

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 38 - Gennaio 1989 - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

www.medicalsystems.it
http://medicalsystems.editoria.com

ISSN 0394 3291

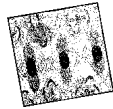
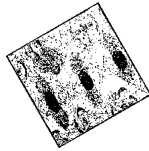
Caleidoscopio

Italiano



Pierfranco Biddau
Giovanni Maria Fiori
Giulio Murgia

Le leucemie acute infantili



38

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1989

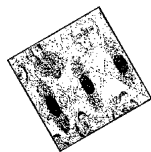
Caleidoscopio

Italiano

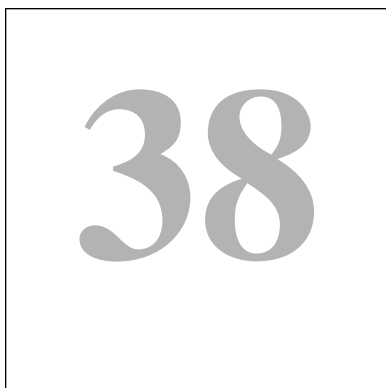
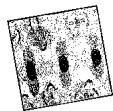


Pierfranco Biddau
Giovanni Maria Fiori
Giulio Murgia

Servizio di Oncoematologia Infantile
Ospedale regionale per le Microcitemie
Via Jenner - 09100 Cagliari



Le leucemie acute infantili



Direttore Responsabile
Sergio Rasso



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1989

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

*A tanti nostri piccoli amici e alla
loro immensa voglia di vivere.*

Caleidoscopio

Italiano

Editoriale

La leucemia colpisce ogni anno, in Italia, circa 2.500 persone. Sebbene questa malattia faccia enorme impressione è errato considerarla una malattia "incurabile": è oggi possibile curarla nel 70% dei casi. Nei bambini la guarigione è assicurata nel maggior numero dei casi ed è spesso completa e definitiva.

I successi riportati oggi sono legati da una parte all'impiego coordinato di numerosi farmaci sia nuovi che già noti ma utilizzando dei dosaggi che si sono dimostrati efficaci, dall'altra a nuovi tipi di trattamento come il trapianto di midollo autologo ed allogenico (circa 500 effettuati in Italia) oppure l'impiego dell'autotrapianto oppure ancora l'uso dell'interferone che pur non essendo un farmaco antitumorale in senso stretto, cioè citotossico o citostatico ma selettivo e specifico contro le cellule neoplastiche, determina in alcuni casi dei risultati sorprendenti.

Per parlare di questo interessante argomento, con riferimento all'età pediatrica, ospitiamo in questo numero il lavoro del Professor Pierfranco Biddau e dei Suoi validissimi collaboratori.

Il Professor Biddau, Associato presso l'Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Cagliari si occupa da molti anni della patologia della coagulazione e di oncologia infantile. E' Direttore del centro regionale per le emofilie e Malattie emorragiche ed inoltre Caposervizio di Oncoematologia infantile presso l'istituto Regionale per le Microcitemie di Cagliari.

Il dottor Giovanni Maria Fiori, specialista in immunoematologia, si occupa di oncoematologia ha lavorato, con il Professor Marcello Siniscalco al mappaggio del cromosoma X e frequentato Scuole di prestigio quali l'istituto Gustave Roussy di Parigi.

Il dottor Giulio Murgia, specialista in Pediatria, lavora anche lui presso il Servizio di Oncoematologia Infantile dell'Ospedale per le Microcitemie di Cagliari e dal 1986 è responsabile per il Centro di Cagliari, del report nazionale A.L.E.O.P. per le Leucemia Acute Linfoblastiche e Mieloidi. Presente attivamente a numerosi Congressi Internazionali ha svolto un periodo di perfezionamento presso il Servizio di Oncologia Pediatrica di Bologna diretta dal Professor Guido Paolucci.

Un ringraziamento infine, a tutti coloro che sinora hanno collaborato con entusiasmo alla collana e che hanno raccolto un ulteriore segno di stima nel

corso della Mostra della Stampa Periodica Italiana tenutasi a Varsavia dal 28 Novembre 1988.

La Mostra è stata organizzata dall'USPI in collaborazione con la RSW e sotto gli auspici del Ministero per gli Affari Esteri e dell'Ambasciata d'Italia a Varsavia e con la collaborazione della Presidenza del Consiglio dei Ministri, del Ministero per i Beni Culturali ed Ambientali, dell'Istituto Poligrafico dello Stato e di altri organismi pubblici.

La Medical Systems, con il Caleidoscopio, ha rappresentato insieme ad altre la stampa specializzata ed ha suscitato interesse e curiosità tra le migliaia di visitatori ben superiore a quella che noi stessi ci saremmo aspettati a dimostrazione dell'importanza, che viene data in questo Paese alla Rivista Italiana e della puntualità con la quale viene seguita la nostra Cultura.

Sergio Rassu

Introduzione

Le leucemie rappresentano una delle cause più frequenti di mortalità in età pediatrica.

Nonostante ciò, spesso il medico o il pediatra di base che viene in contatto con il bambino sottovaluta o interpreta erroneamente sintomi che dovrebbero farlo dubitare, impostando terapie che ritardano o falsano le diagnosi.

Questa monografia vuole essere uno strumento per il Medico o il Pediatra di base per aiutarlo a inquadrare correttamente alcuni sintomi o segni spesso attribuiti ad altra patologia.

Il nostro scopo è anche di coinvolgerlo, sia aggiornandolo nei progressi di tale affezione, sia cercando di gestire assieme tale malattia.

Troppo spesso infatti una volta che è stata posta la diagnosi e iniziata la terapia, il medico di famiglia delega qualsiasi problema agli specialisti del Centro.

In questo modo vengono meno quelle che a nostro avviso sono le due funzioni principali: di screening, in questo caso oncologico, e di trait d'union tra il Centro specialistico e la famiglia.

Ecco perché un'informazione chiara, corretta e, speriamo, non tediosa può contribuire ad una migliore tutela della salute.

Ancora oggi, infatti, per molti la leucemia è sinonimo di malattia mortale, di giudizio inappellabile, non conoscendo i reali progressi compiuti in tali affezioni, che permettono non solo lunghe sopravvivenze ma vere e proprie guarigioni.

Se si pensa che l'utilizzo del primo antineoplastico per la terapia delle leucemie risale al 1948 ad opera di Faber (41), con il quale si osservava una sopravvivenza a li mesi solo del 10% dei pazienti, con l'avvento di protocolli di polichemioterapia, di nuovi farmaci, di una adeguata terapia di supporto e di nuove strategie terapeutiche (vedi trapianto di midollo), si è passati ad una sopravvivenza globale a 5 anni di oltre il 50% (145).

Definizione

Per leucemia o meglio per leucemie si intende un gruppo eterogeneo di affezioni caratterizzate da una proliferazione con arresto maturativo di uno o più doni che più o meno gradualmente sostituisce il normale tessuto ematopoietico, colonizzando anche altri organi e tessuti.

Se il clone prende origine da una cellula linfoide o da una cellula mieloide si distingueranno leucemie linfoblastiche o non linfoblastiche, mieloidi. A seconda che le cellule linfoidi o mieloidi siano incapaci di differenziare e maturare completamente o al contrario vi sia una proliferazione parzialmente incontrollata di tali cellule, si distingueranno leucemie acute e leucemie croniche. Si vedrà più avanti come ciascun tipo di leucemia è suddivisibile in vari sottotipi in rapporto a diverse caratteristiche.

Cenni di epidemiologia

Nei paesi occidentali le leucemie acute rappresentano la principale causa di morte per malattia in età pediatrica (Tab. 1), con una incidenza di 33-48 casi per anno per milione di bambini di età fino ai 15 anni, situandosi al di sopra dei tumori del sistema nervoso centrale (SNC), del tumore di Wilms e dei linfomi (Fig. 1).

La sex-ratio (rapporto maschi/femmine) è in genere superiore a 1.

Circa il 70-80% delle leucemie in età pediatrica sono rappresentate dalle leucemie linfoblastiche acute, il 15% circa dalle leucemie mieloidi acute e il restante dalle leucemie croniche, in particolare mieloidi essendo eccezionali le leucemie linfatiche croniche (Fig. 2). Il picco di maggiore incidenza per le leucemie linfoblastiche acute si situa tra i 5 e i 9 anni, mentre, per le leucemie mieloidi acute, prima dei 5 anni e, in particolare, la varietà monocitica si osserva entro il primo anno (195).

| < 1 anno | 1-4 anni | 5-15 anni |
|--------------------|---------------|-----------|
| 1. Prematurità | Malformazioni | Incidenti |
| 2. Malformazioni | Incidenti | Leucemie |
| 3. Aff. Perinatali | Leucemie | |
| 4. Leucemie | | |

Tabella 1. Cause di morte in età pediatrica.

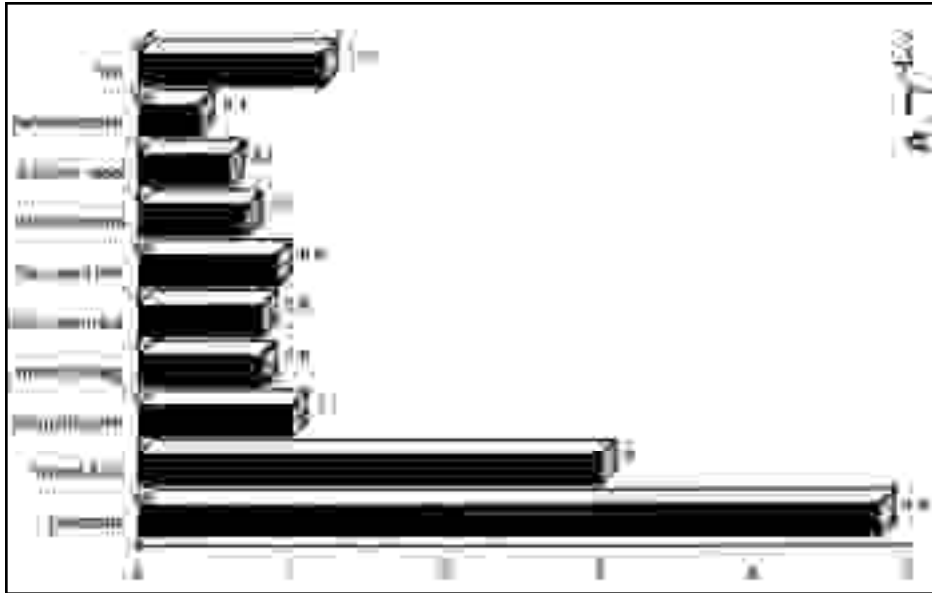


Figura 1. Tassi di incidenza annui per 100.000 bambini residenti per i principali tumori maligni dell'infanzia (109).

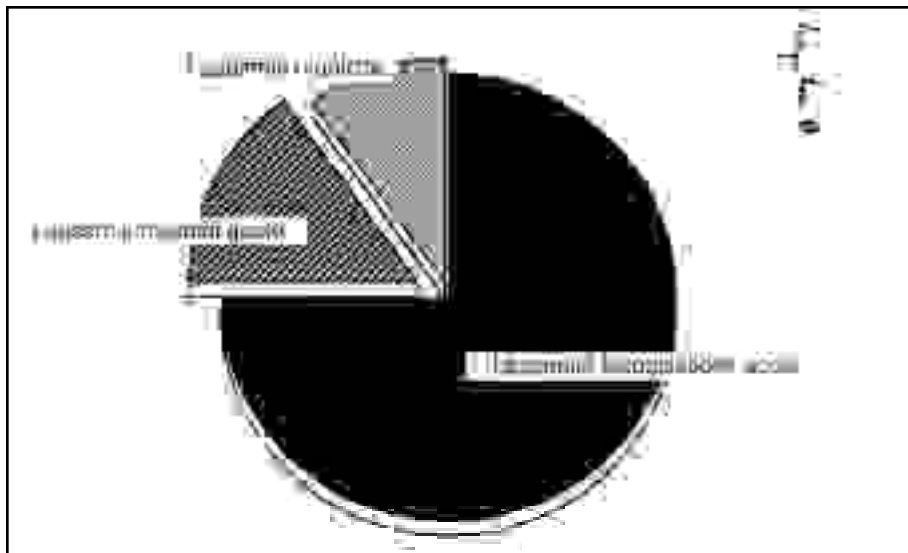


Figura 2 . Incidenza delle varie forme di leucemia in età pediatrica.

Cenni di eziologia

Benché nella maggioranza dei casi non si riesca a trovare alcuna causa, è necessario segnalare dei fattori predisponenti e possibili fattori leucemogeni.

Fattori Predisponenti

Tra le anomalie cromosomiche si segnala la Sindrome di Down in cui il rischio di ammalare di leucemia è moltiplicato per 20 rispetto alla popolazione generale (93).

Altre affezioni congenite con anomalie cromosomiche sono legate ad una più grande frequenza di leucemie acute mieloidi: atassia-teleangectasia, sindrome di Bloom (168) Anemia di Fanconi, Sindrome di Kostman e le sindromi da Immunodeficienza (172).

Fattori Leucemogeni

Virus: Parallelamente alla messa in evidenza di virus nelle leucemie animali, la dimostrazione epidemiologica per la ricerca di focolai di leucemie umane è tuttora contraddittoria. Nell'uomo il virus di Epstein-Barr (EBV) gioca un ruolo eziologico per il linfoma africano di Burkitt (105), ed è stato ritrovato nelle rare forme di leucemie tipo Burkitt (195).

Gli studi su un possibile legame tra determinate infezioni virali contratte in utero e leucemie dell'infanzia sono ancora estremamente incerti (70).

In una forma particolare di leucemia a cellule I dell'adulto, che si ritrova in alcune zone del Giappone, dei Caraibi e in alcune zone dell'Africa, è stato trovato un virus denominato HTLV-1 che sembra essere responsabile di tale forma leucemica (48). Numerosi altri studi sono ancora in corso e, talvolta, si hanno segnalazioni su alcuni virus che potrebbero essere implicati nel meccanismo di leucemogenesi; tuttavia non sembra assurdo ipotizzare che il ruolo dei virus potrebbe non rivestire un'importanza primaria, se non quali "promoters", tra tanti altri, di un meccanismo patogenetico unico (cfr. paragrafo sugli oncogeni).

Radiazioni ionizzanti: gli effetti della bomba atomica di Hiroshima sono una prova dell'effetto leucemogeno delle radiazioni già segnalato nei radiologi prima dell'avvento di sistemi di protezione (174).

Tossici. è classico segnalare il benzene (101) e insistere, attualmente, sulle chemioterapie antineoplastiche le più leucemogene: agenti alchilanti ad esempio (71). Con il notevole sviluppo industriale, la sintesi e la commercializzazione di centinaia, migliaia di nuove molecole per i più svariati scopi,

rappresenta una ulteriore fonte di inquinamento e spesso si ripercuote negativamente sulla salute dell'uomo. Per diverse sostanze come ad esempio solventi chimici, petroli ed insetticidi si è potuto ormai appurare una loro azione a livello cromosomico. Risulta che l'83% dei pazienti leucemici esposti a tali sostanze presentano alterazioni cromosomiche (99).

Oncogeni e Leucemie

Gli oncogeni, o meglio i protooncogeni, sono dei geni finora ritrovati in tutti i vertebrati, che normalmente svolgono un ruolo estremamente importante nei processi di proliferazione/differenziazione cellulare (195), codificando per numerose proteine, come i fattori di crescita, proteine nucleari ed altre (18). Attualmente oltre venti oncogeni cellulari sono stati donati e mappati su cromosomi umani (18). Naturalmente la domanda che ci si pone è se e come questi geni possono essere implicati nella leucemogenesi.

L'analisi dei disordini linfoproliferativi ha permesso di dimostrare che, nelle traslocazioni associate a tali disordini, si ha un coinvolgimento di queste sequenze di DNA (143).

Come accenneremo nel paragrafo sulla Biologia Molecolare, durante l'ontogenesi del B linfocita (così come del T linfocita) si osservano una serie di riarrangiamenti, attraverso dei processi di taglio e ricombinazione operati da diversi enzimi. E' possibile, quindi, che durante tali eventi, si compiano degli errori che se nella stragrande maggioranza dei casi non comportano conseguenze, in talune situazioni alterino profondamente l'omeostasi, inducendo una "crescita neoplastica" (80). Nella traslocazione (9, 22) tipica della leucemia mieloide cronica, si osserva una rottura di parte del cromosoma 9 interessante l'oncogene c-abl ed una rottura del cromosoma 22 interessante una regione chiamata "breakpoint cluster region" (59).

Il congiungimento di una parte del gene c-abl, a livello della regione bcr, determina un nuovo assetto genico con la formazione di un RNA chimerico che dà luogo ad una nuova proteina con elevata attività tirosinchinasica (12).

Altrettanto la traslocazione (8, 21), osservata in certe leucemie acute mieloblastiche, interessa la regione del cromosoma 8 dove il gene c-mos è stato localizzato. Questi non sono che alcuni esempi dei dati che ormai si vanno accumulando; tuttavia, tornando alla domanda che ci siamo posti all'inizio, su come questi oncogeni siano implicati nella leucemogenesi, si possono solo azzardare delle risposte. Innanzitutto l'attivazione di tali proto-oncogeni potrebbe essere dovuta a diversi fattori: virali, chimici (ad es. mutageni come l'N-metil-N-nitrosurea) ed altri. Tali agenti, alterando la normale struttura e funzione di queste specifiche sequenze di DNA, potrebbero, o aumentare la quantità di proteina prodotta, o codificare per proteine anomale.

La strada per la comprensione dei meccanismi della leucemogenesi umana è ancora all'inizio, ma non è un'utopia pensare che nel volgere di pochi

anni si possa arrivare alla spiegazione della “malattia del secolo” e lo studio degli oncogeni ha aperto un affascinante viaggio in questo faticoso tragitto.

Dal pediatra di base allo specialista

Come si può vedere dalla Fig. 3. la maggior parte dei segni o sintomi iniziali delle leucemie sono spesso aspecifici, potendosi ritrovare in numerose affezioni.

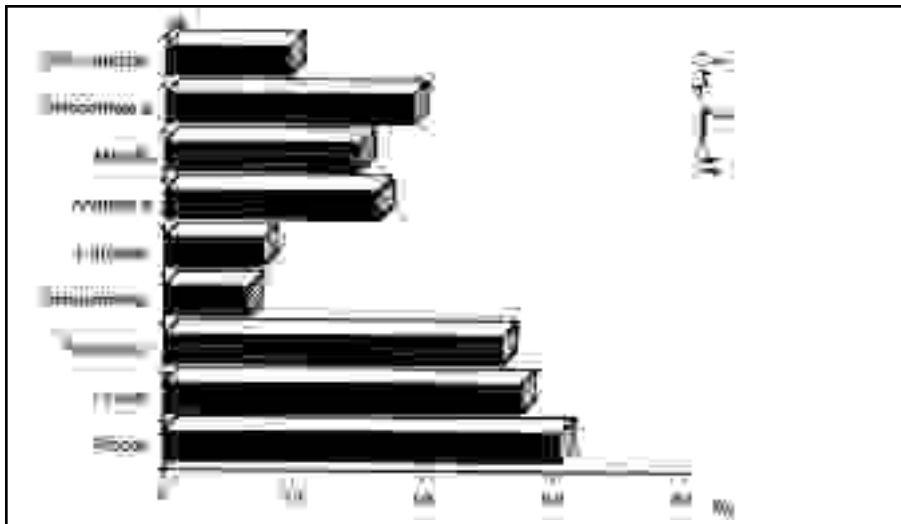


Figura 3 . Incidenza percentuale dei segni e dei sintomi iniziali nelle leucemie pediatriche (157).

Spesso si tratta di pallore, astenia, anoressia, dolori ossei o osteoarticolari, con zoppia, modesta ecchimosi. Il dolore osseo è uno dei sintomi iniziali più suggestivi di leucemia acuta mentre più rari sono i dolori articolari migranti, con o senza tumefazione articolare (talvolta scambiati per artrite reumatoide) *.

Solo raramente i sintomi iniziali possono essere “eclatanti” tali da determinare un’ospedalizzazione immediata (ad es. imponenti emorragie da Coagulazione Intravascolare Disseminata — CID — come si può osservare nella leucemia a promielociti M3). Proprio l’assoluta aspecificità di tali sintomi e

*Spesso all’esame radiologico de/lo scheletro è possibile mettere in evidenza alcune alterazioni:

- 1) bande orizzontali di decalcificazione in zona iuxta metafisaria delle ossa lunghe;
- 2) osteoporosi e/o lesioni osteolitiche;
- 3) reazioni periostali

segni può ingenerare nel pediatra o nel medico di base delle diagnosi errate (Tab. 2). Così ad es. le ecchimosi, soprattutto se modeste, possono essere interpretate come conseguenza di traumi, i dolori articolari come dolori di crescita o come reumatismo articolare acuto, faringiti ricorrenti come un'aspecifico deficit immunitario non meglio precisato, una linfadenomegalia come

| Segni e sintomi d'esordio | Cause di ritardo |
|---------------------------|---|
| Febbre | 1. Errore di diagnosi - Sottovalutazione del quadro clinico - Reumatismo articolare acuto - Artrite reumatoide |
| Pallore | |
| Emorragia | |
| Anoressia-Dimagrimento | 2. Non esecuzione del puntato midollare |
| Dolori ossei e articolari | |
| Dolori addominali | |
| Linfadenomegalia | 3. Terapia cortisonica |
| Epatosplenomegalia | |
| Infezioni | |

Tabella 2 . Cause di ritardo di diagnosi in pazienti con LLA infantile (22).

“linfatismo”. Ed è proprio di fronte a tale quadro che il pediatra deve stare più in allarme.

Sarà quindi d'obbligo (tab. 3) una corretta anamnesi, cercando di datare la comparsa di segni e sintomi, la presenza di infezioni ricorrenti o recidivanti, lente a guarire, l'eventuale assunzione di farmaci (che possono determinare agranulocitosi e/o piastrinopenia). Si dovrà procedere ad un accurato esame fisico del paziente. La visita dovrà essere effettuata con il bambino completamente nudo. Si dovranno valutare la presenza di eventuali petecchie e/o ecchimosi, soprattutto nelle zone di maggior attrito, la presenza di lesioni cutanee spesso violacee, diffuse e a placche (189), di una ipertrofia gengivale, dovuta ad infiltrazione blastica. Palpatoriamente sarà importante evidenziare un aumento di volume del fegato, della milza o la presenza di una linfadenomegalia. Successivamente si dovranno richiedere alcuni semplici esami, il tutto senza creare dei falsi allarmismi.

Si richiederanno inoltre, un esame emocromocitometrico con formula, una conta piastrinica, PT, PTT, LDH e uricemia.

Se in una certa percentuale di casi si potranno mettere in evidenza alterazioni dei parametri ematologici (calo dell'emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine, aumento del numero dei globuli bianchi, aumento dell'LDH, espressione della proliferazione leucemica, aumento dell'uricemia) altre volte tali valori possono, almeno inizialmente, essere nei limiti e i blasti nel periferico possono essere talmente rari da non essere individuati, o essere difficilmente distinguibili, da un linfocita, come nella variante Li della leucemia linfoblastica acuta (LLA). In tali casi il medico, soprattutto se

| |
|---|
| <p><i>Segni e sintomi d'esordio</i> Ricordare che i sintomi d'esordio di una leucemia spesso non sono caratteristici.</p> |
| <p><i>Eeguire una visita accurata</i> Ricerca di stazioni linfonodali aumentate di volume, di una epatosplenomegalia, presenza di petecchie, ecchimosi, infiltrati cutanei, ecc.</p> |
| <p><i>Richiedere alcuni semplici esami orientativi</i> <i>Emocromo con formula, piastrine, PT, PTT, LDH, Uricemia</i> <i>Se gli esami apparissero normali, ripeterli a distanza di 15 giorni.</i></p> <p><i>Se gli esami non fossero indicativi, ma la storia clinica desse adito a dubbi, inviare presso un Centro specialistico.</i></p> <p><i>Non prescrivere assolutamente farmaci (in particolare cortisonici) che potrebbero falsare e ritardare la diagnosi.</i></p> |

Tabella 3. Approccio clinico al paziente.

vi è una storia clinica dubbia, ha il dovere di astenersi dalla prescrizione di farmaci, soprattutto cortisonici, che potrebbero falsare o alterare il quadro e ripetere a distanza di 10-15 giorni gli esami. Se di leucemia dovesse trattarsi è chiaro che le alterazioni ematologiche si renderanno evidenti.

