contro nella leucemia linfatica acuta l'età più colpita è quella pediatrica. Il rischio di sviluppare la malattia raggiunge il massimo picco a 4 anni di età e quindi decresce fino a circa 50 anni. A 50 anni, l'incidenza aumenta di nuovo, soprattutto nei maschi. I risultati ottenuti nel trattamento della leucemia linfatica acuta dell'adulto sono ancora molto inferiori a quanto ottenuto nei bambini sia in termini di remissione prolungata (più di cinque anni) che di guarigione.

EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA E LORO TRATTAMENTO

La leucemia linfatica acuta provoca di per sé una ridotta produzione delle cellule normali del sangue, il cui numero è ulteriormente

diminuito dalla tossicità della chemioterapia. Tutto ciò porta ad una severa diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia), del numero delle piastrine (piastrinopenia), che espone il paziente al rischio di episodi emorragici e del numero dei globuli bianchi (neutrofili e monociti) che comporta un aumentato rischio di infezione. Diventa quindi importante in questa fase un attento monitoraggio del paziente e, qualora necessario, intervenire con la somministrazione di trasfusioni di globuli rossi per il trattamento dell'anemia e di piastrine per evitare le complicanze emorragiche. Per quanto riguarda le infezioni, non essendo disponibili metodiche che permettono la trasfusione dei globuli bianchi (neutrofili e monociti) ci si avvale, al primo segno di infezione, della terapia antibiotica. L'aumento della temperatura corporea e la comparsa di brividi possono essere l'unico segno di un'infezione in pazienti con bassissimo numero di globuli bianchi. Altri segni d'infezione possono essere rappresentati dalla tosse, mal di gola, dolore a urinare, diarrea. Al fine di prevenire le complicanze infettive è importante l'applicazione di alcune norme igieniche quali la pulizia ambientale, il lavaggio accurato delle mani da parte del personale medico ed infermieristico e di tutti i visitatori, l'igiene scrupolosa della cute e delle mucose del paziente e la cura meticolosa del punto di inserzione del catetere venoso.

La durata della fase di neutropenia può essere abbreviata utilizzando i fattori di crescita, sostanze che stimolano il midollo alla produzione di neutrofili e monociti. Quelli utilizzati più frequentemente sono il granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ed il granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF).

Inoltre la chemioterapia, che ha lo scopo di distruggere tutte le cellule caratterizzate da un'elevata attività proliferativa, danneggia anche altri tessuti quali ad esempio cute, mucose e capelli. Di conseguenza nella fase post-chemioterapica è frequente che i pazienti presentino erosioni ed ulcere al cavo oro-faringeo, esofagite, gastrite, diarrea, perdita dei capelli (alopecia). Nausea e vomito sono tra i sintomi più frequenti e sono dovute sia ad un effetto diretto dei chemioterapici sulle mucose, sia indiretto su specifici recettori del sistema nervoso centrale. Attualmente esistono una serie di farmaci estremamente efficaci in grado di controllare ed alleviare questi sintomi. Anche l'alopecia è reversibile al termine del trattamento.

Leucemia refrattaria e recidiva

In alcuni pazienti, al termine della polichemioterapia intensiva, cellule leucemiche residue persistono nel midollo osseo: questa situazione è definita “leucemia refrattaria”. In altri pazienti invece, dopo un certo tempo dalla remissione completa si verifica la ripresa della crescita delle cellule leucemiche: si parla in questo caso di “recidiva di malattia”. In presenza di una leucemia refrattaria, allo scopo di raggiungere la remissione, i pazienti vengono sottoposti a nuovi cicli di chemioterapia d'induzione utilizzando farmaci diversi da quelli impiegati precedentemente, oppure ad un trattamento chemioterapico ad alte dosi seguito dall'infusione di cellule staminali (trapianto di midollo o di cellule staminali periferiche). Nei pazienti in recidiva, l'approccio terapeutico è influenzato da variabili quali: la durata della remissione, l'età del paziente e le caratteristiche citogenetiche delle cellule leucemiche. Sulla base di questi dati vengono scelti o gli stessi farmaci utilizzati nel precedente ciclo di induzione, o farmaci a diverso meccanismo d'azione, oppure il trapianto di cellule staminali.

Gli studi attualmente in corso in tutto il mondo hanno l'obiettivo di scoprire nuovi approcci terapeutici così da aumentare il numero di pazienti che ottengono la remissione ed incrementare la durata della remissione e la frequenza delle guarigioni.

Aspetti sociali ed emotivi

La diagnosi di leucemia linfoblastica acuta provoca una profonda risposta emotiva nel paziente, nei suoi familiari e nei suoi amici. I meccanismi psicologici che di solito i pazienti mettono in atto alla comunicazione della diagnosi comprendono il rifiuto, la collera, la depressione e la paura, a cui seguono generalmente la speranza e l'accettazione. Nessuna di queste reazioni può essere prevista o collocata in tempi precisi. Dialoghi diretti ed approfonditi che coinvolgano il paziente, la sua famiglia, il personale medico ed infermieristico permettono al paziente di raggiungere una maggiore conoscenza della malattia e del percorso terapeutico, riducendone l'ansia e l'angoscia. L'incapacità di lavorare o di interagire con famiglia ed amici può incrementare il disagio emotivo. Fornire

adeguate spiegazioni che includano tempi e modalità del trattamento, le possibilità di remissione della malattia e di guarigione inducono solitamente il paziente ad una collaborazione più attiva durante il trattamento, e facilitano il suo reinserimento nella vita familiare e sociale.