A questo punto il paziente dovrà essere inviato al più presto ad un Centro specialistico. In tale sede una volta ripetuti gli esami e confermato il sospetto di leucemia, si procederà alla conferma diagnostica praticando un aspirato midollare ed una biopsia ossea.

E' bene ricordare che nel 5-10% dei casi, l'aspirato midollare è senza esito, soprattutto nei casi in cui coesista una fibrosi midollare. In tal caso si dovrà ricorrere alla biopsia ossea. L'aspirato midollare può essere eseguito in diverse sedi con opportuno ago: in genere si pratica a livello delle creste iliache anteriori o posteriori, mentre nei bambini molto piccoli si pratica a livello della tibia. Il sangue midollare così ottenuto viene utilizzato sia per uno studio morfologico sia per uno studio immunologico e, soprattutto negli ultimi anni, per lo studio del cariotipo e per studi di biologia molecolare.

Sarà importante eseguire anche la rachicentesi, un RX torace e un RX addome. La rachicentesi è fondamentale per la valutazione di un eventuale interessamento del SNC che, raro all'esordio, rappresenta tuttavia una delle complicanze più precoci, costituendo un indice prognostico sfavorevole (96). L'RX torace potrà documentare un interessamento mediastinico suggestivo per una leucemia a cellula T (52). L'addome in bianco sarà un utile ausilio nella valutazione delle dimensioni delle ombre renali di un loro eventuale interessamento. Infine si sta sempre più affermando la pratica dell'esecuzione di una TAC cerebrale soprattutto quale dato di base per una valutazione a lungo termine dei danni a carico del SNC, conseguenza della radio e della chemioterapia.

In tabella 4 è riportato l'iter diagnostico da seguire per una corretta diagnosi delle leucemie.

| | |
|---|--|
| Diagnosi clinica | accurata anamnesi esame clinico esami laboratoristici e strumentali |
| Diagnosi morfologica | allestimento di vetrini di sangue periferico, midollare e colorazione con metodo di May Grunwald Giemsa e colorazione speciali |
| Diagnosi immunologica Studio del cariotipo Studi di biologia molecolare | |

Tabella 4. Iter diagnostico.

Classificazione delle leucemie

Il primo passo per la diagnosi e la classificazione delle leucemie è l'osservazione del preparato colorato con il metodo di May-Grunwald Giemsa, utilizzando i criteri proposti dal gruppo Franco Americano Britannico-FAB (13, 14, 78). Si distinguono due grandi gruppi di leucemia acuta: le leucemie linfoblastiche acute (LLA) e le leucemie mieloidi acute (LMA). All'inizio questa classificazione è stata puramente morfologica, successivamente si è affinata con l'apporto della citochimica (sia in microscopia ottica che elettronica, di marcatori immunologici, degli studi di citogenetica, di biologia molecolare).

Le Leucemie Linfoblastiche (LLA)

Nell'ambito delle LLA si distinguono tre sottotipi in rapporto alla grandezza cellulare, al rapporto Nucleo/Citoplasma, alle caratteristiche della cromatina, alla presenza o meno di nucleoli, alla basofilia citoplasmatica, e di vacuolizzazioni citoplasmatiche.

L1: la popolazione blastica è assai omogenea con elementi di piccole dimensioni (fino a 2 volte il diametro di un piccolo linfocito), rapporto nu-

cleo/citoplasma elevato, con nucleo regolare, talvolta intaccato, nucleolo piccolo o poco visibile, sottile alone citoplasmatico, di basofilia variabile. Rappresenta il citotipo più frequente in età pediatrica (circa 75%).

L2: la maggioranza degli elementi è di dimensioni maggiori (più del doppio del diametro di un piccolo linfocita) con una eterogeneità abituale nelle dimensioni delle cellule. Il rapporto Nucleo/Citoplasma è più basso, il nucleo è irregolare con intaccature e ripiegamenti, i nucleoli sono evidenti, il citoplasma è più abbondante più o meno basofilo. E' l'aspetto più comune delle LLA dell'adulto,

L3: le cellule sono grandi e regolari. Il citoplasma è ben visibile, molto basofilo, spesso vacuolizzato. Il nucleo presenta delle zone di addensamento cromatinico e i nucleoli risultano ben visibili. Il tipo L3 presenza i marcatori immunologici della linea B. Costituisce circa il 5% delle LLA.

Il migliore criterio diagnostico oltre che dall'osservazione del preparato con il May-Grunwald Giemsa è rappresentato dalla citochimica: in particolare dalle negatività delle reazioni alle mieloperossidasi o del Sudan Nero.

Tenuto conto delle possibilità di cellule mieloidi residue, la diagnosi di L2 è possibile se la percentuale di blasti perossidasi positiva è inferiore al 3%.

Leucemie Mieloidi Acute (LMA)

Risultano più rare in età pediatrica, essendo la grande maggioranza rappresentata dalle LLA. Si distinguono sei grandi categorie (14) a cui se ne aggiungono altre due di più recente sistematizzazione MO e M7 o megacarioblastica (72).

M1 — I blasti sono agranulati o con qualche granulo o qualche corpo di Auer.

Più del 3% dei blasti devono essere positivi alle mieloperossidasi o al Sudan Nero, Non si osservano elementi di maturazione.

M2 — In questo citotipo oltre il mieloblasto e il promielocito si osservano elementi maturativi rappresentati dal mielocito, metamielocito e granulocito maturo con delle alterazioni maturative.

Le cellule presentano delle granulazioni e si ritrovano più facilmente corpi di Auer, La citochimica risulta positiva per le mieloperossidasi Spesso la varietà M2 si associa alla traslocazione t (8, 21).

M3 — Si tratta di una varietà che spesso si evidenzia in maniera drammatica con gravissima emorragia dovuta ad una coagulazione

disseminata intravascolare. Gli elementi blastici risultano costituiti da promielociti anomali ipergranulosi con corpi di Auer affastellati.

Esiste una variante ipo o agranulare con elementi di aspetto pseudomonoblastico. Il citotipo M3 è spesso caratterizzato dalla presenza della traslocazione.

M4 — Rassomiglia all'M2, differenziandosi per il fatto che la percentuale di promonociti e monociti è uguale o superiore al 20% sia nel midollo che nel sangue periferico. E' comunque l'aspetto del periferico che permette la diagnosi differenziale tra M2 ed M4. I monociti, nel periferico, risultano uguali o superiori al 20% o a $5 \times 10^9/l$. Dal punto di vista citochimico i blasti risultano positivi sia alle mieloperossidasi che alle butirrate esterasi, specifiche per la linea monocitaria,

M5 — I blasti risultano essere costituiti da monoblasti, promonociti e monociti atipici. In rapporto al diverso grado di maturazione si distingue una varietà poco differenziata ed una varietà differenziata. E' interessante notare che in questa varietà spesso si osserva un quadro di ipertrofia gengivale. La citochimica risulta positiva per le butirrate esterasi.

M6 o eritroleucemia

A livello midollare più del 50% delle cellule nucleate è rappresentato da eritroblasti con anomalie morfologiche di grado diverso (multinuclearità megaloblastosi). A livello periferico si osserva dismorfia eritrocitaria, talvolta pseudotalassemica, con frequente entroblastemia. La percentuale dei blasti, escludendo gli eritroblasti, deve essere uguale o superiore al 30% per poter far diagnosi di M6.

Una variante di più raro riscontro è rappresentata dalla M7 o megacarioblastica per la cui identificazione si deve ricorrere o alla microscopia elettronica (perossidasi piastrinica in microscopia elettronica) o all'utilizzo di specifici anticorpi monoclonali.

Cariotipo

Lo studio del cariotipo non rappresenta solo un importante contributo per la comprensione delle leucemie ma è altresì un elemento prognostico ed un marcatore per seguire l'evoluzione della affezione (20). È noto ad es. che la presenza o la comparsa di anomalie cromosomiche aggiuntive, assume un significato prognostico sfavorevole e in taluni casi precede appunto la ricaduta midollare. Ecco perché lo studio del cariotipo dovrebbe essere fatto sistematicamente e periodicamente.

Diagnosi immunologica

Dal 1975, anno in cui Kohler e Millstain misero a punto la metodica per la produzione di anticorpi monoclonali (MoAb), numerosissimi sono stati i MoAb resisi disponibili per lo studio della cellula blastica. Tale metodologia ha permesso di riconoscere con assoluta precisione strutture presenti su differenti tipi cellulari nelle varie fasi di maturazione, con la possibilità di valutare il momento in cui la cellula va incontro all'evento leucemogeno. Ciò ha consentito non solo di comprendere alcune varianti di leucemia-Prima definite indifferenziate — ma anche di dare un importante contributo a livello prognostico.

LLA

Le leucemie linfoblastiche acute (LLA) dal punto di vista immunologico possono essere suddivise in LLA non T e LLA T.

Le forme non T comprendono le forme note da tempo come non T-non B, Calla+, PreB o Null, e quelle B, suddivisione ancora oggi accettata a livello internazionale. Esse, sulla base di studi più recenti, sono state distinte in 5 sottogruppi (103):

gruppo I (stadio altamente indifferenziato)

Ia +, B4-, CALLA-, B1-, BA1 ± BA2 ± cμ-, TdT -

gruppo II

Ia CALLA-, B1-, BA1±, BA2+, cμ-, TdT+

gruppo III

Ia+, B4+, CALLA+, B1-, BA1±, BA2+, cμ-, TdT +

gruppo IV

Ia+, B4+, CALLA+, B1+, BA1±, BA2+, cμ-, TdT +

gruppo V

Ia+, B4+, CALLA+, B1+, BA1+, BA2±, cμ-, TdT +

Per quanto riguarda le LLA I, esse comprendono le forme T e pre-T; attualmente è possibile distinguere tre fenotipi;

gruppo I

T9+ e/oT10+, T6-, T4-, T8-, T3-, Leu 1 +, E ±, TdT +

gruppo II

T9± e/oT10+, T6+, T4+, T8+, T3-, Leu 1 +, E +, TdT +

gruppo III

T9± e/o, o T10±, T6-, T4+, o T8+, T3+, o Leu 1 +, E +, TdT -

Per concludere possiamo dire che le LLA non T comprendono circa il 75-80% delle LLA infantili e tra queste le forme CALLA +* hanno una prognosi più favorevole sia rispetto alle T e soprattutto alle B vere.

LMA

Anche per le forme mieloidi l'utilizzo degli anticorpi monoclonali si sta rilevando estremamente utile, seppure ancora in minor misura per una classificazione immunologica delle LAM.

Secondo Griffin (54) le LAM possono essere suddivise in 4 gruppi:

gruppo I

Dr +, MY7 +

gruppo II

MY7+, DR+, MO1 +, MY8 +

gruppo III

MY7+, MO1 +, MY8+, DR -

gruppo IV

MY4 +, MY7 +, MY8 +, DR +

La migliore conoscenza degli antigeni di differenziazione mieloide e l'utilizzazione degli MoAb in associazione ai metodi di classici di citologia e citochimica sta permettendo di affinare la diagnostica della LAM, la prognosi e probabilmente affinerà le strategie terapeutiche.

*Per CALLA si intende un antigene linfoide "tumore associato" presente nelle <etiule neoplastiche del 70% dei pazienti con LLA. Va sottolineato che tale antigene è presente anche nel tessuto epatico fetale nonché sui linfoblasti normali, in percentuale comunque inferiore all'1%.

La biologia molecolare e le leucemie

Attraverso una sempre maggiore conoscenza del DNA e la messa a punto di sofisticate tecniche di biologia molecolare come la tecnica di Southern* (151), si è potuto compiere un enorme passo in avanti nella comprensione delle leucemie, dei linfomi e di numerose altre affezioni.

Pur senza dilungarsi eccessivamente, crediamo sia opportuno fare il punto sui principali risultati ottenuti.

Nell'ontogenesi del B linfocita si verificano degli importanti cambiamenti che determinano un nuovo riarrangiamento dei geni che codificano per le catene pesanti prima e leggere successivamente, delle immunoglobuline, come è stato brillantemente dimostrato dagli esperimenti di Tonegawa (171). Un fenomeno analogo si verifica a carico dei geni che codificano per il T cell receptor (150). L'analisi, quindi, della configurazione genica (ricordiamo che esiste una gerarchia di coinvolgimento genico) ha permesso la comprensione di forme leucemiche altrimenti inclassificate. A titolo di esempio si è potuto osservare che la quasi totalità delle LLA common e casi definiti "null" (Tdt+, Dr-) presentano un riarrangiamento dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline. E ancora casi di leucemie definite bifenotipiche, con una popolazione di blasti che esprimeva marcatori per metà linfoidi e per metà mieloidi, si è dimostrata l'esistenza di un singolo clone con capacità di esprimere marcatori sia linfoidi che mieloidi (126).

I risultati ottenuti con le tecniche di biologia molecolare sono ormai numerosissimi in letteratura e la loro elencazione ci porterebbe lontano, ma è possibile condensarli nei punti seguenti (33, 171, 191):

- caratterizzazione della natura mono o policlonale di una popolazione linfocitaria;
- determinare l'eventuale origine linfocitaria B o T di leucemie e linfomi;
- poter diagnosticare precocemente una ricaduta (Fig. 4);
- studio della malattia residua (vedi nota);
- valutazione della risposta alla terapia.

Il DNA è un lungo filamento formato da una doppia elica. Tale molecola può essere tagliata utilizzando degli enzimi di restrizione, che altro non sono che delle endonucleasi batteriche, i quali tagliano in corrispondenza di specifiche sequenze nucleotidiche.

Così l'enzima EcoRI taglia in corrispondenza della sequenza GAATTC.

Il DNA che si vuole studiare viene sottoposto all'azione di tali enzimi di restrizione che taglieranno il DNA in diversi frammenti; uno di questi frammenti conterrà il gene che si vuole studiare.

*Tecnica del Southern blotting

I frammenti così ottenuti vengono separati in base alla loro grandezza, attraverso un'elettroforesi su gel d'agarosio. Si effettua quindi una denaturazione alcalina per separare i frammenti in singoli filamenti.

A questo punto si opera il trasferimento dei frammenti su un filtro di nitrocellulosa (blotting). Il passo successivo è quello di ibridare i frammenti (per il fenomeno della complementarità delle basi) con una sonda o probe radioattiva, e fare una autoradiografia che evidenzierà il filamento che ha ibridato, che conterrà il gene in esame e permetterà di calcolarne la grandezza. La sonda o probe radioattiva, che si utilizza, può essere ottenuta a partire, ad esempio, da un RNA messaggero, tramite una transcriptasi inversa e resa radioattiva con ^{32}P , oppure attraverso oligonucleotidi sintetici.

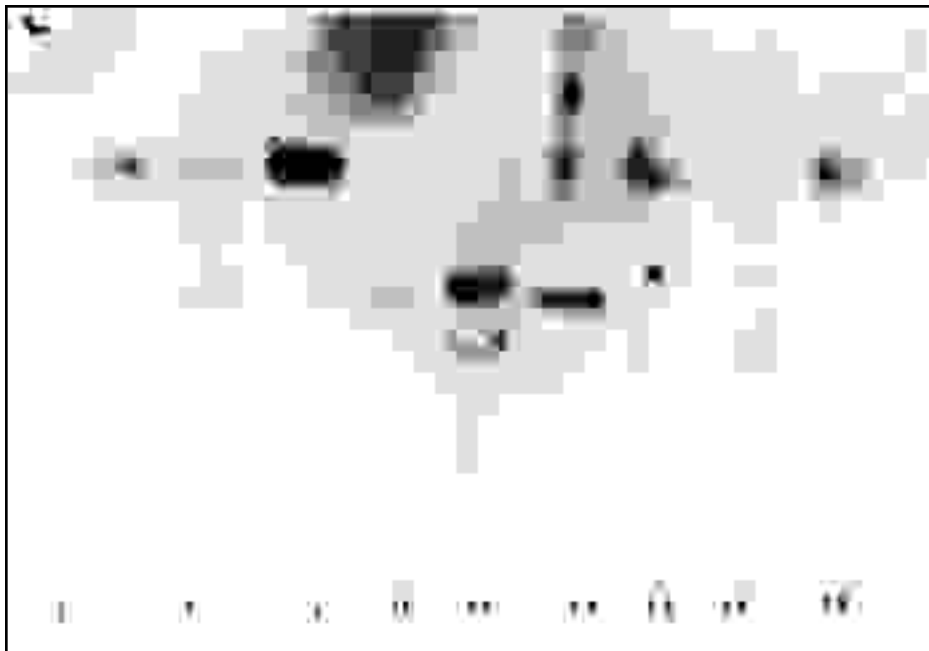


Figura 4. Autoradiografia riferita ad una recidiva di LLA Post Trapianto.
1) donatore 2) paziente 3) controllo normale
in 1, 2, 3 il DNA è stato sottoposto a digestione enzimatica con EcoRI, in 1a, 2a, 3a con Hind III e in 1b, 2b e 3b con BamHI. La probe utilizzata JH.
E' interessante notare che in 2a e 2b si osserva una banda di ricombinazione che dimostra la persistenza di un clone leucemico non ancora svelabile con la citomorfologia classica [cfr. nota sulla Malattia Residua (MR) pag. 23].

(per gentile concessione della Prof. M.A. Melis e del Prof. A. Cao, direttore dell'Istituto di Clinica e Biologia dell'Età Evolutiva, Cagliari).

Fattori prognostici

Fattori prognostici nelle Leucemie Acute Linfoblastiche (94, 149)

Età: Nell'ambito delle LAL pediatriche i bambini di età compresa tra i 2 e i 6 anni hanno una prognosi migliore sia rispetto a quelli di età inferiore ai 2 anni che a quelli di età superiore agli anni 11 (49).

Sesso: La prognosi è più sfavorevole per i soggetti di sesso maschile, in ragione probabilmente delle ricadute testicolari (11, 146).

Razza: I soggetti di razza negra hanno una prognosi più sfavorevole (186).

Fattori prognostici peggiorativi sono rappresentati dall'interessamento precoce del SNC alla diagnosi (96) dalla presenza di massa mediastinica (soprattutto associata alle forme di T LLA (52) e da una conta alla diagnosi di globuli bianchi elevata (56).

Fattori legati al tipo cellulare FAB, al tipo immunologico dei blasti e al cariotipo (51, 95, 170). Le forme L3 hanno una prognosi estremamente sfavorevole e il tipo L2 avrebbe una prognosi peggiore rispetto al tipo L1.

Riguardo al fenotipo le forme CALLA presentano una prognosi migliore rispetto alle T e soprattutto alle B.

Inoltre le forme con cariotipo iperdiploide hanno una prognosi più favorevole, al contrario delle forme con traslocazioni (8, 14 e cromosoma Ph 1 ecc.) (20).

Fattori prognostici nelle leucemie acute non linfoidi

Non sono stati ancora ben standardizzati, in ragione anche di una loro evoluzione più rapida.

In generale si può dire che anche in queste forme riveste importanza la massa tumorale (conta iniziale dei globuli bianchi alla diagnosi, l'epatosplenomegalia ecc.). Nell'ambito della classificazione FAB, ad es. la forma M3 presenta una prognosi relativamente migliore rispetto soprattutto alla M5, al contrario la presenza di anomalie del cariotipo rappresenta un elemento prognostico sfavorevole (147).

* * * * *

Vi è da dire infine che l'adozione di protocolli chemioterapici più intensi,

come quelli proposti dal gruppo tedesco HFM hanno modificato notevolmente il valore di molti elementi prognostici su citati (134). Tale gruppo considera solo come fattori prognostici, nella valutazione dell'indice di rischio, 3 parametri (per le forme non B): numero di biasti nel periferico, dimensioni della milza e del fegato (23).

Per quanto riguarda i criteri prognostici utilizzati dall'Associazione Italiana di Oncoematologia Pediatrica (AIEOP) si rimanda a fine volume, In tabella 5 si può osservare la diagnostica differenziale delle leucemie acute in età pediatrica.

| | |
|---|---|
| Mononucleosi infettiva | Eteroità dello striscio |
| Reumatismo articolare acuto | Valutazione dei criteri di Jones |
| Artrite reumatoide | Neutrofilia |
| Les | Sarà dirimente l'ispirato midollare |
| Brucellosi | |
| Neuroblastoma (con invasione midollare) | Dosaggio catecolamine Studio dell'ispirato midollare con monoclonali |
| Porpora trombocitopenica idiopatica | |
| Anemia emolitica autoimmune | sarà dirimente l'ispirato e/o la biopsia midollare |
| Neutropenia idiopatica | |
| Linfocitosi infettiva | |
| Aplasia midollare | |
| Linfoma NH Leucemizzato | |

Tabella 5. Diagnostica differenziale delle Leucemie Acute in età pediatrica.

Principi di terapia

L'identificazione di fattori prognostici alla diagnosi ha permesso di stratificare i pazienti secondo fasce di rischio con un diverso trattamento più o meno aggressivo, secondo il principio della maggiore efficacia con il minimo danno.

La terapia delle leucemie acute linfoblastiche*, si articola attraverso quattro fasi:

Induzione della remissione, profilassi del SNC, reinduzione rinforzata e mantenimento.

— L'induzione della remissione**, rappresenta il momento più importante dell'iter terapeutico, in quanto è soprattutto durante questa fase che si cerca di ridurre drasticamente la massa tumorale, eliminando il maggior numero possibile di blasti.

Si utilizzano (vedi schemi a fine volume) in genere, quattro farmaci:

Vineristina (VCR), Prednisone (PDN), L-Asparaginasi (L-ASP) e Daunomicina (DNM).

A questa fase fa seguito la fase di reinduzione rinforzata che ha lo scopo di eliminare cellule leucemiche residue proliferanti, o utilizzando gli stessi farmaci usati nell'induzione o altri (ad es. ciclofosfamide, VM 26 ecc.).

Per la profilassi del SNC, che ha lo scopo di eradicare a livello delle meningi i microfoci leucemici eventualmente presenti, si utilizzano farmaci come il Methotrexate (MTX) e la Citosina Arabinoside (ARA-C) introdotti in loco, mediante rachicentesi e la radio-profilassi cranica. In alcuni protocolli gli stessi farmaci che normalmente vengono introdotti in loco vengono utilizzati per via generale ad alti dosaggi, tali da superare la barriera emato-encefalica.

A queste fasi segue quella di mantenimento, che ha lo scopo di mantenere i risultati prima ottenuti. Infatti se non si procedesse a tale fase, la durata media della remissione non supererebbe che pochi mesi (76).

In questo momento terapeutico si utilizzano in genere la 6-mercap-

*I protocolli italiani AIEOP considerano per le LAL tre fasce di rischio: basso rischio (prot. 8701), medio rischio (prot. 8702), e alto rischio (prot. 8703). I criteri di eleggibilità per ciascun protocollo sono riportati a fine volume.

**Per remissione s'intende la scomparsa di cellule blastiche dal sangue periferico e la presenza di elementi immaturi nel midollo osseo in percentuale non superiore al 5%, in un soggetto con obiettività clinica negativa.

***Ci sembra interessante segnalare il concetto di malattia residua (MR).

Per MR si intende la popolazione di cellule tumorali che persistono nel midollo dopo la chemioterapia, non svelabili con la citomorfologia classica 61.

Il poter scoprire quene cellule residue e poterle monitorare rappresenterebbe un passo enorme sta per cogliere anticipatamente una ricaduta midollare sia per affermare realmente la guarigione.

In realtà, ancor oggi, il concetto di guarigione è basato su criteri temporali: più lungo è il tempo della remissione, più alta è la probabilità non la certezza della guarigione.

Attualmente per monitorare lo malattia residua si stanno utilizzando diversi approcci: immonoistochimica, immutologia combinata con la citometria a flusso, colture cellulari, biologia molecolare. La strada è quella di avere, in un futuro molto prossimo, una tecnica facile, rapida e affidabile per lo studio della MR.

topurina (6 MP) e il MTX intervallati da cicli mensili di vineristina e prednisone. La durata di tale ciclo è di circa due anni***.

Con l'utilizzo di tali schemi polichemioterapici si può affermare che (195):

- le leucemie acute linfoblastiche a prognosi intermedia hanno una speranza di guarigione del 60% e oltre;
- le leucemie acute linfoblastiche ad alto rischio hanno una speranza di guarigione del 30-40%.

Un discorso a parte merita il trattamento delle leucemie acute mieloidi.

L'indirizzo attuale è caratterizzato dall'abbandono della terapia di mantenimento moderata e prolungata, sostituita da una fase di consolidamento intensivo, concentrata nel tempo. La filosofia dei protocolli attuali si fonda sull'idea che la guarigione "si gioca" nei mesi che seguono la remissione, al prezzo di un trattamento molto aggressivo.

In genere il trattamento si articola attraverso una fase di induzione che prevede l'utilizzo di farmaci come la DNM e l'ARA-C della durata di circa 7-8 giorni seguita da un consolidamento con gli stessi farmaci per circa 3-4 mesi.

In genere i nuovi protocolli prevedono, se il paziente raggiunge la remissione completa, l'allograppo se il paziente ha un donatore compatibile; in caso contrario si ricorre alla randomizzazione tra autotrapianto* e chemioterapia di consolidamento.

In conclusione si può affermare che il trattamento delle leucemie mieloidi allo stato attuale non permette di raggiungere i risultati ottenuti nelle leucemie linfoblastiche, in quanto si osserva solo una sopravvivenza in remissione completa a 5 anni del 30-40% (34).

*Il protocollo italiano AIEOP utilizzato per le LMA in età pediatrica è il LAM 87. Esso si articola in due cicli di induzione con DNM e ARA-C.

La chemioterapia di consolidamento consta di cicli ripetuti a distanza di almeno 15 giorni l'uno dall'altro comprendenti DNM, ARA-C; TG con la DNM a dosi crescenti, seguita da una di post-consolidamento con VP-16, ARA-C, TG, DNM, alternati in 6 cicli, l'intervallo tra i quali è legato alla tolleranza ematologica.

Trapianto di midollo osseo (BMT)

Un ultimo e breve accenno finale è necessario fare al trapianto di midollo che in questi ultimi anni, grazie all'utilizzo di più aggressivi razionali protocolli terapeutici, alle scoperte in campo immunologico e ad un grosso miglioramento delle terapie di supporto, ha permesso di raggiungere risultati estremamente importanti (86).

Il trapianto di midollo osseo ematopoietico è una procedura terapeutica che consiste nell'infondere al paziente, previamente preparato, una sospensione di cellule staminali prelevate da un donatore.

La scelta del donatore è condizionata da una identità HLA tra il medesimo e il ricevente. Il sistema HLA, localizzato sul braccio corto del cromosoma 6, è costituito da un insieme di bei poliallelici che codificano per diverse molecole che intervengono nelle varie fasi della risposta immune. Tali molecole vengono suddivise in antigeni di I, II, III classe, determinati rispettivamente dai loci ABC, DR, DP, DQ e dai loci BF, C2, C4A e C4B.

La combinazione dei diversi alleli localizzati su un singolo cromosoma è denominata aplotipo. Ciascun individuo possiede pertanto due aplotipi, uno di origine materna e l'altro di origine paterna. Pertanto, in base alle leggi di Mendel, la probabilità che due fratelli siano genotipicamente identici è del 25%. Dato l'estremo polimorfismo del sistema HLA da un lato e la riduzione della natalità dall'altro, si spiega come sia difficile trovare soggetti compatibili sia al di fuori della fratria, sia nell'ambito della stessa. Ciò ha spinto numerosi ricercatori a tentare trapianti non compatibili utilizzando come donatori, soggetti che hanno un aplotipo identico al paziente e l'altro fenotipicamente compatibile per almeno uno dei tre bei maggiori. Alcuni stanno anche tentando in via sperimentale trapianti completamente incompatibili (125).

Il paziente, prima dell'infusione del midollo, viene sottoposto ad un regime di condizionamento radiochemioterapico con il duplice scopo di azzerare la reattività immunologica del ricevente e di eliminare le cellule leucemiche residue o comunque resistenti ai trattamenti standard.

Il trapianto di midollo autologo rappresenta un'altra opzione terapeutica che si sta affermando in rapporto, soprattutto, alle migliorate tecniche di purificazione midollare. Esso consiste nell'infondere al paziente, dopo condizionamento radiochemioterapico massivo, il suo midollo prelevato in un momento propizio della storia naturale della malattia, dopo averlo "purificato" in vitro con diverse metodiche. Se da un lato tale procedura permette un più rapido attecchimento senza quella grave complicanza che è rappresentata dalla malattia trapianto verso l'ospite (GVHD), dall'altro si osserva una maggiore incidenza di ricadute. Si rimanda al paragrafo successivo per le problematiche cliniche del bambino trapiantato.

Le ricadute

Le ricadute o recidive della malattia, si osservano nel 40-50% dei casi (185). Si possono distinguere una ricaduta midollare, meningea, testicolare e ricadute localizzate (polmonari, ossee, oculari etc.), le quali possono anche variamente associarsi.

La ricaduta midollare, la più frequente, si presenta con un quadro sovrapponibile a quello dell'esordio, per cui non ci soffermeremo.

La ricaduta meningea dal punto di vista sintomatologico, si manifesta con i segni dell'ipertensione endocranica (cefalea, vomito), più raramente con rigidità nucale, turbe della coscienza o convulsioni.

Tutti i nervi cranici possono essere interessati. Un interessamento della base del cranio può manifestarsi con diabete insipido e/o obesità. L'esame essenziale sarà rappresentato dalla rachicentesi con lo studio morfologico e la numerazione delle cellule presenti.

Le ricadute testicolari si manifestano con un aumento di volume del testicolo, che appare duro, indolore, senza caratteristiche infiammatorie. Non si conosce la ragione delle ricadute testicolari in quanto non sembra esistere una barriera tra sangue e testicolo. Come già precedentemente detto altri organi e strutture possono essere interessati dalla ripresa della malattia con un quadro sintomatologico in rapporto alla sede.

Nel trattamento delle ricadute è importante puntualizzare l'attenzione su alcuni dati:

- 1) la ripresa della chemioterapia permette, in genere, di ottenere una seconda remissione nell'80% dei casi (195);
- 2) dal punto di vista prognostico e terapeutico il momento della ricaduta risulta fondamentale in quanto quelle precoci sono gravate da una prognosi più sfavorevole;
- 3) la ricaduta meningea isolata non esclude la possibilità di una lunga remissione midollare, in quanto un'invasione midollare, a partenza meningea è discutibile e diverso, quindi, sarà l'atteggiamento terapeutico (195);
- 4) le ricadute da LLA risultano più frequenti delle LAM.

In generale mentre sono diversi i protocolli di induzione che permettono di ottenere una nuova remissione (28, 57, 62, 136), il problema fondamentale, una volta ottenuto ciò, è stabilire o meno un trattamento di mantenimento. Mentre nella ricaduta meningea isolata, come già detto, la chemio e la radioterapia permettono lunghe sopravvivenze in remissione completa, il problema risulta diverso nelle altre situazioni, in particolare quando si tratti di ricadute precoci. In tali situazioni, nella stragrande maggioranza dei casi, la sola speranza di guarigione si ha con il trapianto di midollo osseo ematopoietico (195).

Il paziente trapiantato

Via via che il trapianto di midollo si sta sempre più affermando come strategia terapeutica nel campo delle leucemie, sempre più emerge una nuova patologia per così dire trapiantologica e post trapiantologica, per cui ci sembra interessante un breve accenno alle complicanze di tale opzione terapeutica (195)

Come si vede nella tabella 6, le principali complicazioni sono rappresentate dal rigetto, dalla GVHD o malattia trapianto verso l'ospite, dalla ricaduta, da infezioni e da complicazioni a lungo termine.

Il rigetto rappresenta una complicanza e quindi un insuccesso del trapianto. E' in genere dovuta a differenze genetiche tra donatore e ricevente, al numero di cellule trasferite ed ad un non efficace condizionamento con persistenza di reattività immunologica dell'ospite.

La malattia trapianto verso l'ospite (GVHD) è una sindrome che compare dopo il trapianto e che può essere distinta in acuta (se compare prima del giorno 100 dopo il trapianto) o cronica. Essa è dovuta ai T linfociti del midollo trapiantato che riconoscono antigeni estranei dell'ospite. I bersagli più frequenti sono rappresentati dalla cute, dall'intestino e dal fegato.

Per quanto riguarda la GVHD acuta, essa è caratterizzata da rash esfoliativo, grave diarrea ed alterazioni a carico del fegato. Nel 25% dei casi può essere mortale.

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> -Rigetto -Ricaduta -Tossicità da chemio e radioterapia -GDHV [acuta Cronica -Infezioni [Gram + (primi 6 mesi) Gram - Candida Aspergillo Protozoi Herpes virus Citomegalovirus | <ul style="list-style-type: none"> -Infezioni [Cocchi Gram + (dopo primi 6 mesi) Varicella Zooster -Pneumopatie interstiziali -Alterazioni [staturali delle gonadi della tiroide cataratta del SNC secondi tumori |
|--|---|

Tabella 6. Complicazioni legate al trapianto.

Diversi approcci sono stati utilizzati per contrastare l'insorgenza della GVHD; Methotrexate, Ciclosporina A, Globulina antilinfocitaria, cortisone, ultimamente la deplezione T linfocitaria del midollo da trapiantare.

Per quanto riguarda la GVHD cronica, insorge dopo il giorno 100 dal trapianto e si presenta con un quadro tipo collagenopatia. La terapia si basa sull'uso di farmaci immunosoppressori come cortisone, ciclofosfamide e/o azatioprina.

La GVHD da un lato, e la lenta ricostituzione immunologica dall'altro, (6) predispongono il paziente alle infezioni, soprattutto durante il primo anno.

A parte la fase di aplasia che dura dalle due alle quattro settimane in cui le infezioni, principalmente, sono rappresentate da quelle batteriche e micotiche (candidosi e aspergillosi), durante i primi 6 mesi predominano quelle virali e parassitarie. Per quanto riguarda i virus sono soprattutto gli Herpes (HV) ed il Citomegalovirus (CMV). Mentre le affezioni erpetiche oggi possono essere ben trattate con l'utilizzo della Acycloguanosina o dell'Aciclovir, più problematico risulta il trattamento delle infezioni da CMV (176). Una certa efficacia sembrano possedere le immunoglobuline specifiche anti-CMV.

Le infezioni parassitarie sono soprattutto legate al *Pneumocystis Carinii*, il cui trattamento riposa, sull'utilizzo del cotrimossazolo.

Le infezioni tardive; dopo i primi 6 mesi, sono appannaggio, in particolare del cocchi Gram + e del VZV. Altre complicanze tardive sono rappresentate dalle pneumopatie interstiziali. Esse risultano mortali nel 30-50% dei casi (195).

Un'altra complicanza che in genere si osserva più tardivamente è rappresentata dalla cataratta; sembra che sia dovuta all'irradiazione corporea totale ed aumentata dall'utilizzo prolungato di cortisonici (195).

Bisogna, infine, sottolineare che, data la lenta ricostituzione immunologica e/o la GVHD, è bene non vaccinare con virus vivi attenuati i bambini prima di un anno dal trapianto, per evitare i rischi di gravi malattie.

Ci sembra interessante focalizzare l'attenzione su alcuni punti.

La chemio e la radioterapia, la GVHD e le infezioni agiscono su un individuo in crescita, con un equilibrio ancora precario, per cui se bensì conoscono le complicanze a breve e medio termine dal trapianto, ancora incerte rimangono quelle a lungo termine. Ed è per questo che il bambino trapiantato deve essere periodicamente valutato per poter individuare danni a carico di diversi organi e apparati: del sistema nervoso centrale, sia con indagini strumentali (EEG, TAC) sia valutandone lo sviluppo psichico, effettuando controlli dello sviluppo staturale ponderale, della funzionalità tiroidea, di quella gonadica, sia monitorando le possibilità di sviluppo di neoplasie secondarie. Tuttavia, fino ad ora, solo raramente sono stati osservati tumori solidi secondari alla radio e/o alla chemioterapia (195)

Il pediatra di base ed il bambino leucemico

Nell'affrontare il discorso terapeutico bisogna ancora una volta ricordare la notevole eterogeneità della leucemia infantile, in particolare per la linfoblastica acuta, esistono diverse forme, per ciascuna delle quali esistono protocolli terapeutici e prognosi diverse. Dall'esperienza di vari gruppi cooperativi risulta ormai chiaro che il fattore più importante nell'influenzare la prognosi è la qualità della terapia; la sopravvivenza è superiore in quei bambini che, pur avendo caratteristiche simili ad altri, vengono trattati con protocolli più intensi (116). Questa filosofia che si è andata diffondendo dalla Germania, gruppo BFM, BERLINO, FRANCOFORTE, (60, 134) sta prevalendo ormai anche in Italia: da ciò l'utilizzo di schemi chemioterapici più mieloaplasizzanti che in passato, BFM simili, di volta in volta adattati ad ogni singola realtà nazionale (164).

Gli studi più recenti confermano la superiorità di questa scelta.

E' vero che il 20-30% delle forme sarà ipertrattata, ma questo tributo si paga volentieri se ciò porterà a un 10% e più di sopravvivenza rispetto al passato anche più recente. Fondamentale appare in quest'ottica la terapia di supporto.

Non sembra lontano il giorno in cui il 70-80% dei bambini con LLA e il 40-50% LMA potranno essere in remissione a 5 anni dalla diagnosi (135)

Questa nuova realtà, unitamente ad un sempre maggiore decentramento dell'assistenza, porrà al pediatra o al medico di base nuove responsabilità con la necessità di affrontarle. Egli sarà sempre più coinvolto nell'assistenza al piccolo leucemico; da un lato, con intervento assistenziale e terapeutico nell'intento di ridurre gli interventi in Day-Hospital e i ricoveri a tempo pieno; dall'altro, con uno non meno importante di tipo psicologico e di sostegno, per il piccolo e la sua famiglia. L'intento sarà quello di permettere al bambino e ai suoi cari una esistenza la più possibile normale.

Il pediatra dovrà essere in grado di gestire il bambino leucemico a domicilio, sia per affrontare la patologia che potremmo definire di tutti i giorni, sia per cogliere un'eventuale ripresa della malattia anche a distanza dallo stop terapia; infine dovrà essere in grado di riconoscere, se presenti, gli effetti collaterali tardivi.

Occorre quindi una adeguata preparazione scientifica sull'argomento e, cosa più importante, un continuo aggiornamento.

Due gruppi di ostacoli si sono frapposti fino ad oggi ad una piena assunzione di responsabilità, ad una piena consapevolezza del proprio ruolo da parte del pediatra di base; da un lato la responsabilità del Centro di Oncoleomatologia che non prende contatti, non coinvolge adeguatamente il collega; dall'altro un certo atteggiamento di rifiuto del pediatra verso una responsabilità sentita troppo "grande", demandando il tutto al Centro. Se a ciò si associa la convinzione, sulla base di vecchie conoscenze universitarie,

che la leucemia infantile sia una malattia quasi sempre mortale, si può capire il perché di questa situazione e l'importanza che potrà avere una adeguata opera di sensibilizzazione. Lo schema generale di trattamento, come già detto, consta di 4 momenti fondamentali:

Induzione, Consolidamento e Intensificazione, Profilassi del SNC, Mantenimento. Le prime 3 fasi della durata di circa 3 mesi, sono caratterizzate dall'aggressività del trattamento per cui il bambino è costretto al ricovero anche se oggi si tende a concedere brevi periodi di dimissione.

Al termine di queste 3 fasi il bambino che ha raggiunto la remissione completa (e ciò accade nel 98% delle LLA e nell'85% delle LMA) torna a casa ed inizia la fase detta di mantenimento, la quale richiede brevi periodi di trattamento in regime di Day-Hospital della durata di poche ore.

Il Ruolo del pediatra di base nelle varie fasi della leucemia

Come si nota dallo schema, il ruolo del Pediatra di Base, è diverso nelle varie fasi della malattia e del suo trattamento (tab. 7).

a) nelle prime fasi, dopo aver partecipato alla comunicazione della diagnosi, su cui ritorneremo più avanti, avrà un ruolo importante nel sostegno psicologico;






| Bambino in ospedale | | Bambino a casa | | G U A R I G I O N E |
|---|---|---|---|---|
| diagnosi | introduzione consolidamento Reinduzione Profilassi SNC | mantenimento | stop fuori terapia | |
|  |  |  |  |  |
| partecipare alla comunicazione della malattia | sostegno psicologico al bambino e alla famiglia | controllo malattie intercorrenti Profilassi infettiva Effetto tossico della terapia | sostegno psicologico | Controllo eventuali effetti collaterali a distanza |
| RUOLO PEDIATRA DI BASE | | | | |

Tabella 7. Ruolo del Pediatra di base e del medico di famiglia, nelle varie fasi della malattia del bambino leucemico.

b) successivamente con il bambino a casa, a questo ruolo si associerà un fondamentale intervento di tipo clinico e terapeutico: dovrà affrontare le malattie intercorrenti, gestire in prima persona la profilassi antiinfettiva, saper cogliere effetti collaterali, talvolta banali, talaltra più gravi, alla somministrazione dei farmaci; conoscere infine, quali siano le modalità di ripresa della malattia, per poterla immediatamente aggredire (106, 177, 178, 179)

Il ruolo psicologico di sostegno

La comunicazione alla diagnosi

Partecipare insieme ai medici del Centro alla comunicazione della diagnosi ai genitori ed al bambino dovrebbe essere il primo compito: riguardo tale problema, sulla base delle tante esperienze fatte negli ultimi 15 anni (153, 154, 155), consigliamo i genitori affinché il piccolo leucemico sia messo al corrente, con parole comprensibili per l'età, sulla natura e gravità della malattia. Ormai è assodato che un bambino con leucemia di età superiore ai 4-5 anni si rende conto della serietà della malattia, ma non trovando l'ambiente familiare favorevole non confida le sue paure di possibile "morte", e queste preoccupazioni sono presenti in ogni caso sia che la famiglia abbia voluto o meno informarlo. Inoltre, e noi lo viviamo ogni giorno, in quelle famiglie in cui non si parla apertamente, i bambini malati si pongono progressivamente in atteggiamenti di difesa, hanno un rapporto con i loro genitori non soddisfacente e manifestano una grave insicurezza.

Quelli che invece possono parlare liberamente della loro malattia, sono quelli che potranno ricevere il migliore aiuto; e tutto questo si riflette positivamente non solo sul rapporto bambino-malattia, bambino-genitori, ma su tutti i rapporti familiari (fratellini ecc.) (21, 156).

Naturalmente bisogna continuamente fare i conti con la situazione culturale ed affettiva della famiglia: molti genitori al principio sono sotto shock, si ritirano in se stessi; credono che la cosa migliore per loro e per il loro piccolo sia quello di nascondergli la verità. E' in questi momenti che l'impegno dei medici del reparto e del pediatra di famiglia deve essere massimo — da un lato bisogna evitare di demandare ai genitori la decisione se comunicare o meno (essi in quei momenti non sono in grado di prendere una decisione tanto importante); e questo secondo la nostra esperienza capita soprattutto quando l'età dei pazienti è superiore ai 12 anni); — dall'altro non deve esserci alcuna forzatura.

Con pazienza, dedicando il tempo che occorre, si dovrà parlare con loro e con parole per loro comprensibili, spiegare la natura del male, in cosa consisteranno le cure, quali le possibilità di sopravvivenza.

Si dovrà aiutare i genitori a superare lo shock iniziale, fargli capire quanto sarà importante il loro ruolo nella malattia, e quale grande contributo essi, come genitori, potranno dare, insieme alle altre “figure”, i medici, i paramedici etc. ciascuno con il suo “specifico”, per sconfiggerla.

Si dovranno evitare atteggiamenti paternalistici o eccessivamente distaccati; essi stanno per affrontare una prova difficilissima, per la quale non può esistere “preparazione”, per la quale non c’è manuale “per essere all’altezza”. Essi dovranno capire che non saranno soli, ma potranno contare sulla massima collaborazione di tutti gli operatori sanitari, e sulla solidarietà di tanti altri genitori di bambini con cancro, costituiti in Associazioni presenti ormai in quasi tutti i Centri di Oncologia Pediatrica.

Dopo questo primo fondamentale colloquio, si potrà affrontare nei giorni o nelle settimane successivi, il problema della comunicazione al bambino.

Bisogna far raggiungere ai genitori la consapevolezza di quanto sia precario e deleterio l’equilibrio che si viene a creare col bambino rifiutandogli la comunicazione. A distanza di tempo il danno sarebbe enorme: il bambino consapevole della gravità della malattia di cui però nessuno gli ha parlato e di cui non si può parlare, si sentirà isolato, lasciato con i suoi problemi e si ritirerà in se stesso (154); in seguito non trovando una risposta dentro di sé, si abbandonerà alle fantasie tentando di immaginare la natura del suo male, egli penserà che i genitori non gli parlino perchè ha fatto qualcosa di sbagliato ed il medico verrà visto come il cattivo che interviene per punire le sue brutte azioni. Infine il bambino non solo non vorrà più parlarne ma rifiuterà tutto ciò che riguarda la sua malattia come se non lo riguardasse; demanderà il tutto ai genitori assumendo un atteggiamento di volta in volta assente, passivo o evasivo, mentre al proprio interno le sue paure si trasformeranno in angosce che lo tormenteranno in maniera sempre più opprimente. Al contrario, un bambino che conosce la “sua” malattia si sente responsabilizzato, consapevole della gravità del suo male e ciò lo rende, specie se adolescente, più disponibile e collaborante: si sentirà più tranquillo perchè avrà, ogni momento, possibilità di discutere di se e del suo “problema”; potrà affrontare meglio certi effetti collaterali come per esempio la caduta dei capelli o la nausea; egli non si accontenterà di essere “cocolato: vorrà sapere come può combattere questa malattia e attraverso quali strade sconfiggerla **.

Non sarà necessario fare riferimenti a cifre sulle percentuali di guarigione: non è importante sapere quante sono le possibilità; l’unica cosa importante è sapere che ha delle possibilità. Naturalmente ciò vale, fatte le debite differenze, anche per il bambino più piccolo, il quale senz’altro

***Naturalmente la comunicazione della diagnosi ha anche dei risvolti negativi, primo fra tutti l’emergere di complesse situazioni emotive con l’aumentare dei livelli di ansia in tutti i componenti della famiglia costretti a confrontarsi continuamente col piccolo leut’emico; ma è un prezzo che si può pagare perchè l’abituarsi al confronto giornaliero darò sempre più forza alla famiglia, più consapevolezza della propria unità, ottenendo un equilibrio ogni giorno ad un più alto livello.*

necessita di spiegazioni più semplici, le quali però devono essere date sempre con grande premura e sicurezza.

Vanno infine evitate certe situazioni di “esclusione” come il parlare con i genitori di nascosto o chiamarli da parte mentre lui è impegnato nelle terapie; ciò determina angosce specie nei più grandi e il venir meno della fiducia che il bambino ha nei confronti dei medici e dei genitori.

In ultimo vorremmo fare un accenno sul fatto che tutti coloro (parenti, amici, etc.) i quali vivono col bambino, devono essere edotti il più possibile su queste problematiche (157, 73); devono essere messi al corrente di ciò che il bambino sa, questo per evitare imbarazzi e, soprattutto, quell’atteggiamento di commiserazione che fa sentire il bambino “malato”, diverso dagli altri, ghetizzato in un ruolo di paziente con cancro.