I bambini, troppo piccoli per capire appieno la natura del problema, sono impauriti e si sentono indifesi. Sono costretti a rinunciare alla scuola, a separarsi dagli amici e, almeno per un certo periodo di tempo, dalle attività di tutti i giorni, come lo sport. Possono riversare la loro rabbia e la paura di sentire dolore sul personale medico e infermieristico. Il reinserimento nel maggior numero possibile di attività è uno dei modi migliori per rassicurare il bambino e minimizzare le interruzioni del suo sviluppo psicologico. I genitori dei bambini affetti da leucemia acuta sono disperati, arrabbiati ed impauriti. L'evento malattia può determinare alterazioni degli equilibri famigliari. I fratelli dei piccoli pazienti vengono generalmente coinvolti emotivamente; in alcuni casi si sentono in colpa per la malattia del fratello ed in altri si risentono per il fatto che i genitori dedicano più tempo al bambino malato. I componenti della famiglia e le persone più vicine, possono avere dubbi sulla chemioterapia o sui metodi alternativi di trattamento; in queste situazioni è auspicabile il colloquio diretto con i medici curanti.

Follow-up

Il termine inglese follow-up indica tutte le procedure messe in atto per monitorare l'andamento di una malattia dopo la diagnosi ed il trattamento.

Nella leucemia linfoblastica acuta, dopo il completamento delle terapie d'induzione e di consolidamento, sono necessari controlli periodici dello stato di salute del paziente comprendenti la visita medica, l'esame emocromocitometrico e, a scadenze regolari, l'esame del midollo osseo. Col tempo, l'intervallo fra i controlli si allunga. La terapia attuale della leucemia linfatica acuta determina la guarigione della maggior parte dei bambini trattati: questi possono tuttavia presentare patologie secondarie alla chemioterapia come un ritardo nella crescita psico-fisica. Per tali motivi è fondamentale un follow-up a lungo termine con appropriato supporto clinico.

Il numero dei pazienti con leucemia linfatica acuta che ottengono la remissione completa e la mantengono per anni o guariscono, è significativamente aumentato negli ultimi 25 anni. Diverse aree di ricerca hanno contribuito a questo progresso (vedi fig.4).



Fig.4: Nei bambini, la probabilità di remissione prolungata o di guarigione è passata da meno del 5% nel 1960 a più del 75% nella metà degli anni 90. Negli adulti, la probabilità di ottenere la remissione è aumentata notevolmente negli ultimi 10 anni e le lunghe sopravvivenze sono più frequenti.

Resistenza ai farmaci

In alcuni pazienti, le cellule leucemiche risultano più resistenti alla terapia. Ciò può determinare un fallimento del trattamento. La ricerca ha scoperto alcuni dei meccanismi che permettono alla cellula leucemica di "sfuggire" all'azione dei farmaci chemioterapici. Quando questi meccanismi saranno ulteriormente chiariti, sarà possibile definire nuove strategie terapeutiche in grado di superare la farmaco-resistenza.

Oncogeni

La conoscenza precisa dei cambiamenti (mutazioni) che avvengono nel DNA delle cellule inducendone la trasformazione leucemica dovrebbe permettere di sviluppare terapie più mirate. Queste terapie (dette oggi "terapie molecolari") potrebbero bloccare gli effetti dei geni che provocano il tumore (oncogeni) e/o delle proteine prodotte da tali geni, responsabili dello sviluppo neoplastico. Un primo esempio di terapia molecolare è in fase di avanzata sperimentazione nella leucemia mieloide cronica e si basa su un inibitore della crescita cellulare chiamato STI-571 (Glivec): questo farmaco potrebbe essere utilizzato

anche nella leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva.

Trapianto

Il trapianto di cellule staminali midollari, del sangue periferico o del cordone ombelicale (vedi trapianto di cellule staminali) è sempre più utilizzato nell'iter terapeutico delle leucemie linfoblastiche.

Il trapianto allogenico (da fratello compatibile o da donatore volontario compatibile) viene utilizzato, sia nei pazienti adulti che pediatrici, nelle forme ad alto rischio di recidiva e permette di ottenere alte percentuali di guarigioni. Nei pazienti senza donatore può essere anche considerato il trapianto autologo (autotrapianto). Il trapianto aplo-identico (da un genitore parzialmente compatibile) è sconsigliato nella leucemia linfoblastica acuta.

Nuovi trattamenti farmacologici

La ricerca farmacologica sta sviluppando numerosi nuovi farmaci, di sintesi o d'estrazione vegetale, che verranno disponibili nei prossimi anni per il trattamento delle leucemie acute.

I ricercatori clinici stanno inoltre testando l'utilizzo di nuove combinazioni di farmaci già noti per il trattamento di leucemie, dei linfomi maligni e del mieloma multiplo.

Immunoterapia

L'immunoterapia ha lo scopo di incrementare le difese naturali dell'organismo, così da prevenire la crescita delle cellule leucemiche. La radioimmunoterapia è un esempio di immunoterapia e si avvale di anticorpi coniugati a radioisotopi (sostanze che emettono radiazioni). Questi anticorpi possono essere prodotti in laboratorio ed iniettati nel paziente per distruggere le cellule leucemiche. Un altro approccio terapeutico è quello di utilizzare linfociti normali che possono attaccare e distruggere le cellule leucemiche, in quanto sono in grado di riconoscerle come estranee o anormali.