Quando il bambino è a casa

La situazione psicologica nel bambino e nella famiglia al rientro a casa sono tali da permettere un reinserimento nell’ambito familiare senza grossi traumi: la consapevolezza della diagnosi, dell’importanza delle terapie sono tali che alla rassegnazione, spesso al fatalismo iniziale, si sono sostituite la rabbia e la voglia di lottare (105, 154). Il bambino può presentare cambi di umore, momenti di ribellione, difficoltà nei rapporti con i familiari e con gli altri, tali problematiche sono giustificabili se rapportate al lungo ricovero, al fatto di essersi trovati improvvisamente risucchiati da un mondo di gioco, di studio di ogni giorno dentro una stanza d’ospedale, costretto ad una flebo ed a subire interventi invasivi più o meno dolorosi.

Ritornare settimanalmente o più, se necessario, per la terapia in Day Hospital, fanno ricadere il bambino nella condizione del malato; tra l’altro questa condizione di malato in Ospedale contrasta violentemente col fatto che il bambino a casa si sente bene; in più egli conosce ormai l’effetto dei vari farmaci (nausea, vomiti, perdita dei capelli) e teme che ad ogni “terapia” essi si ripresentino; da ciò tutta una serie di problematiche psicologiche: spesso il bambino assume atteggiamenti di difesa (affronta il nemico) nei confronti dell’Ospedale, sorride, fa il coraggioso poi a casa esplode.

E questi vari comportamenti sono chiaramente influenzati dal modo di comportarsi dei genitori, talvolta troppo apprensivi o eccessivamente protettivi, anch’essi combattuti tra la speranza di una guarigione lontana a venire, tra la fiducia completa sentita come necessaria nei confronti dei medici del Centro e i dubbi sull’aver fatto tutto quanto fosse necessario e il timore su una recidiva sempre incombente.

Le loro attenzioni per la malattia, anche se positive per la stessa, rischiano di lasciare poche energie per confrontarsi con le varie importanti problematiche che il bambino e la famiglia nel suo insieme dovranno affrontare: per esempio la scuola, il problema della pubertà nel piccolo leucemico o

nei suoi fratellini; come dice Spinetta, la famiglia sopraffatta dalla diagnosi, si è arrestata, privando il bambino del suo appoggio (154, 155).

C'è il pericolo di trascurare gli altri fratellini o di pretendere da loro una maturità nei confronti della "situazione", che essi non possono e non debbono avere; alcuni genitori trascurano infine se stessi, la loro vita, i loro interessi di carriera, con comparsa di frustrazioni che possono sfociare in separazioni.

Quanto di positivo era stato ottenuto con una adeguata comunicazione della diagnosi, potrebbe venire vanificato durante gli anni successivi.

A fronte del pericolo di vivere questa malattia in maniera totalizzante, con una chiusura verso tutto il resto del mondo, è compito del Pediatra di base insieme ai colleghi del Centro, aiutare la famiglia a vivere questa malattia come un fatto intercorrente e non come il fatto fondamentale.

Occorre far capire che il processo di adattamento alla leucemia "in casa", non deve determinare dissoluzioni o disorganizzazione. Ogni componente deve mantenere il suo ruolo ed ad ognuno deve essere dato il giusto supporto.

Tutti i componenti della famiglia devono mantenere la "comunicazione" tra loro, confrontare le proprie ansie, timori, speranze con franchezza e fiducia. Tutti i medici a contatto con loro, specie il medico di famiglia e il pediatra dovranno aiutarli per rafforzare la loro capacità di lotta (158).

Sulle problematiche psicologiche del momento dell'off therapy e della recidiva, torneremo in un successivo capitolo.

Il ruolo clinico e terapeutico

Gli effetti citotossici dei farmaci

L'effetto citostatico dei farmaci antiproliferativi interessa tutti i tessuti a rapido turnover, per cui viene colpito il tessuto mielopoietico, con conseguente riduzione del GB, Hb, PP. Il numero di GB normalmente si mantiene tra 2000-3000 (con un tasso di PMN intorno a 1000-1500); questo dato non solo non è negativo ma dimostra una buona risposta al trattamento.

Una loro eccessiva riduzione, insieme alla piastrinopenia, comporterà una adeguata modulazione della terapia (Tab. 8).

Se la riduzione al di sotto di livelli sopra indicati si è protratta per più di 15 gg. allora sarà necessario un aspirato midollare, per escludere una recidiva, dato che piastrinopenia e GB bassi sono anche segni indicanti ripresa della malattia.

L'Hb si mantiene anch'essa a livelli inferiori ma solo poche volte as-

sistiamo ad una discesa al di sotto dei 9%, limite superato il quale è necessario un supporto trasfusionale (3). Difficilmente assistiamo in questa fase, a piastrinopenia severa farmaco— indotta <100.000 ; di conseguenza le manifestazioni emorragiche, temibili nella prima fase di terapia maggiormente aggressiva, raramente vengono osservate in questa fase. Riguardo l'apparato immunocompetente, esso è certamente alterato specie nella fase iniziale, sia a causa della stessa malattia, sia a causa dell'effetto citotossico ed immunodepressivo della terapia (117). Tra i molti fattori predisponenti che amplificano il rischio infettivo, quelli endogeni più importanti sono: la neutropenia e la immunodepressione (118) (vedere il paragrafo sulle infezioni e loro trattamenti). Il periodo più critico è certamente rappresentato dalla fase iniziale della terapia, sia per la particolare aggressività della malattia, sia per la compromissione delle condizioni generali (119); durante la fase di mantenimento il rischio infettivo decresce con il normalizzarsi delle difese immunitarie (pur persistendo una ipogammaglobulinemia). Comunque la riduzione dei polimorfonucleati (PMN) predispone a complicanze infettive che non vanno sottovalutate, senza dimenticare che un episodio infettivo determina una interruzione delle terapie (118, 119). Da ciò una serie di misure profilattiche, che, come vedremo nel capitolo sulle infezioni, verranno fatte osservare anche nel periodo di mantenimento, stando però sempre attenti a non creare un recluso, o eccessive manie protettive.

| LLA | | | |
|----------------------|----------|--------------|-----------|
| Conta dei PMN | > 1000 | > 500 < 1000 | < 500 |
| Conta delle PP | > 100000 | > 50000 | < 500000 |
| Dosaggio dei farmaci | | | |
| MTX | 100% | 50% | Sospende* |
| 6MP | 100% | 50% | Sospende* |
| VCR e PDN | 100% | 100% | 100% |

* Ripetere i dosaggi ogni 3 gg fino a risalita dei PMN > 1000
riprendere la terapia con dosaggio di MTX e 6MP al 75%;

| LMA |
|--|
| Post Consolidamento (ARA - C + VP - 16, ARA - C + TG, ARA - C + DNM) I cicli verranno effettuati quando PMN > 500 e PP > 80000 Tra un ciclo e l'altro almeno 15 gg. |

Tabella 8. Schema di modulazione della terapia: secondo l'AIEOP protocolli LLA 8701, 02, 03 in mantenimento (3) LMA 87 (3).

Quando il bambino leucemico non sta bene

L'80% dei bambini con LLA e il 50% di quelli con LMA, raggiunge lo stop terapia: ma pochissimi sono quelli che portano a termine l'intero programma senza aver dovuto qualche volta ridurre le dosi o sospendere addirittura la terapia per qualche tempo (87). Quello che deve essere chiaro ai genitori è che un bambino leucemico può star male a causa di disturbi che possono essere fatti risalire alla malattia di base o agli effetti collaterali delle terapie, oppure a disturbi di carattere infettivo, metabolico o altro, che colpiscono questi bambini nè più nè meno come tutti gli altri.

È fondamentale che il genitore contatti il proprio pediatra o medico di famiglia e questi decida, se lo riterrà opportuno, di chiamare il Centro Oncologico, dando tutte quelle informazioni che possono essere utili per una diagnosi, oppure risolvere egli stesso la situazione.

Vedremo nei prossimi paragrafi i disturbi che più frequentemente possono presentarsi e i mezzi più adatti ad affrontarli e se possibile, risolverli.

La Febbre

Quali le cause di febbre in un bambino leucemico in terapia?

- A) Infezione intercorrente delle vie aeree superiori, ORL, G.E., IVU.
- B) Terapia antitumorale

Esistono dei farmaci che possono dare la febbre e tra questi ricordiamo il MTX, la LASP, l'ARA-C e la VCR. La febbre, in questi casi, si presenta dopo alcune ore, difficilmente supera i 39°C e regredisce spontaneamente.

Un discorso a parte merita la febbre che fa parte della sindrome postirradiazione con sonnolenza, che associandosi ad apatia, astenia, vertigine, nausea, ipercitosi liquorale, talvolta rigidità nucale; si può manifestare dopo 1-2 mesi dall'RX profilassi sul SNC (106).

La febbre ha un andamento irregolare, intermittente o continuo remittente, mai elevata <39°C; regredisce in 1-2 settimane. Si consiglia l'interruzione della terapia almeno inizialmente. Il trattamento con cortisonici è da alcuni raccomandato (Dexamethasone 5 mg/m²/die), fino a scomparsa della sintomatologia.

— La malattia di base: si tratta chiaramente della febbre che accompagnandosi ad un più ampio corteo sintomatologico, è espressione di ripresa della malattia (43).

Il comportamento da adottare consiste in una corretta terapia sintomatica con paracetamolo, o naprossene (7) o acido acetilsalicilico alle dosi raccomandate per l'età, ponendo la massima attenzione al numero delle piastrine.

Se si tratta di infezione, qualora non sia possibile determinarne l'eziopatogenesi (spesso la febbre è l'unico sintomo);

- 1) iniziare terapia antibiotica ad ampio spettro con ampicillina o amoxicillina o macrolidi associati a sulfametossazolo (120);
- 2) il dosaggio deve essere pieno;
- 3) il trattamento non inferiore a 10 gg.
- 4) contattare il Centro per l'eventuale interruzione della terapia per brevi periodi.

Se la febbre poi dovesse persistere, allora si potrà valutare un eventuale ricovero. Se è presente patologia d'organo (30-40% dei casi) (119) è opportuno eseguire immediatamente delle indagini colturali per l'identificazione del germe ed antibioticoterapia mirata; se ciò non fosse possibile, avviare il bambino al Centro.

Artralgie, Dolori ossei, Dolori di tipo neuritico

Questi sintomi si trovano spesso associati alla somministrazione di VCR: compaiono a distanza di 4-7 giorni e regrediscono spontaneamente.

Se molto intensi e, associati ad altri sintomi (piede cadente, trisma, stipsi ostinata), determinano una riduzione o sospensione del farmaco, per cui vanno rapidamente segnalati. Dolori ossei possono denunciare una ripresa della malattia.

Osteonecrosi e osteoporosi

Si ricordi che un'osteonecrosi, con tutto il corteo sintomatologico associato, può presentarsi in bimbi leucemici, così come in altre malattie neoplastiche, già dal primo anno di trattamento (141).

Questo quadro più frequente di quanto si pensi (114) compare specie nei bambini trattati con protocolli più aggressivi o per lungo tempo come i recidivati: essa può essere legata ad infiltrazione leucemica o secondaria alle grandi quantità di cortisone assunto (52, 104).

Tra le complicanze l'osteoporosi più o meno tardiva farmaco-indotta, da cortisone e MTX: quest'ultima, un tempo segnalata come frequente (128, 163), oggi è rara: l'impiego, nei nuovi protocolli, di MIX ad alte dosi (HD-MTX) potrebbe farla tornare d'attualità. La terapia si avvarrà di antidolorifici (vedi capitolo del dolore).

Alterazioni del Cavo Orale

La disepitelizzazione del cavo orale, secondaria all'effetto citotossico dei farmaci, insieme alle alterazioni immunitarie, specie nelle fasi più intense di terapia, spiegano la notevole frequenza di stomatiti in bambini leucemici [>9). Tra gli "ospiti" presenti nell'orofaringe, l'Herpes Simplex e la Candida Albicans sono quelli che più frequentemente causano tali affezioni (119, 190). È opportuno raccomandare ai genitori una particolare cura nell'igiene del cavo orale:

l'uso di uno spazzolino adeguato associato ad un collutorio (4-6 volte al dì) potrà prevenire le infezioni.

Nel caso di candidiasi orale è necessario l'attuazione di lavaggi frequenti e tocature con Miconazolo.

Nel caso di Herpes labialis l'uso di una pomata a base di Acyclovir, o Idoxuridina, o Interferone B, potrà risolvere il quadro (63).

Nel caso di Gengivo Stomatite Erpetica, altro quadro legato all'azione del HVS, sarà necessario associare farmaci antivirali per via sistemica o per os, in relazione alla gravità della sintomatologia, come Acyclovir ev o cps 200 mg (dosaggio 500 mg/m^2 o 10 mg/kg/die in 2 sommin. ev. o ogni 4-6 ore per os) (91). Il bambino potrà essere più o meno sofferente con dolori alla masticazione ed alla deglutizione, con grave difficoltà ad alimentarsi: sarà allora meglio prescrivere sciacqui con xilocaina al 5% e/o tetracaina eps ($1/4$ di cps ogni 4 ore); tale trattamento andrà associato ad una serie di misure dietetiche con dieta liquida e semiliquida con cibi tiepidi o freddi. Riguardo la necessità di cure dentistiche durante la terapia, esse potranno venire eseguite al di fuori dei periodi più aggressivi della malattia, se i parametri ematologici (PMN e Piastrine) e le condizioni generali lo consentiranno.

Complicazioni a carico dell'Apparato Gastroenterico Riduzione dell'Appetito e Dieta, Nausea, Vomito, Diarrea

Abbiamo già fatto cenno a questi disturbi, essi saranno inoltre richiamati nella presentazione dei farmaci e dei loro effetti secondari (vedi tabella in appendice).

Nausea e Vomito

Sono senz'altro frequenti, specie nella LMA ma non gravi e riferibili ai più comuni farmaci antileucemici utilizzati (6MP, L.ASP, ERW, ARA-C, DAUNO et.) (tab. 9).

Riguardo la patogenesi, il meccanismo del vomito è legato alla stimolazione del Centro del Vomito (CDV) (77); questo coordina l'atto

| Capacità emetizzante del farmaco | Caratteristiche del vomito | | |
|----------------------------------|----------------------------|--------------|--|
| | Tempo di comparsa (ore) | Durata (ore) | Tipo |
| Alto 80% | | | |
| Ciclofosfamide (CPM) | 4 - 12 | 10 - 72 | Nausea frequente Vomito intenso a dosi alte |
| Nitrosuree | 2 - 6 | 5 - 24 | Emesi dose limitate |
| Intermedio 50% | | | |
| Adriamicidia | 4 - 6 | 5 - 48 | Vomito talvolta grave |
| Daunorubicina | 2 - 6 | 24 | Vomito talvolta grave |
| Farmorubicina | 2 - 6 | 24 | Vomito talvolta grave |
| Ara-C | 4 - 12 | 3 - 6 | Vomito dose dipendente |
| Basso 20% | | | |
| MTX | 4 - 12 | 3 - 10 | Vomito dose dipendente |
| Raro | | | |
| Vincristina | | | |
| 6-Mercaptopurina | | | |

Tabella 9. Caratteristiche del vomito determinato dai più comuni farmaci antileucemici.

riflesso e può essere attivato da stimoli provenienti dal Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), dalla corteccia e dalla periferia tramite afferenze viscerali vagali e spinali, specie faringe e apparato gastroenterico (40, 77) Non è ancora chiaro come gli antitumorali inducano la nausea ed il vomito (24): si ipotizzano vari meccanismi come la stimolazione diretta (89) o indiretta, tramite coinvolgimento della periferia e corteccia (5) del (CTZ), o, per alcuni farmaci, un'azione multifattoriale (50, 89).

In base alle caratteristiche possiamo distinguere nausea e vomito in diverse fasi:

Vomita in fase acuta (24, 45). L'incidenza e la gravità dipendono dal tipo di farmaco o di farmaci somministrati nonché, per molti chemioterapici, dalla dose utilizzata (tab. 9).

Nausea e Vomito Anticipatorio o Psicogeno (77, 84):

Piuttosto frequenti; sono dovuti all'associazione che il bimbo tende a fare con l'ambiente ospedaliero e con i farmaci: il solo pensiero di doversi sottoporre poche ore dopo alla terapia, può essere sufficiente a scatenare nausea e vomito.

Nausea e Vomito Ritardato:

È un fenomeno che si manifesta in un discreto numero di piccoli pazienti: la nausea, associata o meno a vomito, può accompagnare per molti giorni il bambino a casa; insieme alla mancanza di appetito incide sulla qualità di vita del paziente, determinando calo ponderale o mancato recupero del peso perso nelle fasi più aggressive della terapia.

Dalla nostra esperienza possiamo affermare che la nausea e il vomito, piuttosto frequenti, anche se raramente con carattere di gravità, durante le fasi più aggressive dei protocolli terapeutici, assumono minore importanza nelle fasi di mantenimento.

Comunque, quando presenti, se mal controllati, possono dare conseguenze fisiologiche e psicologiche;

—tra quelle fisiologiche, il ritardo nel recupero di un normale stato nutrizionale, che secondo vari autori potrebbe avere conseguenze prognostiche negative (68, 102, 132) e la comparsa di gastrite ed esofagite;

— tra quelle psicologiche, la continua associazione tra nausea e farmaci fatta dal bambino e che può portare a cattiva tolleranza della terapia ed ad interruzioni della stessa e, come detto, a vomito anticipatorio.

È importante ricordare che fattori psicologici ed ambientali interagiscono nel favorire l'emesi nel bambino leucemico. I genitori e tutti i componenti che ruotano intorno al bambino giocano un ruolo importante nel creare quell'ambiente rassicurante fondamentale per ridurre quello stato di tensione che così come favorisce e amplifica nausea e vomito, influenza negativamente anche l'appetito.

Trattamento di nausea e vomito

Numerosi agenti sono stati utilizzati nel tentativo di controllare questi effetti collaterali, con variabili risultati (47, 90, 165, 166, 182)

Considerando che la maggior parte degli antiblastici induce il vomito agendo a differenti livelli, si è andato diffondendo l'utilizzo di numerose combinazioni di antiemetici che agiscono in diverse sedi delle "vie del vomito" (73, 73, 131, 137). In tabella 10 sono riportati i farmaci antiemetici suddivisi in base al probabile sito d'azione, mentre nella successiva tabella li sono indicate le principali misure da noi adottate, in relazione all'intensità del vomito.

Riduzione dell'Appetito, la Dieta

I genitori spesso lamentano una riduzione dell'appetito nei loro bambini in mantenimento. Dopo aver valutato attentamente l'entità del problema (spesso i genitori fanno il confronto con il periodo di "bulimia" legato all'as-

| Sito d'azione | Antiemetico |
|-----------------------------|--|
| CDV CTZ | Antistaminici Metoclopramide Fenotiazine |
| Corteccia | Benzodiazepine |
| Periferia Non conosciuto | Antistaminici Metoclopramide Cortisonici |

Tabella 10. Farmaci antiemetici: sito d'azione.

| Tipo di vomito | Antiemetico | Altre terapie |
|---|---|------------------------------------|
| Lieve, Moderato < 10 vomiti/ 24 ore Nausea | Desametazone Difenidramina | |
| Media gravità < 30 vomiti/24 ore Nausea persistente | Metoclopramide 1,5-3 mg/kg x 3 ev + Diazepam 1 mg/kg + Desametazone 0,2 mg/kg opp. Metilprednisolone 1 mg/kg | Terapia reidratante per febl. |
| Grave Vomiti incoercibili | Promazina 1 mg/kg ev in 4 ore in 50 cc o in bolo x 2-3 die + Diazepam + Desametazone | Ricovero Terapia ev reidratante |

Tabella 11. Terapia del vomito.

sunzione del cortisone), bisogna invitarli a sdrammatizzare ed a non assumere controproducenti atteggiamenti d'allarme o di apprensione, spiegandogli che il fenomeno è riconducibile alla terapia. Si consiglieranno piccoli pasti ripetuti, una maggiore attività ludica e sportiva (vedi dopo). rassicurandoli sul fatto che il problema di solito si risolve in pochi mesi. La dieta del bambino leucemico a casa deve essere varia, appetitosa, equilibrata, privilegiando alimenti più energetici e proteici specie nei periodi di minore assunzione di cibo. Si dovranno evitare cibi grassi e fritti: regola che, se valida per ogni bambino, assume un significato particolare nel leucemico, a causa della frequente epatotossicità iatrogena (vedi capitolo sulle epatiti virali).

Si ricordi comunque che il problema emergente per il piccolo leucemico, sta diventando la notevole frequenza di obesità (vedi capitolo sulla sfera endocrinologica).

Diarrea

Non è frequente e di solito secondaria all'azione di alcuni farmaci (L-Asp, MTX). Andrà affrontata utilizzando le comuni misure terapeutiche e dietetiche, insieme all'eventuale interruzione del farmaco. Tra le precoci complicanze che riguardano l'apparato gastroenterico, ricordiamo, sia nella LLA che nella LMA, l'esofago di Barrett (36, 152) o il malassorbimento da MIX legato quest'ultimo ad alterazioni morfologiche e funzionali della mucosa del digiuno e dell'ileo, che possono presentarsi già in fase di mantenimento.

La Cefalea

Essa è probabilmente sottovalutata rispetto alla sua reale incidenza, anche a causa della difficoltà di valutazione specie nei bambini più piccoli; in questi ultimi essa si manifesta con irritabilità, pianto, mancanza di appetito, scarsa partecipazione al gioco. A parte i casi di cefalea che compare in un corteo sintomatologico che comprende nausea, associata o meno a vomito, cambiamento di umore, astenia, dolori vaghi e diffusi, in relazione alle giornate di terapia e che potremmo definire di tipo "psicosomatico, essa, associata ad alterazioni gastroenteriche, può far parte degli effetti collaterali di farmaci (vedi tabella in Appendice). Una cefalea con vomito, nausea, rigidità nucale, lievi segni meningei con dolori alla colonna dorso-lombare, può comparire a distanza di pochi giorni da una puntura lombare esplorativa, che, a cadenza trimestrale, viene eseguita presso il Centro: può essere presente fotofobia, vertigini, e tutto il quadro si accentua nella stazione eretta, costringendo il bambino a letto. Dura alcuni giorni e può avvalersi di antidolorifico e/o un cortisonico (prednisone $40 \text{ mg}/^2 \text{ m}^2/\text{die}$) o (desamethasone $5 \text{ mg}/ \text{ m}^2/\text{die}$), per tutta la durata della sintomatologia. Tali sintomi possono presentarsi talvolta più imponenti dopo puntura lombare medicata con Methotrexate (MIX) e/o Cytosina-Arabinoside (ARA-C); nella nostra esperienza (127) ricordiamo almeno due episodi secondari all'utilizzo del MTX intratecale (MTXIT): nel primo alla cefalea si accompagnò cecità della durata di alcune ore, nel secondo, convulsioni di tipo tonico clonico. Ambedue i quadri, comparsi a distanza di 6-7 giorni dal MTXIT, si risolsero spontaneamente in poche ore (nel secondo caso fu chiaramente necessaria una terapia sintomatica a base di sedativi del SNC). Naturalmente si tratta di episodi transitori e sporadici, segnalati anche in altri tumori, associati all'utilizzo di MIX Il o cv. ad alte dosi (1, 65).

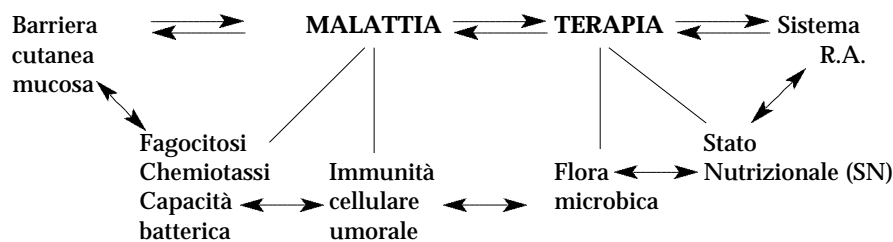
Non bisogna infine dimenticare che una sintomatologia caratterizzata da cefalea, rigidità nucale, deve far pensare alla possibilità di una recidiva meningea per cui è assolutamente necessario contattare il Centro.

Manifestazioni Coagulopatiche

Si è già detto che difficilmente si assiste per tutto il periodo di mantenimento a un calo delle piastrine farmaco-indotto inferiore alle 100.000; tale riscontro, accompagnandosi a manifestazioni emorragiche cutanee, epistassi e gengivorragie, potrebbe essere uno dei primi segni di ricaduta della malattia. Nella fase d'intensificazione della terapia, che spesso il bambino pratica già in regime di Day-Hospital, l'utilizzo di L-Asp ad alte dosi con VCR e PDN può determinare tendenza alla trombosi piuttosto che verso l'emorragia; ciò è determinato dal fatto che, pur determinandosi una riduzione dei livelli di fibrinogeno, prevale l'azione trombofilica a causa della riduzione dell'Antitrombina 111 (AT-III) (17, 98).

Ricordiamo, infine, come bambini leucemici più piccoli, come tutti gli altri bambini possano andare incontro all'epistassi specie notturna, le quali determinano grandi apprensioni nei genitori; spetterà al pediatra dare il giusto significato, sdrammatizzando tali avvenimenti.

In caso di gengivorragia occorrerà eseguire un tamponamento locale con garze imbevute di antifibrinolitici, ed indirizzare il bambino al Centro per eventuali approfondimenti diagnostici.



Le infezioni

Esse rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da Leucemia (119): il piccolo leucemico è particolarmente suscettibile ad ammalarsi per infezioni batteriche, protozoarie, virali, fungine. Le cause sono numerose e tra loro intera-genti (10, 27, 119, 121, 190).

Naturalmente il periodo più critico è rappresentato dalla fase iniziale della malattia, sia per l'aggressività della malattia, sia per la compromissione delle condizioni generali.

La possibilità di febbre e di infezione è di circa il 12% se la conta di PMN è < 1000; sale al 28% se essa è < 100, ed è virtualmente del 100% se la granulocitopenia si mantiene per più di 4 settimane (118). Sulla base di numerosi studi la granulocitopenia è considerata come il maggiore fattore di rischio per le gravi infezioni: di certo non è l'unico se si pensa alla diversa incidenza in pazienti con conta granulocitaria simile (27, 121). Altri fattori sono senz'altro importanti: anomalie funzionali, chemiotassi, fagocitosi, la

capacità battericida (113, 118), l'alterazione della attività macrofagica (124) e delle barriere mucosali fisiologiche (per mucosite, cateteri endoatriali). La patogenesi può essere ricercata oltre che nella malattia di base e nel deficit nutrizionale, anche in alcuni farmaci come i corticosteroidi, gli alcaloidi della vinca, l'asparaginasi. Anomalie della fagocitosi e dell'attività battericida sono stati evidenziati durante i tre mesi dopo la SNC profilassi cranica (8). Inoltre la terapia citotossica agirebbe sui B e T linfociti con ridotta capacità di opsonizzazione e di fagocitosi, inadeguata agglutinazione e lisi batterica, alterazione della neutralizzazione delle tossine batteriche; nel complesso però, l'immunità umorale così come quella cellula mediata non è significativamente compromessa come in altre malattie neoplastiche dell'infanzia (118).

In relazione alla flora microbica ed alle sue modificazioni, sarebbero gli anaerobi i veri responsabili della così detta funzione di resistenza alla colonizzazione: preservando quindi gli anaerobi si eviterebbe la sostituzione della flora endogena da parte di altri germi; da ciò l'impiego nella profilassi di farmaci inattivi sugli anaerobi come il sulfametossazolo (tecnica di decontaminazione parziale) (67, 118, 122). Nella fase di mantenimento, come detto il rischio di infezione decresce ma è necessario osservare alcune misure di profilassi (tab. 12).

Infezioni batteriche

Esse assumono un ruolo determinante nelle fasi più mieloaplasizzante, quindi all'esordio e quando la malattia non è più in remissione.

La caduta dei PMN, spiega l'alta incidenza di sepsi anche mortali, ma può capitare che una particolare sensibilità alla terapia di mantenimento possa favorirne la comparsa anche nelle fasi meno aggressive.

I batteri più chiamati in causa sono (27, 183):

| |
|---|
| Evitare di frequentare luoghi affollati quando i PMN siano < 1000; |
| Sensibilizzare genitori, insegnanti, amici affinché segnalino eventuali contatti di familiari e di compagni di gioco con malattie infettive contagiose; |
| Non mandare il bimbo a scuola se sono stati segnalati casi di malattie infettive contagiose; |
| Evitare contatti stretti con ammalati; |
| Prestare attenzione alla comparsa di sintomatologia caratterizzata da febbre, tosse, tachicardia, tachipnea (eventuale pneumocistosi); |

Tabella 12. Misure profilattiche da osservare durante il periodo di mantenimento.

| | |
|--------------------------------|---|
| pseudomonas, enterobacteriacee | = Pseudomonas Aeruginosa, Klebsiella, E. Coli, Serratia, Enterobacter |
| germi gram + | = Staphilocoecus epidermidis, aureus, streptocoechi |
| anaerobi gram + o gram — | = Bacteroides fragilis, corrodens, etc. |

Negli ultimi anni è indubbio che si stia assistendo ad una patomorfosi con una sempre maggiore importanza di batteri Gram + (27, 47).

Le infezioni più frequenti sono nell'ordine: quelle broncopolmonari, delle alte vie respiratorie, dell'orofaringe, le sepsi generalizzate, infezioni cutanee, delle parti molli, delle vie urinarie e dell'apparato gastroenterico.

Per quanto riguarda la sede particolare attenzione va data alla compromissione broncopolmonare: le polmoniti sono seconde come causa di decesso solo alla sepsi. La patogenesi sarebbe da collegare alla colonizzazione dell'oro-faringe con successiva aspirazione nel polmone (6, 42).

La tabella 13 mostra le principali misure di profilassi delle infezioni batteriche in un paziente leucemico nelle fasi granulocitopeniche; per la terapia si rimanda al paragrafo sulla febbre e a quello sul trattamento del bambino neutropenico febbrile.

Infezioni Micotiche

La candida rappresenta il micete più importante sul piano eziologico e clinico; si è già fatto cenno alla candidosi orale di più frequente riscontro, anche nel bambino a domicilio nella fasi di riduzione dei PMN. Possiamo osservare inoltre balanopostiti, esofagiti, candidosi ano-rettale. Vedremo poi nel capitolo dedicato alla febbre nel bambino neutropenico il problema del trattamento delle forme sistemiche.

| |
|---|
| 1) seguire le più elementari norme d'igiene; |
| 2) profilassi delle infezioni del cavo orale, sia con una accurata igiene dei denti e delle gengive sia con l'utilizzo dei collutori; |
| 3) utilizzo del trimethoprim, sulfametossazolo (dose di 5 mg/kg/die di trimethoprim) sia per l'ampio spettro d'azione che comprende anche il pneumocisti Carinii (vedi dopo), sia per il fatto che viene salvaguardata la flora intestinale anaerobica della cui importanza già si è fatto cenno. |

Tabella 13. Profilassi delle infezioni batteriche.

Infezioni Protozoarie

Pneumocistis Carinii

Il pneumocistis carinii è un protozoo che vive allo stato latente nell'organismo; egli può subire una riattivazione endogena e determinare una broncopneumopatia, sia nel bambino con LLA all'esordio, sia in fase di mantenimento in l'CR; essa è una polmonite di tipo interstiziale e alveolare. Normalmente il quadro ha un esordio acuto (in 4-5 giorni). Nella fase conclamata si presenta con febbre, tosse, dispnea, tachicardia, cianosi; di solito a tale sintomatologia imponente non corrisponde un reperto obiettivo altrettanto evidente; talvolta il reperto è addirittura negativo. L'RX è indicativo, ma la certezza si ottiene con un'eventuale biopsia.

La profilassi

Ogni qualvolta il soggetto è neutropenico (fase iniziale e periodi con PMN < 1000):

— Cotrimoxazolo (5 mg/kg/die di Thrimethoprim) in 2 somministrazioni;

Terapia

Si basa sull'uso tempestivo di cotrimoxazolo alla dose di 20 mg/kg/die di thrimethoprim. Sospendere la terapia antiblastica per tutta la durata della malattia.

Toxoplasmosi

Asintomatica nel bambino immunodepresso, così come nel resto della popolazione, può talvolta evolvere in forma disseminata con grave interessamento d'organi ed apparati.

Profilassi

Già si è detto sulla raccomandazione di tenere lontano il piccolo dai gatti.

Terapia

Spiramicina alla dose di 50 mg/Kg/die in 2 somm. per 10-15 giorni.

Pirimetamina 1 mg/Kg/die in 2 somm. o Cotrimoxazolo 20 mg/Kg/die in 2 somm., tenendo presente la possibilità di piastrinopenia e leucopenia secondaria.

Giardiasi

Si discute sull'incidenza di Giardia lamblia e di parassiti in genere nei bambini leucemici sotto trattamento; l'incidenza è assai variabile in funzione delle aree geografiche e delle condizioni socioeconomiche dei bambini. Ciò spiega i dati discordanti nelle varie casistiche nei diversi Centri (29, 30); riferendoci alla nostra esperienza, avvallata da uguali risultati ottenuti in

altre sedi, l'incidenza sembra essere più bassa rispetto alle aspettative: questo potrebbe essere correlato alla particolare situazione dei piccoli leucemici: bambini soggetti ad attenzioni particolari, oltre che oggetto di cure continue.

Comunque per l'ampia diffusione di questa infestazione specie in alcune regioni, essa deve essere tenuta presente quando compare una patologia gastroenterica: ricordiamo che se misconosciuta la giardiasi può decorrere con una sintomatologia cronica, che può portare a malassorbimento.

Terapia

Metronidazolo 30 mg/Kg/die in 3 dosi per 10 gg. o antibiotici intestinali come Neomicina 50 mg/Kg/die in 2-3 somm. per 10 gg.

Infezioni Virali

Il bambino affetto da leucemia può andare incontro a comuni infezioni virali durante tutto il trattamento: ma esse non sono nella maggior parte dei casi più frequenti o gravi rispetto alla popolazione generale (33). Esse si osservano maggiormente nei bambini con LMA rispetto alle LLA. Le sedi più frequentemente colpite sono il tratto respiratorio e quello gastroenterico (33). Alcune malattie virali possono presentare un decorso estremamente grave, talvolta fatale, per cui devono essere tenute ben presenti alcune norme terapeutiche e profilattiche (10, 6).

Per quanto concerne le comuni norme di profilassi attiva con le vaccinazioni ricordiamo che:

— Vaccini preparati con virus vivi e/o attenuati, vanno assolutamente proscritti per tutto il periodo di trattamento (antipolio, antirosolia, antimorbillo).

Queste pratiche vaccinali potranno essere eseguite o riprese dopo almeno 12 mesi dallo Stop-Therapy.

— Vaccini con germi o virus morti, o con tossine (antidifterico-anti-tetnico) potranno essere eseguiti senza pericolo, possibilmente nell'intervallo tra una fase chemioterapica e l'altra e nelle fasi di mantenimento rispetto ai momenti più aggressivi.

Riguardo l'immunoprofilassi passiva vedremo per ciascuna malattia le immunoglobuline umane specifiche e iperimmuni, oggi a disposizione.

Infezioni da Herpes Virus

Gli Herpes Virus sono gli agenti più frequentemente in causa nelle infezioni virali gravi del piccolo leucemico (10, 169,190).

Ciò appare correlarsi con il deficit dell'immunità cellulo mediata, che sembra maggiormente condizionare l'incidenza di infezioni che condividono il meccanismo della riattivazione endogena (190).

La Varicella

Caratteristiche: periodi di incubazione variabile, può talora avere nel bimbo leucemico un decorso grave o fatale con interessamento generale dell'organismo e complicanze come: Miocarditi, Polmoniti, Encefaliti, forme Emorragiche (4, 10, 44, 190) La disseminazione viscerale avviene nel 30% dei casi ed appare favorita da un numero di PMN < 500. L'incidenza di casi mortali è del 5%, e la polmonite interviene nel 70-80% circa dei casi con interessamento viscerale; essa compare dai 3 ai 7 giorni dalla comparsa dell'esantema (10) La leucemia dimostra un più alto rischio per la pneumonite ed il decesso se rapportata ad altri tumori (44).

Profilassi

La maniera migliore, per evitare la malattia è rappresentata dalla profilassi diretta, con la non esposizione al contagio; in questo assume una grande importanza la sensibilizzazione dei familiari, degli insegnanti e dei compagni di classe, affinché ne segnalino i casi negli ambienti abitualmente frequentati dal bimbo.

Profilassi passiva

Immunoglobuline (Ig) anti-varicella-Zoster (anti-VZ); dosaggio 0,2-0,3 ml/Kg;

Aciclovir cps per os 10 mg/Kg/die, per 5-7 gg.

Le immunoglobuline devono essere praticate entro 72-96 ore dal contagio così come l'Aciclovir.

Terapia

Ig specifiche anti-VZ.

Ig iperimmuni 400 Mg/Kg/die e.v. ogni 2-3 gg

Aciclovir e.v. 500 mg/m²/die nei primi 2 giorni, seguito dalla somministrazione per os per 5-7 gg. L'Aciclovir si è dimostrato protettivo nei confronti della pneumonite, con scarsa neurotossicità rispetto all'adenina-arabinoside (44).

La terapia antitumorale deve essere sospesa fino a caduta delle croste, non in caso di presunto contagio.

Herpes Zooster

Il rischio di manifestare l'infezione è del 10% nei bambini affetti da Leucemia (10). A differenza della varicella la mortalità è molto bassa: 0,5-% ma è elevata l'incidenza di complicanze. La disseminazione al di fuori del dermatomero interessato si ha nel 12-27%, e, in particolare, la disseminazione viscerale appare correlata a bassi livelli di anticorpi circolanti ed ad un

ritardo della produzione di interferon intravescicolare (10). Le complicanze sono costituite da polmoniti, cheratite, trombocitopenia, miocarditi ed interessamento neurologico.

Pro filassi e Terapia

Valgono i discorsi fatti riguardo la varicella. Per quanto attiene l'Acyclovir, somministrato precocemente, determina una precoce cicatrizzazione delle lesioni cutanee ed una più rapida scomparsa del dolore: inoltre appare evidente una riduzione nella frequenza della disseminazione cutanea e viscerale che in tali soggetti rappresenta la complicanza più temibile (10, 190) Si potrà associare Acyclovir crema a livello locale.

Malattia da Cytomegalovirus

Anche in questo caso si tratta quasi sempre di una riattivazione del virus che permane in forma latente nell'organismo: ciò avviene nel 2-3% dei casi (10). Le manifestazioni cliniche appaiono spesso aspecifiche: febbre, anoressia, astenia, sudorazione notturna, mialgie, artralgie (108).

Coexiste, talvolta, interessamento gastroenterico: fegato, ghiandole salivari e surrene, splenomegalia e manifestazioni nevralgiche. Tale sintomatologia, può raramente divenire grave, tale da compromettere la vita del paziente.

Più rara è l'esposizione a contatti che eliminano cronicamente il virus con le urine e la saliva, o per acquisizione del virus da sangue trasfuso (oggi praticamente scomparsa, a parte la trasfusione di granulociti) (188).

Nei pazienti sottoposti a TMO la polmonite da CMV costituisce insieme alla GVHD la complicanza più terribile con comparsa dopo 7 giorni (vedi capitolo sul trapianto) in tutti i soggetti dopo il trapianto (178, 188).

Terapia

Non vi è alcuna terapia specifica: risultati incoraggianti sono stati ottenuti con l'Acidovir (500 mg/m²/die) o con somministrazione di Ig. iperimmuni ad alte dosi (200-400 mg/Kg e.v. ogni 2 gg.) (92).

Morbillo

Nel bambino leucemico il morbillo può assumere talvolta un decorso particolarmente grave, a volte fatale (119, 190). Le complicanze più temibili sono: la polmonite interstiziale a cellule giganti; l'encefalite acuta; la Pess che sembra insorgere dopo un periodo più breve rispetto ai bambini sani (119). Inoltre l'accentuazione dell'immunodepressione può portare a sovrapposizione batterica con episodi di broncopolmonite, talvolta mortali.

Profilassi

E' assolutamente necessario evitare il contagio; si consiglia i genitori di non mandare il bambino a scuola in periodo di epidemia. Se il contagio è sospetto non si interrompa la terapia antiblastica.

Profilassi attiva

Il vaccino allestito con virus vivo attenuato va assolutamente evitato.

E' invece utile somministrare i vaccini ai fratellini con età >18° mesi; essi dovranno evitare contatti col fratellino leucemico nella settimana successiva.

Profilassi passiva

Esistono le Ig antimorbillo iperimmuni, le quali devono essere somministrate entro 24-48 ore dall'eventuale contagio (dose 0,2/0,3 ml/kg/dose i.m.).

Terapia

Non esiste nessuna terapia specifica, solo sintomatica, usuale.

Se il bambino contrae il morbillo è necessario interrompere la terapia antiblastica che andrà ripresa dopo una settimana dalla scomparsa dell'esantema. Si consiglia una profilassi antibiotica ad es. con Ampicillina, Macrolidi per 10 gg. dalla comparsa dell'esantema.

Rosolia, Paretite

Ambedue presentano un decorso favorevole e non determinano complicazioni; vanno evitate se possibile perché determinano interruzione della terapia con le comune norme di profilassi diretta.

Profilassi attiva

I vaccini allestiti con ceppi di virus vivi ed attenuati vanno assolutamente proscritti.

Profilassi passiva

Data la benignità delle due malattie, l'impiego delle gammaglobuline iperimmuni non ha un gran valore.

Terapia

La terapia è sintomatica. Non va sospesa la chemioterapia antiblastica nel periodo di incubazione, ma solo in fase attiva di malattia.

Influenza

Il decorso è assolutamente favorevole

Profilassi attiva

Anche se da alcuni considerato inutile, il vaccino preparato con virus ucciso può essere di utilità nell'impedire l'insorgenza della malattia, la quale, pur sempre, determina l'interruzione della chemioterapia.

Nell'esperienza effettuata dal 1985 ad oggi presso il nostro Servizio tutti i soggetti LLA e LMA sottoposti a vaccinazione non hanno presentato la malattia raggiungendo livelli di anticorpi specifici che, pur ridotti rispetto alla popolazione di controllo, si mantenevano costantemente al di sopra dei livelli protettivi (17).

Terapia

Non esiste terapia specifica, solo sintomatica; nel caso di insorgenza sarà meglio instaurare una terapia antibiotica ad ampio spettro per evitare le complicanze batteriche, con l'interruzione della terapia antitumorale almeno nei giorni di più intensa sintomatologia.

Epatiti virali

I bambini LLA possono contrarre una epatite virale primitiva (epatite da virus A,B Non A non B) o secondaria con CMV, EBV, HV, TOXOPLASMA.

L'incidenza del danno epatico acuto e cronico e la sua eventuale correlazione con l'infezione da HBV è stata di recente oggetto di valutazione retrospettiva in campo nazionale (83). Durante la chemioterapia spesso si riscontrano segni clinici e di laboratorio indicanti danno epatico, con possibile induzione verso la cronicizzazione (87). Molti hanno dato importanza, considerata l'alta incidenza di HbS Ag positività, a un ruolo dell'infezione da virus B; altri attribuiscono all'azione diretta dei farmaci un ruolo eziopatogenetico preminente: soprattutto MTX, VCR e 6MP esercitano la loro tossicità a carico del parenchima epatico.

Dai dati pubblicati risulta un'incidenza di Epatite Acuta del 8% cc. sia in terapia che dopo, con positività dell'HbS Ag in questi casi del 60% cc.

L'evoluzione di queste epatiti dopo lo Stop Therapy è verso la cronicizzazione in cc. il 50% dei casi a prescindere dalla presenza o meno di HbS Ag positività. Ciò suggerisce l'importanza di altri virus specie del virus non A-non B, come responsabili di danno epatico (83, 87).

Si rende necessario quindi il controllo periodico delle transaminasi e di Markers durante il trattamento e dopo: si ricordi comunque che l'epatotossicità può svilupparsi in qualsiasi momento della chemioterapia e spesso risulta estremamente difficile stabilirne l'eziologia: in questi casi solo

la biopsia epatica risolverà il quesito, il dilemma non è ozioso: alcuni studi indicherebbero una prognosi negativa nei soggetti che hanno contratto Epatite B durante la terapia (129). I pazienti che presentano un'alterazione continua e ricorrente dei valori delle transaminasi per oltre 6 mesi, nonostante l'interruzione della chemioterapia antitumorale, devono essere sottoposti alla biopsia.

La presenza di alterazioni delle transaminasi è un evento abbastanza frequente che richiede una modulazione della terapia: in genere dopo pochi giorni una epatopatia da farmaci regredisce spontaneamente.

Profilassi passiva

Gammaglobuline aspecifiche 200 mg/Kg/die cv. per l'epatite da virus B.

La Febbre nel Bambino Neutropenico

Esula dai compiti che ci siamo prefissati, una trattazione dettagliata sulla terapia da praticare in un soggetto leucemico gravemente neutropenico, perchè tale situazione si presenta difficilmente nei periodi di mantenimento, essendo propria delle fasi più aggressive della terapia.

| | | |
|---|---|----------------|
| Misure colturali al momento del ricovero | Emocoltura, anche per Candida con antibiogramma Mielocoltura Urinocoltura Coprocultura Tampone faringeo | |
| Terapia antibiotica e antimicotica empirica per 72 ore ^(117, 119, 27, 121, 123, 39, 192, 37, 185) Monoterapia oppure Associazione 2-3 farmaci | | |
| Ceftraxione | Ceftraxione | Amikacina |
| o Ceftazidime | o Ceftazidime | o Teicoplanina |
| o Piperacillina | o Piperacillina | o Vancomicina |
| | o Aztreonam | |
| | o Azlocillina | |
| | o Imipenem | |
| Se dopo 4 giorni afebrile | Se persiste iperpiressia | |
| ▼ | ▼ | |
| Se PMN < 1000 Continuare terapia per 7 giorni | Modificare Associazione Antibiotica Associare ketoconazolo o Anfotericina-B | |
| Se Colture Positive Terapia antibiotica mirata sulla base dell'antibiogramma (40% dei casi) | | |

Tabella 14. Approccio al paziente leucemico febbrile neutropenico.

| | Fase della malattia | | |
|------------------|---|---|----------------------------|
| | Induzione | Remissione | Recidiva Fase terminale |
| Cause del dolore | La malattia Le manovre terapeutiche Farmaci (VCR) | Le manovre terapeutiche Farmaci (VCR) Osteoporosi Osteonecrosi | La malattia |
| Tipo di dolore | Dolore tipo osseo Muscolare Nevritico Cefalea Traumatismi (Fleboclisi, AM, PL) | Nevritico Muscolare Osseo Traumatismi | Dolore diffuso intenso |

Tabella 15. Patogenesi del dolore in relazione alle diverse fasi della malattia leucemica.

Rimandiamo al paragrafo sulla febbre le principali misure da prendere in caso di iperpiressia a domicilio. Vogliamo ricordare comunque che la comparsa di febbre rappresenta, in un bambino neutropenico, una emergenza vera e propria: egli andrà rapidamente ricoverato in ambiente ospedaliero dove verrà trattato secondo lo schema indicato in tabella 14.

Il Dolore

Il bambino leucemico può presentare sintomatologia dolorosa la cui patogenesi è diversa a seconda della fase della malattia (tab. 15).