Citochine

Queste sostanze, prodotte mediante metodiche biotecnologiche, possono essere utilizzate per aiutare la crescita delle normali cellule del sangue successivamente al trattamento chemioterapico oppure per stimolare il sistema immunitario ad attaccare le cellule leucemiche.

Malattia minima residua

Metodiche di biologia molecolare (vedi PCR) più sensibili permettono oggi l'identificazione di piccole quantità di cellule leucemiche, anche quando il sangue e il midollo sono apparentemente normali. La PCR può essere utilizzata se la cellula leucemica possiede un'alterazione molecolare riconoscibile. Ciò permette un "follow-up" più accurato dei pazienti in remissione ed è fondamentale per determinare la necessità di ulteriori trattamenti. Tutte queste nuove tecniche permetteranno in futuro di incrementare significativamente il tasso di remissione completa e di guarigione della malattia.

Glossario della LLA

Aferesi

Tecnica che permette di separare e rimuovere i vari componenti del sangue con una macchina che viene collegata al donatore tramite due aghi inseriti a livello di due grossi vasi (generalmente si utilizzano le vene del braccio destro e sinistro): il primo ago aspira il sangue del donatore o lo invia al filtro della macchina dove avviene la separazione e la raccolta delle cellule; il resto del sangue viene reinfuso al donatore mediante l'altro ago. Il processo, che dura in media 4 ore, utilizza un riciclo continuo del sangue dal donatore all'apparecchio aferetico e di nuovo al donatore. Può essere utilizzato per separare e raccogliere singolarmente le piastrine, i globuli rossi, i globuli bianchi, le cellule staminali od il plasma. Questa tecnica permette di prelevare da un singolo donatore la quantità necessaria di piastrine per la trasfusione di un paziente (anziché da 6-7 donatori differenti); in questo modo si possono trasfondere i pazienti con piastrine HLA-identiche riducendo i rischi di sensibilizzazione, di reazioni trasfusionali e trasmissione di agenti patogeni.

La macchina viene anche utilizzata per la raccolta delle cellule staminali sia autologhe (del paziente stesso) che allogene (del donatore familiare).

La procedura aferetica viene utilizzata inoltre nei pazienti affetti da leucemia mieloide cronica per rimuovere i globuli bianchi qualora siano eccessivamente aumentati (iperleucocitosi) e nelle pazienti a cui venga diagnosticata la malattia nel primo trimestre di gravidanza, in quanto il trattamento chemioterapico determinerebbe danni al feto.

Allotrapianto (vedi Trapianto di cellule staminali)

Anemia

Diminuzione dei globuli rossi e della concentrazione

dell'emoglobina nel sangue che determina una minor capacità del sangue di trasportare l'ossigeno. Quando severa, l'anemia causa pallore della cute e delle mucose, debolezza, affaticabilità, tachicardia e difficoltà respiratorie al minimo sforzo.

Anticorpi

Proteine prodotte dai linfociti B in risposta al contatto con sostanze estranee all'organismo definite antigeni. Per esempio agenti infettivi quali virus e batteri stimolano i linfociti a produrre anticorpi contro gli agenti stessi. In alcuni casi (per esempio il virus del morbillo), gli anticorpi sono protettivi e prevengono una seconda infezione.

Gli anticorpi possono essere utilizzati anche per caratterizzare le cellule del sangue e perfezionare la classificazione delle leucemie e dei linfomi (vedi Immunofenotipo).

Anti-oncogeni (Geni onco-soppressori)

Geni che agiscono regolando ed inibendo la crescita cellulare. Una mutazione di questi geni può condurre ad un'aumentata suscettibilità alla crescita neoplastica.

Autotrapianto di midollo osseo (o di cellule staminali emopoietiche)

Il termine trapianto indica generalmente il prelievo di un tessuto da un donatore ed il successivo impianto nel ricevente. L'autotrapianto di midollo consiste nel prelevare, dallo stesso paziente, cellule staminali dal midollo (mediante aspirazioni multiple effettuate a livello delle creste iliache posteriori) o dal sangue periferico (mediante aferesi); le cellule vengono quindi sottoposte a congelamento controllato e, dopo aver trattato il paziente con chemioterapia intensiva, reinfuse (mediante un catetere venoso centrale) al paziente stesso dove migrano a livello delle ossa.

Le cellule staminali vengono prelevate da un paziente affetto da una malattia del midollo (per esempio la leucemia mieloide acuta) in remissione completa o da pazienti in cui il midollo non sia chiaramente coinvolto dalla malattia (per esempio nei linfomi).

Lo scopo della procedura è quello di somministrare al paziente una terapia intensiva che aumenti le garanzie di eradicare la malattia ed allo stesso tempo permetta di reinstaurare (mediante la reinfusione delle cellule congelate) la produzione delle cellule del sangue, altrimenti irrimediabilmente danneggiate dalle terapie stesse. L'infusione delle cellule staminali autologhe è una tecnica che consente di aumentare la dose di chemioterapia somministrabile.

Bandeggio dei cromosomi

È la visualizzazione dei cromosomi mediante coloranti che evidenziano bande o regioni dei cromosomi stessi. Le bande evidenziano caratteristiche specifiche permettendo una migliore distinzione ed identificazione degli stessi.