Un ricerca retrospettiva su un'ampia casistica ha evidenziato come la LMA e la LLA, con il 67% e il 56%, sono al 3° e 4° posto tra i tumori dell'infanzia come causa di dolore (58), confermando come poco e male siano riconosciute le sindromi dolorose nel bambino leucemico. Il dolore, qualunque ne sia la causa, va adeguatamente trattato per evitare complicanze psicologiche come ansia, insonnia, sfiducia, depressione (84). Nell'affrontare il dolore si consiglia, in generale, di utilizzare inizialmente la via orale, certamente meno fastidiosa per il bambino. Solo in caso di impossibile utilizzo di questa via, si passerà a soluzioni alternative (i.m., e.v.). I dolori che maggiormente si presentano al pediatra durante la fase di remissione (mal di denti, cefalea, dolori al rachide, dolori muscolari, ossei e nevralgici e dolori a seguito di traumatismi; potranno usufruire di paracetamolo o dell'acido acetilsalicilico; meno frequente l'utilizzo di altri antidolorifici (tab. 16). Il dolore proprio delle fasi iniziali o di recidiva della malattia, causato dall'espansione della massa tumorale, potrà trovare

| Tipo di dolore | Terapia antidolorifica | Effetti Collaterali dei Farmaci |
|-------------------|---|--|
| Lieve | <i>Farmaci non Oppioidi</i> ASA 10-20 mg/kg x OS o e.v. ogni 4-6 ore | Disturbi G.E. Emorragie |
| | Paracetamolo 15-25 mg/kg x OS o e.r. ogni 4-6 ore | Epatotossicità |
| Moderato Forte | <i>Farmaci non Oppioidi</i> Oppioidi deboli Codeina Fosfato x OS 0,5 mg/kg/ogni 6-8 ore Destropropossifene Idrocl. 2-2,5 mg/kg/ogni 6 ore | |
| Forte Intenso | <i>Oppioidi Forti</i> Buprenorfina cps 0,2 mg 5 mcg/Lg/8 ore per via sublinguale Morfina Solfato x OS 100 mcg/Kd/dose (max 10 mg) se e.v. iniziare con 1/2 dose | Non associato ad altri oppioidi Nausea Sonnolenza, Stipsi Confusione Depressione Centri |

Tabella 16. Schema generale di terapia antidolorifica in bambino leucemico in relazione all'intensità del dolore.

soluzione con l'instaurarsi della stessa terapia antitumorale cui, comunque, andrà associata quella antidolorifica specifica (tab. 16).

Riguardo i timori di tolleranza ed assuefazione da oppioidi forti, studi piuttosto ampi confermano che nei bambini, in cui non vi è mai abuso, lo sviluppo della tolleranza è generalmente parallelo a quello della tolleranza agli effetti depressivi sul centro del respiro (84). Per cui, nel caso di necessità, dovranno essere utilizzati; specie nel caso del dolore che è proprio delle fasi preterminali e terminali, che andrà affrontato con la massima energia per permettere al piccolo leucemico una morte la più possibile serena, concedendogli, fino all'ultimo, di godere dell'amore dei familiari.

Essendo il bambino, per volontà sua e dei genitori, riaccompagnato a casa per gli ultimi giorni, spetterà al pediatra di base questo compito così ingrato e al contempo così importante.

La scuola ed il bambino leucemico

Un ruolo importante nello sviluppo normale di tutti i bambini è svolto dalla scuola. Per un bambino leucemico, il ritorno a scuola rappresenta una continuazione della vita, una grande speranza per il domani ed il tentativo di ottenere un nuovo equilibrio; un equilibrio che non nega la realtà della malattia e della sua gravità, ma la accompagna.

Una volta raggiunta la remissione, col ritorno a casa del bambino leucemico, non esistono ostacoli al rientro a scuola. I genitori spesso tendono a tenere a casa il bambino più di quanto sia necessario: bisognerà rassicurarli ed incoraggiarli a superare i timori e le esitazioni.

Bisognerà chiarire che non necessitano particolari precauzioni, tranne nei casi di epidemie come varicella e morbillo, mentre i vantaggi dello stare con altri bambini sono decisamente superiori agli svantaggi legati ad una possibile infezione.

Sarà necessario avere contatti con l'insegnante il quale dovrà essere edotto sulla malattia del bambino e sulle cure, nonché sulla consapevolezza che egli ha raggiunto nei confronti del suo male (157). Se l'insegnante è incapace nel trattare con un bambino leucemico in classe, il piccolo percepirà questo disagio e questo potrà sfociare, in conseguenze negative, sul suo comportamento scolastico e sociale. Al contrario il bambino percepirà l'atteggiamento affettuoso, interessato, disponibile da parte dell'insegnante; sarà fondamentale che questi stimoli il bambino all'attività scolastica in modo graduale e proporzionato al suo stato di salute (157). Il bambino, cioè, potrà continuare a realizzare se stesso; egli è un bambino che vive, cresce, si sviluppa e tenta ammirevolmente di imparare nonostante la sua particolare situazione (157). I compagni di scuola in genere sono informati sulla serietà della malattia. Ad essi spetterà comprensione ed aiuto nei confronti dei loro compagni leucemici, specie quando essi avranno difficoltà a scuola per varie ragioni, come quelle legate alla caduta dei capelli, ai mutamenti morfologici legati al trattamento (alte dosi di cortisone), alle assenze per effettuare terapie o esami.

Andrà evitato qualsiasi atteggiamento di commiserazione o di pietismo: specialmente la cosiddetta "Eutanasia Psicologica" (175).

L'attività sportiva

La pratica sportiva ha una grandissima importanza nella vita di un bambino.

Essa permette una migliore maturazione del corpo in via di sviluppo, e, non secondariamente, ha degli influssi estremamente benefici sulla sua maturazione psicologica. Inoltre offre al paziente la possibilità di venire incontro ai suoi bisogni di gioco, di comunicazione, di crescere e confrontarsi con i suoi coetanei. Anche nel bambino leucemico essa andrà consigliata e sollecitata già nel periodo di mantenimento; andranno evitati quegli sports dove il contatto fisico può essere pericoloso come il rugby, la lotta, favorendone altri meno traumatici.

Talvolta ci si scontrerà con le manie iperprotettive dei genitori specie verso i bambini più piccoli: questi atteggiamenti vanno compresi ma combattuti” perchè possono ostacolare la maturazione psicofisica dei bambini (190).

Va tenuta presente la possibilità di eventuali danni a carico del parenchima polmonare e soprattutto cardiaco per l'utilizzo di farmaci potenzialmente cardio-tossici come antraciclinici e CPM. Ciò richiederà valutazione accurata dell'eiezione ventricolare e degli eventuali residui, per via ecografica.

Si ricordi, infine, il problema dell'osteoporosi da cortisone la cui presenza associata all'ipotrofia muscolare propria delle fasi più aggressive della terapia, deve consigliare un inizio graduale dell'attività con progressiva intensificazione.

Riguardo l'eventuale richiesta di attività sportiva agonistica, essa non va preclusa qualora il soggetto dimostri un particolare interesse e le condizioni fisiche lo consentono; casistiche sempre più numerose dimostrano che i risultati sportivi ottenuti, possono essere estremamente soddisfacenti (38).

Il servizio militare

La legislazione italiana prevede la riforma per gli emopatici: nonostante le ottime condizioni generali che attestano la perfetta guarigione dalla leucemia diagnosticata anche 12-15 anni prima, il medico militare di solito rilascia rapidamente l'esonero. Molti “exleucemici” hanno comunque svolto senza problemi il Servizio Militare, non avendo denunciato la loro pregressa malattia.

Si auspica che, come negli Stati Uniti, vengano introdotte nella nostra legislazione delle chiare norme che permettano anche a coloro che sono guariti di leucemia di poter svolgere il Servizio Militare. Essi sono ormai guariti, e perfettamente “abili” alla vita e quindi anche ai doveri militari.

Le vacanze

Il bambino leucemico può trascorrere dei periodi di vacanza, sia al mare

che in montagna. Questo avrà senz'altro dei benefici influssi sul vivere suo e della sua famiglia con la malattia.

Naturalmente nella scelta dei periodi di vacanza, si dovrà tenere conto delle esigenze terapeutiche; non si dovranno saltare le terapie anche se si potrà avere una certa elasticità, acconsentendo a qualche giorno di "ritardo", se richiesto. Se poi il bambino dovesse recarsi per lunghi periodi, lontano dal Centro, si contatterà il più vicino laboratorio d'analisi o Ospedale, per i controlli ematologici, i cui risultati saranno comunicati al pediatra o al Centro. Riguardo il problema se prendere o meno il sole sul capo, ricordiamo che va evitato:

- nei 2-3 mesi successivi alla Cobalto profilassi cranica;
- duranti i cicli di chemioterapia con farmaci antiblastici capaci di dare ipersensibilità alla luce (Ara-C, Purinethol, Methotrexate).

Lo stop terapia

Il momento della sospensione definitiva della terapia è il traguardo più importante e atteso costituisce una fase estremamente critica per la vita del bambino e dei suoi cari (106, 178).

Dopo anni di lotta, la mancanza del supporto, anche psicologico, offerto dalla terapia e diradarsi dei controlli presso il Day-Hospital creano, nel bambino e nei suoi genitori uno stato di profonda insicurezza derivante dalla convinzione di essere meno protetti.

E' il momento in cui si fondono il timore per una eventuale ricomparsa della malattia che nessuno può escludere, e la speranza di una guarigione che è sentita più vicina.

E' in queste circostanze critiche ed angosciose che il ruolo dei vari operatori sanitari, che ruotano intorno al bambino, diventa essenziale.

Nel corso di un colloquio, che normalmente avviene nel Centro di Oncoematologia, i genitori vengono informati sulla situazione clinica e prognostica della malattia.

Spesso è presente anche il bambino: ciò dipende dal grado di comunicazione che si è avuto con lui negli anni precedenti.

Durante il colloquio, i genitori e il bambino di solito vogliono sapere se esistono danni distanza, disturbi nell'accrescimento, disturbi nella sfera genitale; sono preoccupati che il bambino possa trasmettere alterazioni genetiche.

Spetterà al medico del Centro prima, e al pediatra di base dopo, aiutare i genitori alla comprensione che questo è un primo grande risultato ottenuto. Se all'inizio della terapia le possibilità di guarigione erano del 50-60%, al momento dello stop sono divenute del 70-80% perchè solo il 20% dei bambini che raggiunge questo risultato, ricade.

I medici dovranno essere il più possibile esaurienti nel rispondere alle domande dei genitori e del bambino e spiegare l'importanza degli esami off therapy per poter escludere la presenza della malattia. Verranno informati che dovranno recarsi periodicamente, a Centro, inizialmente con frequenza mensile che diventerà trimestrale dopo il primo anno, semestrale o annuale negli anni successivi.

Visitare il bambino periodicamente contribuirà a far sentire i genitori sempre "sotto controllo"; ciò, associandosi a tutta una serie di esami al momento dello stop terapia, e a controlli periodici successivi, tranquillizzerà il bambino ed i suoi cari i quali si sentiranno sempre oggetto di attenzione nel momento in cui i legami con lo stesso Centro si allentano.

Il pediatra ed il medico di famiglia, che hanno seguito per anni il bambino, avranno un nuovo fondamentale compito. A loro spetterà controllare lo stato di guarigione, gli eventuali effetti collaterali a distanza, nonché la qualità della vita del bambino. Essi dovranno saper infondere fiducia e sicurezza all'intero nucleo familiare.

Tutto ciò avverrà mantenendo uno scambio continuo d'informazioni col Centro di Oncoematologia Pediatrica; questo permetterà al pediatra di aggiornare ed affinare le proprie conoscenze sui problemi connessi alla leucemia ed ai suoi effetti collaterali, dall'altra darà al pediatra oncologo continue informazioni sul bambino e sulla sua famiglia, non altrimenti ottenibili.

Gli effetti collaterali a distanza

I sempre migliori risultati ottenuti con la polichemioterapia antitumorale nella leucemia infantile si sono concretizzati in un aumento della sopravvivenza libera da malattia con un numero sempre più crescente di bambini che raggiunge lo stop therapy ed una probabile guarigione, della quale è sempre più importante determinare il costo. Da qui gli sforzi si sono rivolti alla qualità di questa sopravvivenza ed alla valutazione dei possibili effetti collaterali connessi alla malattia ed al suo trattamento (88, 115, 138); la letteratura è estremamente ricca di segnalazioni relative a danni tardivi riscontrati nei piccoli leucemici guariti.

Nel complesso possiamo dire che la maggior parte di pazienti off therapy sta bene e svolge normale attività; l'affinamento delle metodiche d'indagine ed il sempre maggior numero di soggetti off therapy su cui indagare, ha permesso di identificare e valutare più chiaramente gli eventuali danni, già noti da tempo, al cervello, al fegato, stilla crescita, in campo endocrinologico.

Inoltre gli studi si sono rivolti su altri organi ed apparati come occhi, denti; anche la capacità riproduttiva e la teratogenesi sono oggetto di approfondite valutazioni. Compito del pediatra di base, sarà quello di valutare la comparsa di eventuali danni a distanza.

Solo per seguire un criterio di sistematicità, elencheremo i principali organi ed apparati interessati da possibili danni e la natura di questi.

Accrescimento staturò-ponderale

I possibili effetti della terapia nella LLA sull'andamento della crescita staturò-ponderale è ancora oggetto di discussioni ed i dati disponibili in letteratura non sono univoci. La maggior parte degli autori indica, riguardo il peso, una riduzione nei primi mesi, a causa della malattia e degli effetti collaterali della terapia intensiva. Successivamente si assiste ad un recupero piuttosto rapido, seguito, negli anni di mantenimento, da un aumento rispetto ai dati in percentili di partenza, con un progressivo incremento che persiste anche dopo molti anni dallo stop-therapy. Negli off therapy è accertata inoltre una discreta frequenza di obesità, 15-20%, la quale si instaura soprattutto nel primo anno dopo lo stop-therapy (193). Tale dato è stato di recente confermato da uno studio retrospettivo svolto dall'AIEOP su scala nazionale. Tale comportamento troverebbe spiegazione nei farmaci usati, specie cortisone, nella dieta, nella mancanza di esercizio ed in elementi di ordine psicologico culturale che diverrebbero preminenti specie nella fase di off therapy (85) insieme all'interruzione di MTX e 6MP che causano malassorbimento (82). Riguardo l'altezza, la maggior parte degli studi, evidenzia un deficit staturale più accentuato nel 1°-2° semestre di terapia intensiva e tendente, dopo il primo anno, ad un parziale recupero. Responsabili sarebbero la terapia con cortisonici, dosi e campi di RX profilassi cranica, con conseguente deficit di GH, età di inizio del trattamento. Secondo molti autori la riduzione è molto più rilevante nei pazienti sottoposti a radioterapia rispetto a quelli trattati con sola chemioterapia (144, 184). Il deficit sarebbe più evidente nelle femmine puberi alla diagnosi; se la malattia insorge in epoca prepuberale non si noterebbe differenza con la popolazione sana (69, 81, 100, 144). Studi recenti avrebbero dimostrato che il difetto staturale verrebbe spontaneamente corretto negli anni successivi. In uno studio sulla nostra casistica di LLA abbiamo notato come, riguardo l'altezza, i bambini trattati con gli ultimi protocolli 82-87, non solo recuperano il dato in %ili di partenza ma dopo 18-24 mesi tendono a superano.

La sfera endocrinologica

L'asse ipotalamo ipofisario nei bambini con LA, è oggetto di studio da molti anni, specie da quando l'osservazione che bambini trattati con forti dosi di raggi per tumore cerebrale primitivo, comunemente sviluppavano un deficit di GH. I risultati di questi studi apparsi finora in letteratura sono difficilmente comparabili per l'utilizzo di trattamenti terapeutici diversi:

alcuni hanno riscontrato alterata risposta del GH allo stimolo con Arginina e Insulina, in quei bambini che in passato avevano ricevuto dosi superiori a 2400 RADS (69); altri hanno evidenziato un deficit nella secrezione pulsatile, specie notturna, del GH che potrebbe dipendere da un'alterazione del GH RH endogeno (19, 144); altri ancora hanno rilevato riduzione nelle secrezioni di ACTH e TSH (148), risultati non confermati da molti altri autori. Nel complesso possiamo dire che la maggior parte degli studiosi è concorde nell'affermare che la funzionalità dell'asse ipotalamo ipofisario dei bambini leucemici lungo sopravvissuti risulta nella "norma", specie con l'adozione, negli ultimi anni di protocolli che utilizzano dosi di RX profilassi più basse (1800 RADS max 2400), pur in presenza di qualche piccola alterazione funzionale (184), nei confronti di stimoli con l'Insulina o Arginina, L-Dopa, Glucagone (139). In ogni caso non risulta esistere, come detto nel paragrafo precedente, una correlazione clinica tra alterata risposta agli stimoli e statura (19, 184). Riguardo la sfera gonadale, è stato osservato nelle femmine un aumento dei livelli di Gonadotropine, attribuibile ad un danno gonadico primitivo; altri hanno segnalato casi di pubertà precoce secondaria a danno ipotalamico da radioterapia, con menarca anticipato di 2 anni (81). Comunque la funzione gonadale sembra essere ben preservata nella quasi totalità dei lungosopravvissuti come dimostrano i vari studi eseguiti riguardo l'aspetto istologico e funzionale (64, 107).

Complicanze dentali

Il cancro e la sua terapia causano effetti sistemici e dentali importanti. Gli effetti acuti, secondari alla somministrazione della chemioterapia, sono ben conosciuti (111), mentre alla RX terapia sono fatti risalire alcuni effetti cronici (15). Per quanto riguarda i bambini leucemici sono stati fatti studi sulla base di ricerche sperimentali (2, 130) e di rilevazioni in altri tumori dell'infanzia (66, 194) le quali hanno più volte confermato che l'eruzione dentale e l'odontogenesi possono essere inibiti da antineoplastici come la cyclophosphamide (CPM) (130). I lavori più recenti apparsi in letteratura hanno dimostrato, in una significativa percentuale di bambini in off therapy, le seguenti alterazioni:

- sottigliezza della porzione apicale dei molari, premolari e canini;
- i secondi premolari spesso più corti della media;
- i primi premolari più corti se confrontati con la crescita dei corrispondenti primi molari in relazione all'età al momento della diagnosi, confermando l'importanza di questo dato (140). La maggior parte degli autori è d'accordo sul fatto che l'alterazione della crescita dentale non sia correlata al sesso e non venga modificata dal protocollo (140).

Complicazioni oculari

Le recidive oculari, un tempo frequenti, sono ora meno comuni dopo l'introduzione della profilassi del SNC e della chemioterapia sistemica (133). Le aumentate percentuali di guarigione hanno spostato l'interesse verso le complicazioni oculari precoci o a distanza. Eritema e pigmentazione della sclera, riduzioni delle ciglia, congiuntivite cicatrizzante e ulcerazioni corneali sono state osservate dopo RX profilassi cranica con alte dosi (>3000 rads); rare le complicazioni intraoculari come la cataratta, la retinopatia da radiazione, la neuropatia ottica, e la riduzione della secrezione lacrimale (187). Tutti gli autori concordano sull'assenza di riduzione dell'acuità visiva, mentre le complicazioni prima menzionate, osservabili soprattutto in quei pazienti trattati con alte dosi di RX terapia, non si riscontrerebbero con la sola chemioterapia intratecale e con i dosaggi di 1800 o 2400 RADS, dose comunemente usata nella RX profilassi cranica (187). Nel complesso le complicazioni oculari sono rare e minori; l'intensificazione della chemioterapia antiblastica suggerisce comunque una maggiore attenzione su eventuali danni a distanza per cui si raccomanda un controllo oculare durante la terapia e a distanza da questa.

Sistema Nervoso Centrale

L'introduzione della SNC profilassi, se da un lato ha contribuito a migliorare, specie nei LLA, la sopravvivenza con il ridursi delle recidive meninee, ha determinato l'aumento nella frequenza di complicazioni neurologiche precoci ed a distanza (101). I tre più importanti fattori causali sono: RX profilassi craniale e spinale, MTX I.T., MIX a dosi intermedie. Il danno appare correlato all'utilizzo di due o più di queste modalità di trattamento. Istologicamente si osserva: leucoencefalopatia subacuta, microangiopatia calcificante, e atrofia corticale (26). Questi quadri vanno distinti da quelli dovuti all'infiltrazione leucemica (55) o da quei rari casi di encefalite dovuta ad una infezione da VZV, morbillo e dalla PHSS, che può causare disabilità progressiva e morte. L'utilizzo ormai consolidato della TAC e quello sempre più diffuso della RMN ha permesso di ampliare la conoscenza su questi danni a distanza, e servendosi di queste metodiche non invasive, di valutare l'incidenza di tali alterazioni anche in soggetti asintomatici. Nel complesso dell'osservazione dell'ampia letteratura esistente in materia si può affermare che:

- 1) esiste un'elevata incidenza di complicanze neurologiche (101);
- 2) esiste una correlazione tra anomalie organiche e funzioni neuropsicologiche alterate (26);

3) queste vanno dal deficit della memoria, specie a breve termine, difficoltà di attenzione e concentrazione (112) alterata abilità nei tests matematici e costruzionali, alterazioni del IQ, disturbi del comportamento, depressione, talvolta fobie;

4) I pazienti con calcificazioni intracerebrali presenterebbero alterazioni psicologiche più gravi rispetto a quelli con atrofia cerebrale o TAC normale (26);

5) Alterazioni della TAC (aree ipodense) compaiono anche in soggetti asintomatici (55);

6) Le alterazioni sono più gravi nei bambini più piccoli alla diagnosi in relazione all'importanza dello sviluppo psicomotorio fondamentale in questa età (75, 110);

7) Occorrerà un lungo follow up prima di poter affermare se i danni sono reversibili, statici o progressivi (25).

Apparato Cardiocircolatorio

La cardiomiopatia congestizia è una complicanza legata all'utilizzo di farmaci antraciclinici come Daunoblastina, Adriamicina; essa compare da pochi giorni a 6-8 mesi dalla terapia e porta a scompenso cardiaco congestizio. A parte questa grave complicanza, rare sono le alterazioni elettrocardiografiche così come le anomalie del ritmo che assumono quasi sempre carattere di benignità.

Apparato Gastroenterico

Già si è fatto cenno all'enteropatia da MIX ed alle percentuali di epatiti virali acute e croniche. Ricordiamo ancora una volta come molti farmaci siano potenzialmente epatotossici (Ara-C, DNM, ADR), ma soprattutto il MTX può determinare quadri di fibrosi epatica ad evoluzione cirrogena (105).

Apparato Respiratorio

Rarissimi, 0,2-0,3%, i quadri a distanza di fibrosi polmonare o di bronchite asmatiforme (1050).

Apparato Uropoietico

Non viene segnalata in letteratura alcuna affezione a distanza degna di nota.

Apparato Locomotore

Da più parti è stato segnalato come la frequenza di scoliosi sia maggiore

nei soggetti trattati nei primi 2 anni di vita o dopo il decimo anno. Abbiamo già fatto cenno alle altre precoci complicanze a carico osseo ed articolare come l'osteonecrosi, che possono manifestarsi anche a distanza dello Stop-Terapia.

Cute e Annessi

Nei mesi successivi la sospensione della terapia è possibile evidenziare lesioni eritomatodesquamativo, come seguito di manifestazioni già comparse in terapia o a distanza da essa.

La recidiva

La comparsa di recidiva costituisce un momento estremamente critico nell'evoluzione della Leucemia infantile possibilità di guarigione si riducono e i genitori, ben consci del significato di tale avvenimento, sono presi da un grande sconforto, temendo che ciò rappresenti l'inizio di una lunga agonia che condurrà inevitabilmente alla morte. Nel rapporto con i genitori tutti gli sforzi degli operatori sanitari dovranno tendere, in questo momento al conseguimento dei seguenti risultati:

— Chiarire che esiste ancora una discreta possibilità di guarigione la quale è diversa a seconda del momento e del tipo della ricaduta: più grave la recidiva midollare in terapia e entro 6-12 mesi dallo "Stop-Terapia", meno grave se avviene dopo tale periodo o se si tratta di recidiva meningea isolata;

— E' possibile ottenere una nuova remissione nel 90% di LLA e nel 50% delle LMA, la quale potrà permettere un eventuale trapianto o una nuova fase di mantenimento con un nuovo "Stop-Terapia".

I genitori di fronte alla recidiva possono assumere atteggiamenti di rifiuto, grande sconforto o depressione, sono comportamenti che andranno compresi e rispettati, così come andrà rispettato ogni desiderio da parte dei genitori di chiedere consulto in altri Centri; è pienamente comprensibile che un genitore voglia sentirsi sicuro di fare tutto il possibile per il figlio.

Fase terminale

In una ancora significativa percentuale di casi, dopo diverse recidive, l'instaurarsi della resistenza ad ogni nuovo tentativo terapeutico prelude alla morte del bambino leucemico. Compito degli operatori sanitari sarà quello di offrire al bambino le più efficaci terapie di supporto per ridurre o evitare il dolore, le emorragie, la nausea e i vomiti. Questo, insieme alla riduzione del carico di terapia che ha il vantaggio di evitare la tossicità da farmaci, potrà permettere al bambino leucemico di vivere serenamente gli ultimi

momenti della sua vita circondato dall'amore dei suoi cari. Il sostegno psicologico nei confronti del piccolo e della sua famiglia dovrà essere massimo, nonostante il carico emozionale che in questi frangenti accompagna gli stessi medici; l'obiettivo sarà quello di stare vicino ai genitori per permettergli di "accettare" la realtà, contribuendo a creare quell'atmosfera serena e tranquilla di cui il bambino dovrà godere negli ultimi momenti della sua vita. Si concorderà, col pediatra e i genitori, se mantenere il bambino in ospedale o mandarli a casa; quest'ultima scelta è per noi quella ottimale. In tal caso naturalmente il maggior conforto ai genitori e la miglior assistenza al bambino sarà dato dalla presenza del pediatra e del medico di famiglia (vedi capitolo sul dolore per la terapia antidolorifica). Riguardo il problema su come affrontare il discorso della fase terminale e della morte con il bambino, vorremmo individuare alcuni punti fondamentali:

1) Il concetto di morte nel bambino è correlato all'età.

Secondo studi più recenti è ormai appurato che il bambino raggiunge la comprensione della morte molto prima di quanto si pensasse. Nei primi 2 anni il bambino non ha un concetto di morte vero e proprio, ma lo interpreta come il distacco dagli affetti. Negli anni successivi il concetto è ancora vago, ma già dall'età di 6 anni comincia a capire che la morte è un evento che lo può riguardare direttamente e ha un carattere di irreversibilità.

2) Un bambino con una malattia grave e quindi anche un leucemico, raggiunge più precocemente la consapevolezza che qualcosa minaccia la sua vita (159)

3) Egli si forma un'idea sempre più chiara della sua morte man mano che gli si avvicina, questo malgrado tutti gli sforzi dei genitori e del personale medico e paramedico di impedire che capisca ciò che sta per succedere (159, 160)

4) Il non poter esprimere questi sospetti, il non poter "comunicare" queste paure, gli daranno un senso di isolamento, di confusione, di depressione. La paura dell'ignoto è peggiore di ciò che si conosce.

5) È risaputo che i familiari che mostrano il migliore livello di adattamento alla morte del loro bambino sono quelli che hanno comunicato apertamente con lui, anche sul problema della morte (84, 162). Sulla base di quanto affermato, si dovrebbe giungere a un colloquio aperto col bambino in fase terminale.

Si dovrebbero essenzialmente valorizzare i seguenti punti (159, 160, 161):

— La morte non è dolorosa; dopo di essa il dolore non tornerà.

I bambini sono molto preoccupati di riuscire a sconfiggere il dolore e sarà importante rassicurarli che finalmente non ci sarà più.

— E' importante e bello dirsi addio quando qualcuno muore; fa sentire meglio il bambino, i fratellini, le sorelline, i genitori.

— Se i genitori piangono mentre parlano con lui o dopo aver parlato con il medico, è perché non vogliono perderlo perché lo amano tanto.

Comunque, dopo che lui non ci sarà più, i suoi cari ripenseranno ai momenti felici e il ricordo continuerà a vivere nella mente e nell'animo.

Questi discorsi dovrebbero essere fatti usando un linguaggio che sia adatto al livello di comprensione proprio del bambino. Si dovrà tenere ben presente che per un bambino è più importante la forma del contenuto; il bambino, cioè, trascurerà anche "errori" se il "modo" con cui il concetto è stato espresso, gli risulterà piacevole. Tutto quanto detto, è molto bello in teoria, ma si scontra con grosse difficoltà. Chiaramente non tutte le famiglie possono sostenere l'aperta comunicazione, e lo stesso medico può essere sopraffatto dalla sua emozione. In ogni caso, si dovrà dedicare tutto l'impegno possibile affinché le famiglie, che vanno rispettate nei loro desideri e nelle loro scelte, vengano portate alla comprensione di queste problematiche, convinti che tale comportamento le aiuterà ad "accettare" meglio la morte del loro congiunto.

Dopo la morte del bambino

Nel periodo immediatamente successivo alla morte del bambino, spesso si assiste ad un rinchiudersi dei genitori in se stessi, spossati da tanti anni di battaglia "inutile" con la malattia, con sensi di colpa, di rabbia, di dolore, di smarrimento per ciò che è successo. Si stenta ad "accettare" ciò che è avvenuto, con atteggiamenti di rifiuto, assecondati in questo da parenti ed amici che, comprensibilmente, tentano di avvolgere in una atmosfera protettiva la famiglia. Si interrompe quasi sempre il contatto con i medici di reparto e con quello di famiglia. Sulla base dell'altrui (87) e della nostra esperienza, possiamo affermare quanto sia invece importante, che già dopo pochi giorni dalla morte, si contattino i genitori parlando di ciò che è successo, esprimendo solidarietà, ma dando la piena disponibilità ad un incontro quando e come essi vorranno. Abbiamo potuto constatare come questi colloqui servano ai genitori, non soltanto per esprimere i loro dubbi sull'aver fatto quanto era possibile per il loro bambino, per chiedere spiegazioni, capire insomma perchè il loro bambino sia morto, ma anche per aiutarli concretamente ad "appropriarsi di questo avvenimento". Da parte del medico non si dovrà avere paura di parlare di ciò che è successo; è proprio questo che a loro serve, non discorsi astratti. Questi colloqui, siamo sicuri, non potranno che aiutare i genitori a superare questa grande tragedia e, a poco a poco, "tornare alla vita".

Conclusioni

La Leucemia Acuta è la neoplasia più frequente in età pediatrica.

L'incidenza risulta pari a 32-50 casi per 1.000.000 di bambini di età compresa tra 0 e 15 anni. Circa l'80% di tutti i casi è costituito da forme linfoblastiche acute, il 15-20% da LMA e il restante 2% da forme croniche specie mieloidi, essendo la diagnosi di linfoblastica cronica estremamente rara. A partire dagli anni 70, si è assistito ad un netto miglioramento nella prognosi della LLA e, in minor misura, della LMA. Al conseguimento di tali risultati hanno contribuito in maniera determinante, da un lato gli studi di cinetica cellulare con il conseguente utilizzo di nuovi o già conosciuti farmaci chemioterapici in protocolli sempre più efficaci e razionali, l'affinarsi delle procedure diagnostiche, nonché il miglioramento della terapia di supporto (antiinfettiva, metabolica, trasfusionale), dall'altro la sempre più stretta collaborazione tra pediatra oncologo, radiologo, radioterapista, immunologo, e tra tutte queste specialità e il pediatra ed il medico di base. Considerando gli ultimi dati apparsi in letteratura, si può affermare che circa il 50-60% dei bambini affetti da LLA è da considerare guarito, e non è molto lontana la prospettiva di portare tali risultati all'80-85%. In ogni caso, prescindendo dalla prognosi a distanza, il 98% dei bambini con LLA e il 90% cc con LMA, raggiungono la remissione completa e, dopo alcuni mesi, possono tornare a casa e riprendere una vita normale compatibilmente con le scadenze terapeutiche. La finalità di questa pubblicazione è, non soltanto, quella di dare una informazione generale sulle problematiche riguardanti la diagnosi di queste forme, la prognosi e i protocolli terapeutici, ma anche, di fornire al pediatra ed al medico di base i mezzi atti ad affrontare, nella maniera più adeguata, per ciò che a loro compete, i problemi del bambino leucemico a domicilio. Il pediatra di famiglia dovrà sentirsi coinvolto, da un lato nel limitare sempre più i periodi di ricovero, affrontando, per quanto possibile a domicilio le varie complicanze che, via via, si porranno, in stretta collaborazione con l'oncologo pediatra, dall'altra nel favorire una guarigione non solo biologica, ma anche psicologica e sociale: il cosiddetto concetto di "vera guarigione", con il reinserimento del bambino nel suo mondo nella maniera più completa; insomma, partecipare allo sforzo di tutte le strutture socio-sanitarie atte alla cura di questi piccoli bambini, di assicurare loro una reale "qualità" di vita. Infine si è voluto evidenziare quanto può essere importante il ruolo del pediatra di base e del medico di famiglia, nell'affrontare le problematiche psicologiche ed emotive che il piccolo e la sua famiglia devono affrontare nelle varie fasi della malattia. Stare vicino al piccolo ed ai suoi cari, comprendendo e rispettando le loro paure, i loro bisogni, le loro emozioni, così come i loro limiti, nelle varie fasi della malattia, anche le più negative, avrà il risultato di non farli mai sentire soli, disperati, e porterà come ricompensa amore, gratitudine e tanta stima.

APPENDICE A

| Protocollo AIEOP * | Parametri di Eleggibilità |
|-------------------------|--|
| 8701 (Basso Rischio) | Morfologia FAB L1 e GB < 10.000 e Età compresa tra 36-83 mesi |
| 8702 (Medio Rischio) | Età compresa tra 1-15 anni con GB < 50.000/mm ³ o GB tra 10.000 e 49.999 se età compresa tra 36-83 mesi o GB < 10.000 se età compresa tra 36-83 ma FAB L2 |
| 8703 (Alto Rischio) | GB > 50.000 o FAB L3 o Immunologia T o AUL |

* AIEOP: Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

APPENDICE B

Schema Generale dei Protocolli AIEOP per le LLA

| | 8701 Basso Rischio | 8702 Medio Rischio | 8703 Alto Rischio |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Introduzione | PDN | VCR DNM MTX IT | L-ASP |
| Intensificazione | 6-MP MTX IT | X-RT 6-MP MTX IT | X-RT 5-MP MTX I.T. MTX ev |
| Reinduzione Rinforzata | PDN | VCR DNM | PDN VCR DNM L-ASP |
| Mantenimento | 6-MP MTX | VCR PDN | 6-MP MTX VCR PDN L-ASP |

APPENDICE C

| FARMACO | TOSSICITA' | SOMMINISTRAZIONE |
|---|---|------------------------------|
| Adriamiciana ADR (Adriablastina) | cardiaca turbe del ritmo scompenso grave cardiotossicità oltre i 550 mg/m ² necrosi da stravasato alopecia, stomatite, leucopenia | e.v. |
| Asparaginasi L-Asp (Crasnitin) | anafilassi, ittero leucopenia stomatite, diarrea | i.m. s.c. e.v. |
| Ciclofosfamida CP (Endoxan) | granulocitopenia nausea cistite, alopecia | p.o. i.m. e.v. |
| Citarabina ARA-C (Aracytin) | granulocitopenia diarrea, vomito reazione meningea se I.T. | e.v. I.T. s.c. |
| Daunomicina DNM (Daunoblastina) | granulopenia turbe del ritmo scompenso cardiaco grave tossicità oltre dose cumulativa 600-800 mg/m ² | e.v. |
| 6-Mercaptopurina 6-MP (Purinethol) | leucopiastrinopenia nausea, vomito, colestasi dermatite | o.s. |
| Methotrexate MTX (Methotrexate) | diarrea, epatotossicità stomatite, tossicità neurologica, transitoria o leucoencefalopatia progressiva | o.s. i.m. I.T. e.v. |
| Vincristina VCR (vincristina) | neuropatia periferica, paresi, stipsi, dolori ossei, necrosi locali per stravasato | e.v. |
| <p>Principali farmaci utilizzati nelle leucemie acute dell'infanzia con, tra parentesi, i nomi commerciali. p.o per o.s. i.m intramuscolo e.v. endovena s.c. sottocute L.T. intratecale</p> | | |

Bibliografia

- 1) Abelson HT et Al. Commentary: "Methotrexate and Central Nervous System Toxicity". *Cancer Treat Rep*, 62 :1999, 1978.
- 2) Adatia AK et Al.: "The effect of Cyciophosphamide on eruption of the continually growing mandibularofthe rat". *Arch. Oral Bid*, 26:607, 1981.
- 3) AIEOP Supplemento al Bollettino N 9,1988
- 4) AIEOP: "Studio retrospettivo delle infezioni da virus varicella zoster nei bambini oncologici". *Bollettino N 9,237,1988*.
- 5) Akwari OE.: "The Gasirointestinal Tract in Chemotherapy Induced Emesis: a final common". *Pathway, Drugs*, 25 (suppl. 1)18, 1983.
- 6) Atkinson K. et Al.: "Immunologie Reconstitution After Allogenie Rone Marrow Transplantation in Man". *Transpiant Proc*, 25:479, 1983.
- 7) Azeemuddin SK.: "The elTect of Naproxen on Fever in Children with Malingnancies". *Cancer*, 59 :1966, 1987.
- 8) Haehner RL. et Al Transient Baetericidat Defect of Peripheral Blnod Phagocytes from Childrcn with Acute Linphoblastic Lcukcmia receiving Craniospinal Irradiation". *N. Eng. J. of Mcd*, 289 :1209,1987.
- 9) Baird G.M. et Al. 'Metotrexate Entheropaihy". *The Lancet*, 1:164, 1981.
- 10) Basetta E. eì Al. Le Infezioni Virali nel Paziente neoplastico: Diagnosi e Terapia delle forme più comuni". *Argomenti di Oneologia*, 5 : 469, 1984.
- 11) Baumer J., Mott M. 'Sex and Prognosis in Childhood Acute Linphoblastic Lcukemia". *Lancet*, 2: 128, 1978.
- 12) Ben-Neriah Y. ci Al. "The Clironie myelogenous Leukemia, Specific P210 proteins is the product of the ber/abi hibrid gene". *Science*, 233 : 212-214, 1986.
- 13) Bennct J.M. et Al.: "The Morphological classification of Acute Linphoblastic Leuckemia: Concordance AmongObservesandCtinical corrlations." *Bn Haemat*, 43:465,1981.

- 14) Bennet: iM. ci Al.: "Proposal for The Classification of the Acute Leukaemias. Br. J. Haemat, 33 :451, 1976.
- 15) Beumer J.: "Ilt. Radiation Therapy of the Oral Cavity: Sequelae and Management". Part 1. J. Oral Maxillofac. Surg., 1:301,1979.
- 16) Biddau PF. ci Al.: "Evaluation of Some Aspects of the Haemostatic System in Children with ALL during treatment with L. Asp. in monochemotherapy". Clot, IV: 65, 1987.
- 17) Biddau PF. ci Al.: "Influenza Vaccines in Children" 4th International Symposium on therapy of Acute Leukemias". Roma 1987.
- 18) Bishop J.M.: "The Molecular Genetics of Cancer". Science, 235:301 - 305, 1987.
- 19) Blatt ai Al.: "Reduced pulsative growth hormone secretion in children after therapy for ALL". J. Ped., 104:182, 1984.
- 20) Bloomfield et Al.: "Chromosomal abnormalities in Acute Lymphoblastic Leukemia". Cancer Res.,41 :4838, 1981.
- 21) Bluebond-Langer M.: Meanings of death to Children in H. Feifel, Ed. New Meaning of Death. New York : McGraw Hill 1977.
- 22) Bollettino AIEOP N° 5,1984.
- 23) Bollettino AIEOP, Supplemento al N 9, 1988.
- 24) Borison HL et Al.: "Neuropharmacology of Chemotherapy Induced emesis". Drugs 25 (suppl): 8, 1983.
- 25) Brecher M. et Al.: "Computerized Tomography Scan Findings in children with Acute Lymphocytic Leukemia Treated with three different methods of SNC prophylaxis". Cancer, 56 : 2430, 1985.
- 26) Browers P. et Al.: "Long term Neuropsychologic sequelae of childhood Leukemia: Correlation with CT brain scan abnormalities". J. Ped, 106 : 723, 1985.
- 27) Brown AE.: "Management in the febrile, neutropenic patient with Cancer: therapeutic Consideration". J. Ped. 106 :1035, 1985.

- 28) Capizzi R. et Al.: "Treatment of Acute Lymphocytic Leukemia with Intermittent high dose Methotrexate and Asparaginase". Proc. Al. Ass. Cancer Res, 15: 182, 1974.
- 29) Casale F. et Al. "Prevalenza della Giardiasi in Pazienti Oncologici di Età Pediatrica (dati Preliminari)". Atti del Congresso AIEOP, 1985.
- 30) Caselli D. et Al.: "Valutazione dell'incidenza delle parassitosi intestinali in bambini seguiti presso il Day Hospital Oncologico". Atti del Congresso AIEOP, 1986.
- 31) Cashman TM et Al.: "Comparative Effects of Naproxen and Aspirin on Fever in Children". J. Ped. 95:626, 1979.
- 32) Crafi AW. et Al.: "MTX induced malabsorption in Children with Acute ALL". Br. Med. J., ii: 1511, 1977.
- 33) Crafi AW. et Al.: "Virus Infections in Children with ALL". Arch. Dis. Child., 54: 755, 1979.
- 34) Creutzig V. et Al.: "Improved Treatment Results in Childhood Acute Myelogenous Leukemia: Report of the German Cooperative Study AML-BFM. Blood, 53: 455, 1985.
- 35) Croce CM. et Al.: "Molecular Basis of Human B Cell Neoplasia". Blood, 65 :1, 1985.
- 36) Dahms BB. et Al.: "Barrett's Esophagus in three children after Antileukemia Chemotherapy". Cancer, 60: 2896, 1987.
- 37) De Pauw BE.: "Antibiotic therapy in Cancer patients with Fever and Neutropenia". N. Engl. J. Med. 316:410, 1987.
- 38) Donfrancesco A. et Al.: "Leucemia Acuta Infantile: Possibilità di Avviamento dei Soggetti Off-Therapy, ad attività Sportive anche di tipo Agonistico". Riv. It. di Ped., 13 :384,1987.
- 39) EORTC. "Ceftazidime Combined with a short or long course of Amikacin for empirical therapy of gram negative bacteremia in Cancer patients with granulocytopenia". N. Engl. J. Med., 317 :1692, 1987.
- 40) Eyre HJ et Al.: "Control of Cancer chemotherapy induced nausea and vomiting". Cancer, 54 2642, 1984.

- 41) Faber S. et Al.: "Temporary remission in Acute Leukemia in children produced by folic acid antagonist, aminopterin". *N. Eng. J. Med.*, 238, 787, 1978.
- 42) Fainstein V. et Al.: "Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patient with leukemia". *J. Infect Dis.* 144: 10-18, 1981.
- 43) Feigin RD. et Al.: "Opportunistic infections in Children". *Pediatrics*, 85 :5071, 1979.
- 44) Feldman S. et Al.: "Varicella in children with Cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis". *Pediatrics*, 80 :466, 1987.
- 45) Fetting JH. et Al.: "Cyclophosphamide and phosphoramide mustard induced vomiting in Cats". *Cancer Treat Rep.* 86 :1625, 1982.
- 46) Friedman LF. et Al.: "Staphylococcus epidermidis septicemia in children with Leukemia and Lymphoma". *Am. J. Dis. Child.* 138:715, 1984.
- 47) Galen W.: "The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis". *Drugs*, 25 (Suppl. I): 35, 1983.
- 48) Gallo RC. et Al.: "Association of the human type C Retrovirus with a subset of adult T-cell Cancer". *Cancer Res.* 43: 3892-3899, 1983.
- 49) George SL. et Al.: "Factors influencing survival in pediatric acute leukemia. The SWCCSG experience". *Cancer*, 32 :1543, 1973.
- 50) Glysis JA et Al.: "Antagonism of Cisplatin induced emesis in the dog". *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 23 :61, 1979.
- 51) Greaves MF. et Al.: "Immunologically defined subtypes of Acute Lymphoblastic Leukaemia in children: their relationship to presentation feature and prognosis". *Br. J. Haem.* 48 : 179, 1981.
- 52) Greaves MF et Al.: "Analysis of the clinical and biological significance of lymphoid phenotype in Acute Leukemia". *Cancer Res.* 41: 752, 1981.
- 53) Gregg PJ. et Al.: "Avascular necrosis of bone in Children receiving high dose steroid treatment". *Br. Med. J.* 281:116, 1980.
- 54) Griffin JD. et Al.: "Surface marker analysis of acute myeloblastic

- leukemia: identification of differentiation associated phenotypes". *Blood* 62 : 557, 1986.
- 55) Hara T.: "CNS complications in childhood Leukemia". *Am. J. Ped. Haem One.*, 6:123, 1984.
- 56) Harousseau JL et Al.: High risk acute lymphocytic leukaemia: a study of 141 cases with initial white blood cell count over 100.000/m³". *Cancer*, 46 :1936-2003, 1981.
- 57) Harris RE et Al.: 'Methotrexate-L-Asparaginase combination chemotherapy for patients with acute leukemia in relapse: a study of 36 children". *Cancer*, 46 :2004, 1980.
- 58) Haupi R. et Al.: 'Dolore cronico in Oncologia Pediatrica. Incidenza, valutazione e trattamento con Buprenorfina per via sublinguale". *Gaslini*, 18 :130, 1986.
- 59) Heislerkamp K.S. et Al.: "Structural Organization of the *ber* Gene and its role in the Pli' translocation". *Nature*, 315:758-761, 1985.
- 60) Henze G.: "Prognosis of ALL related to initial findings and treatment. In 3rd international cancer congress, pan Research and Treatment, Alan R. Liss Inc., New York, 445, 1983.
- 61) Herve P. et Al.: 'Methodes d'evaluation de la maladie residuelle dans la moelle osseuse au cours des Hemopathies Malignes". *Prospectives. Nouv Rev. FR. Hematol.*, 29 :103, 1987.
- 62) Hines JD. et Al.: High dose Cytosine Arabinoside and m-AMSA in effective Therapy in Relapsed Acute non Lymphocytic Leukemia". *J. Clin. Oncol.* 2 : 545, 1984.
- 63) Hirsh MS. et Al.: "Treatment of Herpes Virus Infections". *N. Eng. J. Med.*, 306 :1313, 1982.
- 64) Ise T. et Al.: "Testicular Histology and function following long term chemotherapy of acute leukemia in children". *Am. J. Ped. Haem. Onco*, 8 :4:288,1986.
- 65) JalTe N. et Al.: "Transient Neurologic Disturbances Induced by high-dose Methotrexate Treatment". *Cancer*, 56:1356, 1985.