Basofili

Sottotipo di globuli bianchi che generalmente intervengono nelle reazioni allergiche.

Cariotipo

Il cariotipo si esegue disponendo in maniera schematica l'immagine dei 46 cromosomi umani della cellula (ottenuta mediante fotografia od immagine computerizzata) in 22 coppie appaiate (nelle quali uno dei cromosomi è di origine paterna ed una di origine materna) a seconda della loro lunghezza (dal più lungo al più corto) e delle loro caratteristiche morfologiche (visibili con la tecnica del "bandeggio"). I cromosomi del sesso (XX o XY) vengono evidenziati come coppie separate.

Catetere venoso centrale (tunnellizzato)

Esistono vari tipi di cateteri venosi a permanenza (Hickman, Porth-a-Cath, Groshong ed altri) che possono essere utilizzati in pazienti che necessitano di chemioterapia o supporto nutrizionale. Il catetere venoso centrale è un tubicino che viene inserito in una grossa vena a livello del torace superiore e può essere fissato tramite un passaggio sotto la cute ("tunnellizzato"). Il catetere può essere utilizzato per somministrare farmaci, liquidi, trasfusioni e per eseguire prelievi di sangue. La manutenzione di questi cateteri, che generalmente rimangono inseriti anche per

lunghi periodi, deve essere eseguita rispettando rigorosamente le tecniche di pulizia e di asepsi.

Cellule blastiche

Questo termine si riferisce alle cellule midollari più immature identificate al microscopio ottico. I blasti rappresentano circa l'1% delle normali cellule midollari. La maggioranza di questi vengono denominati mieloblasti e differenziano poi in granulociti neutrofilici; altri vengono definiti linfoblasti, presenti sia nel midollo che nei linfonodi, e danno origine alle cellule del sistema linfocitario. Nelle leucemie acute si accumula un gran numero di blasti patologici, cellule molto simili ai blasti normali; queste cellule possono rappresentare fino all'80 per cento delle cellule del midollo. Nella leucemia mieloide acuta si accumulano mieloblasti mentre nella leucemia linfatica acuta si accumulano linfoblasti. Questa distinzione può essere fatta al microscopio ottico con semplici colorazioni delle cellule midollari. Spesso sono invece necessarie colorazioni speciali (dette colorazioni citochimiche) od una caratterizzazione più approfondita delle cellule mediante marcature con anticorpi monoclonali (vedi immunofenotipo).

Cellule staminali

Sono le cellule primitive del midollo osseo da cui originano globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (vedi Emopoiesi). Normalmente le cellule staminali risiedono nel midollo osseo ma possono anche essere presenti, in minima percentuale, nel sangue periferico. Utilizzando tecniche specifiche (somministrazione di fattori di crescita e successiva raccolta mediante aferesi), è possibile conservarle (mediante congelamento) ed utilizzarle successivamente a fini terapeutici (trapianto).

Chemioterapia

È l'utilizzo di sostanze chimiche (farmaci) per distruggere le cellule tumorali. A questo scopo sono state sviluppate numerose sostanze, che agiscono generalmente alterando il DNA delle cellule. Quando il DNA è danneggiato, le cellule diventano

incapaci di crescere e sopravvivere. Il successo della chemioterapia dipende dal fatto che le cellule tumorali, avendo un elevato indice proliferativo, sono più sensibili a queste sostanze rispetto alle cellule normali. Tuttavia questi farmaci, non essendo mirati alle sole cellule tumorali, inducono anche la distruzione di tutte quelle cellule dell'organismo che si riproducono e rinnovano continuamente, ad esempio quelle delle mucose del tratto gastro-enterico, della pelle, dei follicoli piliferi del cuoio capelluto e del midollo osseo; alcuni effetti collaterali come la nausea, il vomito, la perdita dei capelli, l'anemia ecc., sono quindi spiegabili per l'effetto tossico esercitato dalla chemioterapia sulle cellule normali.

Ciclo di chemioterapia

Questo termine indica un periodo intensivo di chemioterapia e/o radioterapia. Il trattamento può durare alcuni giorni o settimane e può comprendere due, tre o più cicli. Viene programmato considerando il tipo di patologia e le condizioni generali del paziente.

Citochine

Sono sostanze di natura proteica secrete da diversi tipi di cellule: queste agiscono su altre cellule per stimolarne od inibirne in maniera specifica alcune funzioni. Le citochine prodotte dai linfociti vengono dette "linfocine"; quelle che agiscono su altri leucociti vengono chiamate "interleuchine". Le citochine che stimolano la crescita cellulare sono talvolta chiamate "fattori di crescita". Il "Granulocyte-colony stimulating factor" (G-CSF) ad esempio è una citochina con azione prevalente sulla serie granulocitaria: stimola infatti la produzione dei neutrofili e, se somministrata a pazienti trattati con chemioterapia, riduce il periodo della neutropenia. Numerose citochine sono oggi disponibili sul mercato farmaceutico.

Citogenetica

Analisi che valuta il numero e la forma dei cromosomi.

Il citogenetista è il tecnico deputato alla preparazione dei campioni ed all'analisi citogenetica.

Clonale (monoclonale)

Si definisce clonale una popolazione di cellule derivate tutte da una singola cellula. Generalmente tutte le neoplasie, sia benigne che maligne, sono derivate da una singola cellula il cui DNA è stato danneggiato e/o mutato. Il tumore è un accumulo di cellule originate da una singola cellula mutata. La leucemia, il linfoma, il mieloma, sono esempi di tumori clonali, cioè derivati da una singola cellula anomala.

Cresta iliaca

La cresta iliaca è una sporgenza dell'osso iliaco del bacino, dove viene in genere prelevato il midollo osseo per la diagnosi delle malattie del sangue.

Cromosomi

Tutti i nuclei delle cellule umane contengono 46 strutture denominate cromosomi. I geni, cioè frammenti specifici di DNA, sono i principali costituenti dei cromosomi. In un singolo cromosoma sono mediamente presenti 2.000 geni. I cromosomi X e Y, sono quelli che determinano il sesso: nella donna sono presenti due cromosomi X, e nell'uomo un X e un Y.

Il numero e la forma dei cromosomi possono presentare delle alterazioni in alcune patologie come ad esempio nei linfomi e nelle leucemie.

Differenziazione cellulare

Processo per cui le cellule staminali, inizialmente immature e senza uno specifico orientamento, si orientano e maturano in serie o linee cellulari specifiche dando origine a globuli rossi, piastrine, neutrofilii, monociti, basofili, eosinofili.

Ematologo

Medico specializzato nello studio e nella cura delle malattie del sangue. Può essere pediatra se si occupa della cura dei bambini od un internista se si occupa di adulti. Gli emato-patologi sono medici di laboratorio che si occupano della diagnosi delle malattie del sangue mediante l'analisi di campioni biotipici eseguiti sul midollo ed altri tessuti.

Emopoiesi

Con questo termine si definisce lo sviluppo delle cellule del sangue nel midollo osseo. Le cellule più primitive sono le cellule staminali, dette anche totipotenti in quanto hanno la potenzialità di differenziare in tutti gli elementi che compongono il sangue. Dalle cellule staminali originano poi i precursori immaturi dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine con un processo definito di “differenziazione”. Da questi precursori si sviluppano le cellule del sangue attraverso un processo di “maturazione”. Al termine di questo processo le cellule lasciano il midollo ed entrano nel torrente circolatorio. L'emopoiesi è continua ed attiva durante tutta la vita in quanto le cellule del sangue, avendo una vita relativamente breve, devono essere continuamente rimpiazzate. I globuli rossi hanno una sopravvivenza di circa quattro mesi, le piastrine di circa dieci giorni e la maggior parte dei neutrofili di circa due o tre giorni. L'emopoiesi ogni giorno produce circa cinquecento miliardi di cellule.

Eosinofili

Globuli bianchi che intervengono nelle reazioni allergiche ed aiutano a combattere le infezioni da parassiti.

Eritrociti

Sinonimo di globuli rossi (vedi Globuli Rossi)

Esame emocromocitometrico

Si tratta di un esame di laboratorio che permette di analizzare le caratteristiche qualitative e quantitative del sangue. In particolare fornisce informazioni sul numero dei globuli rossi (generalmente tra i 3.5 ed i 4.5 milioni per mm³), le loro dimensioni (tra i 80 ed i 90 micron cubici), il loro rapporto con il volume plasmatico (ematocrito) ed il contenuto di emoglobina (generalmente tra i 12.5 ed i 14 grammi decilitro); sul numero dei globuli bianchi (generalmente tra i 3.500 ed 5.000 per mm³), la percentuale dei diversi sottotipi (formula leucocitaria) ed il numero delle piastrine (variabile nei soggetti normali tra le 150.000 e le 300.000 per mm³)

Esame Immunofenotipico

Si tratta di un'analisi di laboratorio che, utilizzando una reazione antigene-anticorpo, permette di identificare un particolare tipo cellulare in un campione di sangue, midollo, oppure di un linfonodo. Ciò consente di caratterizzare in maniera specifica le cellule della leucemia mieloide, che possono a loro volta essere distinte da quelle della leucemia linfatica. L'analisi dell'immunofenotipo permette di classificare i vari tipi di leucemia ed in ultima analisi aiuta il medico nella scelta della terapia.

Esami colturali

Qualora si sospetti un' infezione è importante identificare l'agente responsabile (batterio, virus, fungo) in modo da utilizzare gli antibiotici più specifici. Per identificare l'agente causale e la sede dell'infezione vengono prelevati campioni di fluidi organici quali l'espettorato, le urine, il sangue o si eseguono tamponi a livello del naso, faringe, retto. Questi campioni vengono seminati in appositi terreni di coltura ed incubati a 37° per alcuni giorni in modo da favorirne la crescita (coltura). Successivamente si identifica la specie dell'agente patogeno e si valuta "in vitro" la sensibilità ai vari antibiotici (antibiogramma).

Fagociti

Cellule appartenenti alla serie dei globuli bianchi che rapidamente ingeriscono ed uccidono microrganismi, quali batteri e funghi; queste cellule partecipano alla protezione dell'organismo dalle infezioni. I due tipi principali di fagociti del sangue sono rappresentati da neutrofili e monociti. La diminuzione di queste cellule è una delle maggiori cause di suscettibilità alle infezioni in pazienti con leucemia o in trattamento intensivo chemio e/o radioterapico (trattamenti che sopprimono a livello midollare la produzione delle cellule del sangue).

Globuli bianchi

Sinonimo di leucociti. Queste cellule sono tutte deputate alla

difesa del nostro organismo dagli agenti patogeni. Esistono cinque tipi principali di globuli bianchi: neutrofil, eosinofili, basofili, monociti e linfociti.

Globuli rossi

Sono le cellule del sangue contenenti emoglobina, alla quale si lega l'ossigeno che viene trasportato dal sangue a tutti i tessuti dell'organismo. I globuli rossi costituiscono circa il 45 per cento del volume del sangue negli individui sani.

Granulociti

Sono globuli bianchi che possiedono un grande numero di granuli all'interno del proprio corpo cellulare. I principali tipi di granulociti sono i neutrofil, gli eosinofili ed i basofili.

HLA

Sigla inglese che si riferisce agli antigeni leucocitari umani (Human Leukocyte Antigens). Questi antigeni sono proteine presenti sulla superficie delle cellule di tutti i tessuti e sono specifiche di ciascun individuo. Vi sono 4 gruppi principali di antigeni HLA: A, B, C e D. Queste proteine, presenti anche sulle cellule staminali, qualora trapiantate in un altro soggetto, si comportano come antigeni inducendo una risposta immunitaria. Se gli antigeni HLA sono identici nel donatore e nel ricevente, come si verifica sempre nei gemelli e in una buona percentuale di fratelli consanguinei, il trapianto attecchisce più facilmente nel ricevente; inoltre è più difficile che i tessuti del ricevente vengano aggrediti dalle cellule del donatore (malattia trapianto verso l'ospite o "graft versus host disease"). La determinazione dell'HLA e quindi della compatibilità donatore-ricevente è indispensabile prima di procedere al trapianto.

Leucopenia

Diminuzione del numero dei globuli bianchi al di sotto dei valori normali.

Linfociti

Tipo di globuli bianchi che costituiscono le cellule principali del

sistema immunitario. I tipi principali sono i linfociti B che producono gli anticorpi, fondamentali per combattere le infezioni sostenute da batteri, virus e funghi; i linfociti T che possiedono numerose funzioni, tra cui quella di aiutare i linfociti B a produrre anticorpi; i linfociti “natural killer” che aggrediscono le cellule tumorali e le cellule infettate da virus.

Linfonodi

Piccole strutture, di varie dimensioni a forma di fagiolo, contenenti un elevato numero di linfociti e collegati tra loro da sottili canali chiamati vasi linfatici. I linfonodi sono distribuiti in tutto l'organismo. Nei pazienti affetti da linfoma maligno ed in alcuni tipi di leucemia linfatica si verifica un aumento delle dimensioni dei linfonodi dovuto all'eccessiva produzione di linfociti patologici. Questo ingrandimento dei linfonodi può essere visibile ed apprezzabile alla palpazione (ad esempio a livello del collo, delle ascelle e dell'inguine). I linfonodi profondi presenti a livello toracico e addominale vengono valutati con la tomografia assiale computerizzata (TAC) oppure con la risonanza magnetica nucleare (RMN).

Midollo osseo

Il midollo osseo, sede di formazione di tutti gli elementi del sangue (emopoiesi), alla nascita si trova sparso in tutte le ossa dell'organismo e più precisamente negli spazi midollari delle ossa spugnose. Dopo la pubertà si trova prevalentemente nelle ossa piatte (ad esempio bacino, sterno, coste e cranio).

Milza

Organo situato nella porzione superiore sinistra dell'addome, al di sotto del diaframma. Come i linfonodi è costituito prevalentemente da tessuto linfoide e fa parte quindi del sistema immunitario partecipando alle difese dell'organismo; la milza ha inoltre la funzione di selezionare e distruggere le cellule del sangue vecchie e/o difettose. Questo organo viene frequentemente coinvolto nelle malattie ematologiche, quali leucemie e linfomi.

Un incremento del suo volume viene definito “splenomegalia”

mentre la sua asportazione chirurgica viene definita “splenectomia”. Generalmente l'asportazione della milza non comporta problemi per il paziente, in quanto altri organi (ad esempio linfonodi e fegato) possono supplire alle sue funzioni.

Mitosi

Processo per il quale una singola cellula si divide in due. Questo processo viene anche indicato come divisione cellulare, replicazione cellulare e crescita cellulare.

Monociti (macrofagi)

Globuli bianchi che aiutano a combattere le infezioni. I monociti, insieme ai neutrofili, sono principalmente deputati alla cattura ed all'eliminazione dei microorganismi nel sangue. Quando i monociti migrano a livello dei tessuti, vengono definiti macrofagi.

“Multidrug resistance”

E' una caratteristica, presente in alcune cellule tumorali, che le rende resistenti agli effetti dei farmaci antineoplastici. Esistono numerose forme di resistenza ai farmaci; il meccanismo più conosciuto è quello per cui la cellula “butta fuori” rapidamente le sostanze chimiche il cui accumulo ne determinerebbe la morte. Questo meccanismo può essere alla base dell'inefficacia della chemioterapia.

Mutazione

Alterazione dei geni, determinata da un danno del DNA cellulare.

Si definisce "mutazione di una cellula germinale" quella presente nell'ovocita o nello spermatozoo, trasmessa dai genitori alla prole.

Per "mutazione somatica" si intende una mutazione che si verifica in un tessuto già differenziato dove causa una crescita cellulare aberrante. Generalmente le leucemie sono determinate da una mutazione somatica delle cellule staminali midollari.

Neutrofili

Globuli bianchi presenti nel sangue con funzione fagocitaria (cattura dei microorganismi). I neutrofili sono le cellule più attive nel combattere le infezioni.

Neutropenia

Diminuzione del numero dei globuli bianchi neutrofili nel sangue. Si osserva nei pazienti affetti da leucemia ed in tutti i pazienti trattati con chemioterapia; la neutropenia espone i pazienti ad un' aumentata suscettibilità alle infezioni.

Oncogene

Gene mutato (vedi mutazione) che causa il tumore.

Nella maggioranza delle leucemie acute e croniche e nei linfomi è stato identificato un gene mutato (oncogene).

Oncologo

Medico specializzato nella cura dei pazienti affetti da tumore. Nell'ambito dell'oncologia esistono diverse figure professionali con competenze specifiche: ad esempio chemioterapisti, radioterapisti, chirurghi ed internisti.

Pancitopenia

Diminuzione del numero di tutte le cellule del sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine).

PCR (Polymerase chain reaction)

Tecnica di laboratorio in grado di amplificare piccole tracce di DNA o RNA mutato (generalmente derivato da una alterazione cromosomica).

Questa tecnica è indispensabile per identificare cellule leucemiche residue in concentrazioni così basse da non poter essere valutate al microscopio. La PCR consente di identificare, nel midollo o nel sangue, una cellula malata tra cinquecentomila- un milione di cellule sane.

Petecchie

Sono piccole lesioni emorragiche ("a capocchia di spillo") a

carico della cute. Le petecchie che compaiono quando il numero delle piastrine è molto basso, si riscontrano generalmente sulle gambe, i piedi, il tronco e le braccia. Scompaiono gradualmente quando aumenta il numero delle piastrine.

Piastrine

Sono frammenti cellulari (circa dieci volte più piccoli di un globulo rosso) che intervengono nella coagulazione del sangue. Quando si verifica la lesione di un vaso le piastrine vi aderiscono, si aggregano ed occludono la parete dello stesso.

Profilassi del sistema nervoso centrale

In alcuni tipi di leucemia ed in particolare nella leucemia linfatica acuta e nella leucemia acuta monoblastica con elevato numero di globuli bianchi all'esordio, c'è una particolare propensione delle cellule leucemiche ad infiltrare i foglietti che ricoprono il midollo spinale ed il cervello (meningi). Spesso questa complicanza persiste anche in remissione; la leucemia può ricomparire prima a livello meningeo e poi nel midollo e nel sangue. Per prevenire questo tipo di recidiva (leucemia meningea), tutti gli adulti ed i bambini affetti da leucemia linfatica acuta che raggiungono la remissione dovrebbero essere trattati con l'iniezione di farmaci chemioterapici nello spazio vertebrale e nel liquor che circonda il midollo spinale ed il cervello. In alcuni casi, si associa la radioterapia del cranio. Queste tecniche sono molto efficaci nell'eliminare le cellule leucemiche presenti a livello dei foglietti meningei.

Recidiva

Ricomparsa della malattia dopo la remissione completa ottenuta con il trattamento chemioterapico.

Remissione

Scomparsa della malattia in seguito alla terapia. La remissione viene definita "completa" quando non vi è più evidenza di cellule leucemiche nel midollo. La remissione è "parziale" quando la malattia è ridotta, pur persistendo una quota anche minima di cellule patologiche.

Resistenza al trattamento

Si verifica nella leucemia cosiddetta refrattaria, quando una certa quota di cellule leucemiche diventa insensibile all'effetto dei farmaci, riuscendo a sopravvivere e dividersi nonostante l'esposizione a sostanze chemioterapiche.

Risonanza magnetica nucleare (RMN)

Questa indagine permette di ottenere immagini dettagliate di tutti gli organi. I segnali che vengono generati nei tessuti in risposta ad un campo magnetico vengono convertiti dal computer in immagini specifiche dei vari organi. Questo esame consente quindi di valutare il volume e la struttura dei vari organi (ad esempio il fegato e la milza) o di evidenziare la presenza di masse tumorali. Durante l'esecuzione dell'esame il paziente non è esposto ai raggi-X.

Santuari

Sono distretti corporei nelle quali è difficile ottenere una concentrazione sufficiente di farmaci chemioterapici in grado di distruggere le cellule leucemiche. Nella leucemia linfatica acuta, sono "santuari" il sistema nervoso centrale ed i testicoli.

Sistema linfatico

È costituito dai linfonodi, dalla milza, dal timo, dalle tonsille ed in generale dal tessuto linfatico presente in tutto l'organismo. Questo tessuto è deputato alla produzione dei linfociti e quindi alla difesa dell'organismo dalle infezioni.

Terapia

Il trattamento della leucemia acuta si articola in diverse fasi. Per terapia di induzione si intende quella utilizzata all'esordio della malattia per distruggere le cellule leucemiche presenti nel sangue e nel midollo osseo: vengono utilizzati più farmaci (polichemioterapia) ed ha lo scopo di "indurre" la remissione completa della malattia (vedi remissione). La terapia di consolidamento è un trattamento chemioterapico, generalmente meno intensivo rispetto all'induzione, somministrato al paziente

dopo aver ottenuto la remissione; ha lo scopo di diminuire ulteriormente il numero delle cellule leucemiche residue. Quanto maggiore è la riduzione delle cellule leucemiche dopo la terapia, tanto è più alta la probabilità che le naturali difese dell'organismo eradicino le cellule malate residue, ottenendo quindi una remissione di lunga durata. La terapia di mantenimento è quella che si effettua dopo il consolidamento: è basata sulla somministrazione periodica di farmaci per un lungo periodo di tempo (mesi o anni), generalmente a dosaggi minori.

Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)

È una tecnica che permette di visualizzare tessuti ed organi. I raggi X trasmessi sono convertiti in immagini dettagliate mediante un computer. Le immagini ottenute vengono visualizzate come sezioni del corpo ai vari livelli, dalla testa ai piedi. La TAC del torace o dell'addome permette di identificare un linfonodo ingrossato, oppure evidenziare l'aumento del volume della milza o del fegato o la presenza di masse tumorali. Nei pazienti affetti da leucemie e linfomi la TAC viene eseguita durante e dopo il trattamento per valutare l'efficacia della chemio e radioterapia.

Trapianto di cellule staminali

Questa tecnica ha lo scopo di ricostituire il midollo di pazienti che hanno subito un danno letale; questo si verifica ad esempio quando c'è un'insufficienza primitiva del midollo (aplasia midollare), quando il midollo è infiltrato da cellule tumorali (ad esempio cellule leucemiche) o in soggetti che hanno subito un'esposizione acuta a sostanze chimiche o a radiazioni. I trapianti di cellule staminali vengono in genere eseguiti utilizzando le cellule di un fratello o di una sorella compatibili (vedi tipizzazione HLA). Sono state organizzate banche di donatori volontari in cui è possibile identificare un donatore non-consanguineo HLA-identico.

Le cellule staminali necessarie per un trapianto sono una piccola parte di quelle presenti generalmente nel midollo normale.

Le cellule staminali si trovano non solo nel midollo ma, in piccola quantità, anche nel sangue periferico e nel sangue del

cordone ombelicale. Le cellule staminali midollari vengono aspirate al donatore, in anestesia generale, con siringhe mediante punture multiple delle ossa iliache del bacino. Le cellule staminali possono essere prelevate anche dal sangue periferico mediante procedura aferetica (vedi aferesi), dopo avere sottoposto il donatore ad un breve trattamento con fattori di crescita (vedi citochine), sostanze che stimolano il midollo e favoriscono il passaggio delle cellule staminali dal midollo osseo al sangue periferico. Le cellule staminali del cordone ombelicale vengono raccolte dal sangue della placenta e del cordone ombelicale alla nascita del bambino; vengono quindi considerate un'ulteriore fonte di cellule staminali per i trapianti da donatore non-consanguineo.

Negli ultimi anni il termine "trapianto di cellule staminali" ha sostituito la vecchia dicitura di "trapianto di midollo osseo".

Quando il donatore è un gemello identico (omozigote) il trapianto viene definito "singenico". Tutti gli altri trapianti da donatore vengono genericamente definiti "allogenici". I trapianti che utilizzano un fratello o una sorella vengono definiti trapianti da donatore correlato o consanguineo. I trapianti da donatori volontari HLA compatibili ed iscritti ai registri delle banche di midollo vengono chiamati trapianti MUD ("Matched Unrelated Donor" = "donatore non-consanguineo identico"). Il trapianto da un parente parzialmente identico (generalmente un genitore) viene definito trapianto "aplo-identico".

Il trapianto viene definito "autologo" (vedi autotrapianto di cellule staminali) quando il donatore è il paziente stesso.

Trasfusione piastrinica

Le trasfusioni di piastrine sono indispensabili per il supporto dei pazienti affetti da leucemia acuta. Le piastrine vengono generalmente separate dal sangue di diversi donatori e concentrate in apposite sacche: i preparati vengono quindi comunemente detti "concentrati piastrinici" o "pool piastrinici". Per ottenere un incremento significativo del numero delle piastrine in un paziente è necessario trasfondere un "concentrato" proveniente da almeno sei donatori di sangue. Nei pazienti gravemente piastrinopenici si può ottenere un

incremento nel numero delle piastrine sottoponendo ad una procedura aferetica (vedi aferesi) un singolo donatore. Il vantaggio delle trasfusioni da un unico donatore consiste nel fatto che il paziente non è esposto agli antigeni piastrinici provenienti da numerosi donatori e quindi sviluppa meno facilmente anticorpi anti-piastrine. Le trasfusioni piastriniche possono essere ottenute anche dalla aferesi di un donatore HLA-compatibile: questi concentrati piastrinici sono particolarmente utili nei pazienti politrasfusi che abbiano sviluppato refrattarietà alla trasfusione piastrinica.

Traslocazione

Alterazione cromosomica, presente nelle cellule di alcune leucemie e linfomi, che si verifica quando un frammento di un cromosoma si rompe per attaccarsi su un altro cromosoma. Una traslocazione viene definita “bilanciata” quando entrambi i cromosomi coinvolti si rompono ed i frammenti ottenuti vengono scambiati reciprocamente. Generalmente nel punto di rottura del cromosoma è presente un gene alterato.

Trombocitopenia (piastrinopenia)

Diminuzione, rispetto ai valori normali, del numero delle piastrine nel sangue.

Il presente fascicolo è stato realizzato grazie alla collaborazione di:
Giorgio Lambertenghi Delilieri
Davide Soligo
Fiorenza Barraco
Loretta Pala

Su autorizzazione:

leukemia
society of america
600 Third Avenue N.Y.