- 66) Jaffe N.: 'Dental and Maxillofacial Abnormalities in long term survivors childhood Cancer: Effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck". *Pediatrics*, 73 816, 1984.
- 67) Kaufman CA. et Al.: "Trimethoprim — Sulfamethosazote Prophylaxis in Neutropenic Patients: Reduction of Infections and effect on bacterial and fungal flora". *Am. J. Med.*, 74: 599, 1983.
- 68) Kibirige MS. et Al.: "Indicators of Malnutrition in Leukaemic Children". *Arch. Dis. Child*, 62 845, 1987.
- 69) Kirk IA. et Al.: 'Growth Failure and Growth Hormone Deficiency After Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia". *Lancet*, i :190, 1987.
- 70) Knox EG et Al.: "Facial Infection Childhood Leukaemia and Cancer". *Br. J. Cancer* 48 849-852, 1983.
- 71) Knudson AG Jr.: "Genetics and Etiology of Childhood Cancer". *Ped. Res.*, 10:513,1976.
- 72) Koike T.: "Megakarioblastic Leukemia: The Characterization and Identification of Megakarioblast". *Blood*, 64: 683, 1984.
- 73) Krebs HB. et Al.: "Combination Anticancer Therapy in Cisplatin induced nausea and vomiting". *Cancer*, 55 :2645, 1985.
- 74) Kris M. et Al.: "Randomized Double Blind Antiemetic (AE) Trial Comparing Combination of Metoclopramide, Dexamethasone and Lorazepam (MDL) with Metoclopramide, Dexamethasone and Diphenhydramine (MDd) in 120 pts Receiving Cisplatin (DDP)". *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 5:261, 1986.
- 75) Lansky SI. et Al.: "Central Nervous System Prophylaxis". *Am. J. Hematol.*, 6 : 183, 1984.
- 76) Lascari AD. et Al.: "Leukemia in Childhood". Charles C. Thomas Publisher Springfield, Illinois, USA, 1973.
- 77) Laizlo J. et Al.: 'Emesis as a Critical Problem in Chemotherapy". *N. Eng. J. Med.*, 305 : 948, 1981.
- 78) Lavrovsky D. et Al.: 'Proposal for the Classification of the Acute Leukemias". *Br. J. Haematol*, 33, 451, 1976.

- 79) Lazarui RS. Ct Al.: "Problema Focused vs limotion Focused Dental in Children with Cancer". In 1.1 Spinetta & P. Deasy Spinetta (EDS), Living with Childhood cancer, Si. Louis: CV. Mosby, 1981.
- 80) Leder P. CI Al.: "Translocatiions among Antihody in Ruman Cancer". Science 222 : 765 - 771, 1983.
- 81) Leiper AD.: "Precocious and premaiure puberty associaied with treatment of ALL". Arch. Dis. in Child, 62 :1107, 1987.
- 82) Lewis JJ. ei Al. : "Enieropathy Complicating Maintenance therapy in Acute Limphohlastic Leukemia". Arch, Dis. in Child, 57 : 663, 1982.
- 83) Locasciulli A. ct Al.: Acute and Chronic Ilepaìiis in Childhood Leukemia: A multicentrie study from the Italian Pcdiàric Cooperaiive Group for iherapy of Acute Leukemia". Med. l'ed. One., 13: 203, 1985.
- 84) Madon E. ci Al.: Venianni di progressi della terapia di supporto". Prosp. in Pcd., 69 : 21, 1988.
- 85) Maguire GP. CI Al.: "Psycholhological Consc-quences ofChildhood Leukemia". i. R. Soc. Mcd., 73 :217, 1980.
- 86) Marmonì A.: "Il irapianto di midollo emaiopoieìico". Ed. Pozzi, Roma 1984.
- 87) Masera G.: ~Le leucemie acute dell'infanzia". Prosp. in l'ed., I : 75, 1987.
- 88) Mauer AM.: The Concept of Cure in Pcdiàric Oncology". Am. J. Ped. llaem. Oncol. (9), I 58, 1987.
- 89) Me Carthy LE. ci Al.: "Cisplatin Induced Vomiting Eliminated by Ablation of the Area posirema in Catì". CancerTreat Rep. 68:401, 1984.
- 90) Mehta P. ci Al.: "Meihylprednisolone for Chemniherapy Induced Emesis: a double blind randmized trial in Children". i. Ped., 108 : 774, 1986.
- 91) Meyers ID. et Al.: Multicenter Collaborative Trial of Intravenous Acyclovir for treatment of Mucncutaneous Herpes Simplex Virus Infection in the Immuncounpromised Ilosf". Am. J. Mcd. 73 (1A): 229, 1982.

- 92) Meyers JO. et Al.: "Prevention of Cytomegalovirus Infection by Cytomegalovirus Immunoglobulin after Marrow Transplant". *Am. J. Med.*, 98 :442, 1983.
- 93) Miller RW.: "Neoplasia and Down's Syndrome". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 171 :647, 1970.
- 94) Miller DR.: Prognostic Factors in Childhood Leukemia'. *J. Ped.*, 87 : 672, 1975.
- 95) Miller DR. et Al.: Prognostic Importance of Morphology (FAB classification) in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)." *Br. J. Haemat.*, 48 199, 1981.
- 96) Miller DR. et Al.: 'Prognostic Factors and Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood; CCG-141: a Report from Children Cancer Study Group'. *CaO-2Cr*, 51:1041,1983.
- 97) Miller DR.: "Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Biological Features and their Role in Predictive Outcome of Treatment". *Aun. J. Ped. Haemat Oncol.*, 10(2): 163, 1988.
- 98) Miniero R. et Al.: 'Hemostatic Changes in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to two Different L-Asp Schedules". *Am. J. Ped. Haemat Oncol.* 8 (2): 116, 1986.
- 99) Mitelman F et Al.: —Chromosomes, Leukaemia and Occupational Exposure Leukaemogenic Agents". *Lancet*, ii :1195, 1979.
- 100) Moeli C Height, Weight and Growth Hormone Secretion in Children Treated by Acute Leukemia". *Eur Paediatr Haemat One.* , 1:135, 1984.
- 101) Muchi H. et Al.: Studies on the Assessment of Neurotoxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia". *Cancer*, 59 :891, 1987.
- 102) Murgia G. et Al.: 'Studio Longitudinale dello stato nutrizionale in bambini con malattie Emolinfoproliferative: Valutazioni prognostiche". *Atti del XV Congresso AIEOP, Torino*, 1989.
- 103) Nespoli L.: 'Diagnostica Immunologica delle Leucemie Acute dell'infanzia". *Riv. Ital. Ped.* li :455, 1985.
- 104) Obrisi R.: "Osteonecrosis after Chemotherapy". *Lancet*, i :1316, 1978.

- 105) l'solucci G. et Al.: -Argomenti di Oncologia l'ediatica". Società Editrice Esculapio". Bologna, 1985.
- 106) Pantucci G. eì Al.: "Il Bambino Leucemico a domicilio". *Pediatrica*, 2:13, 1986.
- 107) l'asqualini T.: 'Evaluation of gonadal function following long term treatment for ALL". *Am. J. Ped. Haemat Oncol.*, 9, :1:15, 1987.
- 108) Pasi RF et Al.: *Epidemiologia delle Leucemie*". *Riv. haI*, l'ed., 8:391,1981.
- 109) l'avlovski 5. et Al.: "Ncuropsychological Study in Patients with ALL". *Am. i. l'ed. Haemat Oncol.* 5 : 79, 1983.
- 111) l'eterson D.: 'Oral Complication of Cancer Chemotherapy". The Hague, Martinus, Nijnff Publishers, 1983.
- 112) Pfcflerbaum — Levine N. ci Al.: *Neuropsychologic Asscssment of Long term survivors nf Childhood Leukemia*". *Al. J. Ped. Haemat Oncol.* 6:123, 1984.
113. l'ickering LK et Al. 'Leukocyte functioning children with iyialignancy". *Cancer.* 35 : 1365, 1975.
- 114) Pieteri R.: "Bone Marrow Magnetie Resonance Studies in Childhood Leukaemia: Evaluation ofOsteonecrosis". *Cancer*, 60: 2994, 1987.
115. l'inket D.: 'Curing Children of Leukemia". *Cancer*, 10:1684, 1987.
- 116) l'inkcl O.: "Current issues in the Managemeni in Children wùh Acute Lymphoblastic Leukcmia". *l'ostgrad Mcd. J.* 61:93, 1985.
- 117) l'izzo PA.: "Infeiiious Complicarion in the Child with Cancer. Managemenr of Specific InfeetinuO Organisms". *J. l'ed.*, 98:513, 1961.
- 118) Pizzo PA.: *Grantulocytopenia and Cancer Therapy*'. *Cancer*, 54 : 2649, 984.
- 119) Pizzo PA.: 'Infectious complications in the Child with Cancer; Pathophysiology of the Comproniised Host and Inifial Evaluation and Managenieni of the Febrile Cancer Patient". *i. l'ed.*, 38:341,1981.
- 120) Pizzo PA.: "Infectious Complication in the Child with Cancer". *l'revention. .1. l'ed.*, 98: 524. 1981.

- 121) Pizzo PA.: Approaching the Controversies in Antibacterial Management of Cancer Patients". *Am. J. Med.*, 76 :436, 1984.
- 122) Pizzo PA.: Oral Antibiotic Prophylaxis in Cancer Patients. A Double Blind Randomized Placebo Controlled". *J. Clin. Oncol.*, 102 :125, 1983.
- 123) Pizzo PA.: A randomized Trial Comparing Ceftazidime Alone with Combination Antibiotic Therapy in Cancer Patients with Fever and Neutropenia". *New Eng. J. Med.*, 315:552, 1986.
- 124) Poplack DG.: "The Mononuclear Phagocytic System". In Stiehm e Fulginetti V. Eds. 'Immunologic Disorders of Infants and Children': Philadelphia WB Saunders CO, 109, 1980.
- 125) Powles RL et Al.: 'Mismatched Family Donors for Bone Marrow Transplantation as Treatment for Acute Leukemia'. *Lancet*, ig. : 612, 1983.
- 126) Putti PC. et Al.: "Biphenotypic Acute Leukemia: two pediatric cases suggest a new entity". Abstracts 4th Inter. Symposium on therapy of Acute Leukemias.
- 127) Putzolu G. et Al.: Precocious MTX Neurological Syndromes". Abstract 4th Intern. Symp. of Acute Leukemias. Roma, 1987.
- 128) Ragab R.: "Osteoporotic Fractures Secondary to MTX Therapy of Acute Leukemia in Remission". *Cancer*, 35: 306, 1973.
- 129) Ratner L. et Al.: "Adverse Prognostic Influence of Hepatitis-B Virus Infection in Acute Lymphoblastic Leukemia". *Cancer*, 58:1096, 1986.
- 130) Reade PC.: "Some Long Term Effects of Cyclophosphamide on the Growth of Rat Incisor Tissue". *Arch. Oral Biol.* 23 :1001, 1978.
- 131) Rickards PD. et Al.: "The Antiemetic Efficacy of scopolamine and Chlorpromazine Compared to Metoclopramide, Diphenhydramine and Dexamethasone". *Cancer*, 58 :959, 1986.
- 132) Rickard KA. et Al.: "The Value of Nutrition Support in Children with Cancer". *Cancer*, 58 1904, 1986.
- 133) Ridgeway EM.: Leukemic Ophthalmopathy in Children". *Cancer*, 38, 1744, 1976.

- 134) Riehm H. et Al.: "The Berlin Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia therapy Study 1970-76". *Am. J. Hemat. Oncol.*, 2 : 299, 1980.
- 135) Riehm H. et Al.: "Acute Lymphoblastic Leukemia in: Cancer in Children". Voute PA, Barretti, A, Bloom HJG, Lemerie J., Naidharit MK (eds), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, Tokio, 99, 1986.
- 136) Rivera G. et Al.: "Combined VM-26 and Cytosine Arabinoside in Treatment of Refractory Childhood Lymphocytic Leukemia". *Cancer*, 45:1284, 1980.
- 137) Roila F. et Al.: "Antiemetic Activity of High-Dose of Metoclopramide Combined with Methylprednisolone versus Metoclopramide Alone in Cisplatin Treated Cancer Patients". A randomized Double-Blind Trial of Italian Oncology Group for Clinical Research. *J. Clin. Oncol.*, 5 141, 1987.
- 138) Rokicka-Milewska R. et Al.: "Children Curd of Acute Lymphoid Leukemia". *Am. J. Hemat. Oncol.* 8(3), 208, 1986.
- 139) Rosenberg SW.: "Altered Dental Root Development in Long Term Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia". *Cancer*, 59 :1640, 1987.
- 141) Rossleigh HA.: "Osteonecrosis in Patients with Malignant Lymphoma". *Cancer*, 58 : 11122, 1986.
- 142) Rowley JD.: "Biological Implications of Consistent Chromosomal Rearrangements in Leukemia and Lymphoma". *Cancer Res.*, 44:3159, 1984.
- 143) Rowley JD.: "Identification of the constant chromosomal regions involved in human hematologic malignant diseases". *Science* 216: 749-751, 1982.
- 144) Sainshury CPQ et Al.: "Weight Gain and Height Velocity During Prolonged First Remission from ALL". *Arch. Dis. in Childhood*, 60: 832, 1985.
- 145) Sallan SE. et Al.: "The Childhood Leukemias". *J. Pediatr.* 99: 676, 1981.
- 146) Sallan SE. et Al.: "Cell Surface Antigens: Prognostic Implications in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia". *Blood*, 55:395, 1980.

- 147) Sanberg AA.: 'The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia'. Ed. Elsevier North Holland, New York, Amsterdam, 1980.
- 148) Shalet SM.: 'Testicular Function After Combination Chemotherapy in Childhood for All'. Arch. Dis. in Child, 56 :277, 1977.
- 149) Simone S.: 'Factors that influence Immunological Remission Duration in Acute Lymphocytic Leukemia'. 43 :465, 1976.
- 150) Siu (i. c. Al.: 'The Human T-Cell Antigen Receptor is encoded by variable, diversity and joining gene segments that rearrange to generate a complete gene'. Cell 37 : 393. 1984.
- 151) Southern EM.: 'Detection of Specific Sequences among DNA Fragments Separated by Gel Electrophoresis'. J. Mol. Biol. 98: 503, 1975.
- 152) Spechler S. et Al.: 'Barrett's Esophagus'. New Eng. J. of Med., 315 :366. 1986.
- 153) Spinetta JJ.: 'Adjustment in Children with Cancer'. J. of Ped. Psychol. 2(2): 49, 1977.
- 154) Spinetta J.J.: 'Communication Patterns in Families Dealing with Life-Threatening Illness'. W O Z Sahler(ed) The Child and Death St. Louis: CV. Mosby, 1978.
- 155) Spinetta JJ.: 'Disease Related Communication: How to 'Veli''. In i. Kellerman(ed) Psychological Aspects of Childhood Cancer. Springfield: CC. Thomas, 1979.
- 156) Spinetta JJ. et Al.: 'Emotional Aspects of Childhood Cancer and Leukemia: a Handbook for Parents'. New York Leukemia Society of America. 1982.
- 157) Spinetta PD.: 'Schumol and the Child with Cancer'. In JJ Spinetta and P. Dancy-Spinetta(eds) Living with Childhood Cancer. St. Louis: CV. Mosby, 1981.
- 158) Spinetta JJ.: 'Impact of Cancer on the Family'. Freni Radiat Ther-Onc., 6 : 167. 1982 Karger Basel.
- 159) Spinetta JJ et Al.: 'Anxiety in the Dying Child'. Pediatrico 52 :841, 1973.

- 160) Spinetua JJ. et Al.: ~Personal Space as a measure of the Dying Child's Scuse of isolation". J. of Consul and Clin. Psychol, 42: 751, 1974.
- 161) Spinetia JJ. ci Al.: "The Child with Cancer: Patiems of Communication and denial". J. of Consul and Clin. Psychol., 48:1540, 1978.
- 162) Spinetta JJ. ci Al.: ElTecilve Parental Copying Following the Death of a Child wiith from Cancer". .1. ofPcd. Psychol., 6: 261-272, 198 I.
- 163) Stanisavljevic S.: 'Fraclurci in Children ireaied wiith MTX for Lcukemia". Clin Orthop., 125 :139, 1977.
- 164) Steinhrcrz PG. et Al.: Improvcd Disease-Free Survival ofChildren with ALL ai High Risk far Early Rclapse with the New York Regimen. A New Intensive Thcrapy Protocal". A Repon from the CCSG. J. ofCtin Oncol., 4: 744, 1986.
- 165) Strum SII. ci Al.: Intravenous Metoclopramide: Prevention ofChemotherapy induced Nausea and Vomiiing". Cancer, 53:1432, 1986.
- 166) Sumer T.: "Dexamcthasone as an Antiemetie in Children Receiving Cis-Platinum". Am. J. l'ed. Haemai Oneni., 10(2): 125, 1988.
167. Suiow J.: Clinical Pediatrie Oncology". Mosb~ CO, Saini Louis, 1977.
- 168) Swift W.: Malignant Ncnplaom in the Families of Patienis with aiaxia Teleangeciasia". Cancer Res, 36 :209, 1976.
- 169) Teller PA.: "Immunity io llerpcs Simplex Virus in Children Receiving Treatment for ALL". Clin. Exs. Immunol., 62 : 525, 1985.
- 170) Third Internatjonal Workshop on Chromosomes in Leukemia Chromosomal abnormalities and iheir clinicaì significance in Acute Lymphoblastiic Leukemia". Cancer Res, 43 : 868, 1983.
- 171) Tonggawa 5.: Somatie Generation ofAntibody Diversiìy". Nature, 302: 575, 1983.
- 172) Torlontano (i. ei Al.: "Le Leuceunie Acute e Croniche". Ed. Goliardica, Pescara, 1984.
- 173) Townes B. ci Al.: l'arental Adjusimeni to Childhood Leukemia". J ofPsychos Reo., IS(I): 916,1974.

- 174) United Nations. Report of Scientific committee on the Effects of Atomic Radiation to General Assembly". New York, 1972.
- 175) Von Eys I.: 'What do we mean by "the Truly Cured child"'. In J. Van Eys eds: 'The Truly Cured Child. The New Challenge in Pediatric Cancer Cure'. Baltimore: University Park Press, 1977.
- 176) Van Lini MT. et Al.: Early Viral Infection after Bone Marrow Transplantation: Treatment with Acyclovir'. Il Simpos Infezione in the Immunocompromised Host, 1982.
- 177) Vecchi V., Peosion A.: "Il Bambino con Neoplasia: Informazioni e Consigli". Pacini Editore, Pisa, 1984.
178. Vecchi V.: 'Il Medico di Famiglia e la Leuceinìa". Riv. ha. di l'ed., 8 : 461, 1982.
- 179) Vecchi V. et Al.: "Il Medico di Famiglia di fronte alla Leucemia in età Pediatrica". Aggior. del Medico, 4:85, 1983.
- 180) Vecchi V et Al.: La Qualità di Vita dopo la Sospensione del Trattamento Antineoplastico". Prosp. in l'ed. 18:31-35, 1988.
- 181) Vigliani EC. et Al.: Benzene and leukemia". New Eng. J. of Med. 271 :872,1964.
- 182) Vincent B. et Al.: Review of Cannabinoid and their Antiemetic Effectiveness". Drugs, 25 (Suppl. I), 33, 1983.
- 183) Viscoli C. et Al.: 'Iniezioni nel Bambino affetto da Malattia Oncologiche'. Riv. ha. di Pcd., 11:37, 1985.
- 184) Voorbeso ML. et Al.: Hypothalamic Pituitary Function of Children with ALL after Three Forms of CNS Prophylaxis". Cancer, 57 :1287,1986.
- 185) Wade JC.: Potential of Imipenem as Single Agent Empiric Antibiotic Therapy of Febrile Neutropenic Patients with Cancer". Am J. Med. 78 : 62, 1985.
- 186) Walter T. et Al.: 'Poor Prognosis in Negro Children with Acute Lymphocytic Leukemia". Cancer, 29 :210, 1972.
- 187) Weaver RG. et Al.: Ophthalmic Evaluation of Long Term Survivors of Childhood with Cancer". Cancer, 58 : 963, 1986.

- 188) Winsion DJ. et Al.: 'Cytomegalovirus Infections Associated with Leucocyte Transfusions'. *Am. J. Med.*, 93 :671, 1980
- 189) Wintrobe M. et Al.: *Clinical Hematology The Acute Leukemias*. Lea and Febiger. Philadelphia PA., 1974.
- 190) Wond DJ. et Al: *Viral Infection in Childhood Leukemia*. *The J. of Infect Dis.*, 152 : 266, 1985.
- 191) Yanagi Y. et Al.: 'A Human T-cell Specific cDNA Clone Encodes a Protein Extensive Homology Immunoglobulin Chain'. *Nature*, 308 :145,1984.
- 192) Young LS.: "Empirical Antimicrobial Therapy in the Neutropenic Host". *New Eng. J. Med.*, 315:580,1986.
- 193) Zee R. et Al.: 'Prevalence of Obesity in Children after Therapy for ALL'. *Am. J. Hemat. Oncol.*, 8 (4): 294, 1986.
- 194) Ziegler J: 'Long term Sequelae of Cancer Chemotherapy'. *Cancer Res.*, 74:312, 1980.
- 195) Zitoun R. et Al.: "Hemopathies Malignes". *Elmarrion Medicine Scienceo*, Parigi, 1986.

INDICE

Istruzioni per l'Autore
Editoriale
Introduzione

DEFINIZIONE
CENNI DI EPIDEMIOLOGIA

CENNI DI EZIOLOGIA
Fattori Predisponenti
Fattori Leucemogeni
Gli Oncogeni

DAL PEDIATRA DI BASE ALLO SPECIALISTA
La Diagnosi

CLASSIFICAZIONE DELLE LEUCEMIE
Le Leucemie Linfoblastiche
Le Leucemie Mieloidi Acute

CARIOTIPO
DIAGNOSI IMMUNOLOGICA
LA BIOLOGIA MOLECOLARE E LE LEUCEMIE

FATTORI PROGNOSTICI
Fattori prognostici nelle Leucemie Acute Linfoblastiche
Fattori prognostici nelle Leucemie Acute non Linfoidi

PRINCIPI DI TERAPIA
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO (BMT)
LE RICADUTE:
IL PAZIENTE TRAPIANTATO

IL PEDIATRA DI BASE ED IL BAMBINO LEUCEMICO
Il ruolo del pediatra di base nelle varie fasi della leucemia

IL RUOLO PSICOLOGICO DI SOSTEGNO
La Comunicazione alla Diagnosi
Quando il Bambino è in Casa

IL RUOLO CLINICO E TERAPEUTICO

Gli Effetti Citotossici dei Farmaci

QUANDO IL BAMBINO LEUCEMICO NON STA BENE

La Febbre (Cause, Terapia)

Artralgie, Dolori Ossei, Dolori di Tipo Nevritico

Alterazioni del Cavo Orale

Nausea e Vomito

Paio genesi, Classtjicazione

Trattamento

Riduzione dell'appetito

Diarrea

La Cefalea

Coagulopatie

Le Infezioni

Generalità

Le Infezioni Batteriche

Le Infezioni Micotiche

Le Infezioni Protozoarie

Pneumocisti Carinii, Toxoplasmosi, Giardiasi

Le Infezioni Virali da !-ferpes Virus

La Varicella

HerpesZosier

Cilomegalovirus

Morbillo

Rosolia Parotiè

Influenza

Epatiti Virali

La febbre nel bambino neutropenico

Il dolore

LA SCUOLA ED IL BAMBINO LEUCEMICO

L'ATTIVITÀ SPORTIVA

IL SERVIZIO MILITARE

LE VACANZE

LO STOP TERAPIA

GLI EFFETTI COLLATERALI A DISTANZA

Accrescimento Staturo Ponderale

La Sfera Endocrinologica

Complicanze Dentali

Complicanze Oculari

Sistema Nervoso Centrale

Apparato CardiocircOlatori

Apparato Gastroenterseo
Apparato Respiratorio
Apparato Uropoetico
Apparato Locomotore
Cute e Annessi

LA RECIDIVA
FASE TERMINALE
DOPO LA MORTE DEL BAMBINO
CONCLUSIONI
APPENDICE A
APPENDICE B
APPENDICE C

Bibliografia

Caleidoscopio

italiano

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:

- L'amenorrea.* Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.
 29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.
 30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.
 31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali.* Gennaio '88.
 32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario.* Febbraio '88.
 33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.
 34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro.* Maggio '88.
 35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare.* Giugno '88.
 36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2).* Luglio '88.
 37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia.* Novembre '88.
 38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili.* Gennaio '89.

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 7, numero 38

Direttore Responsabile

Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Ufficio Acquisti

Giusi Cunietti

EDITORE

Consulenti di Redazione

Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione

Letizia Cuccuru

Servizio Abbonamenti

Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL: <http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa

Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Gennaio 1989
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano