

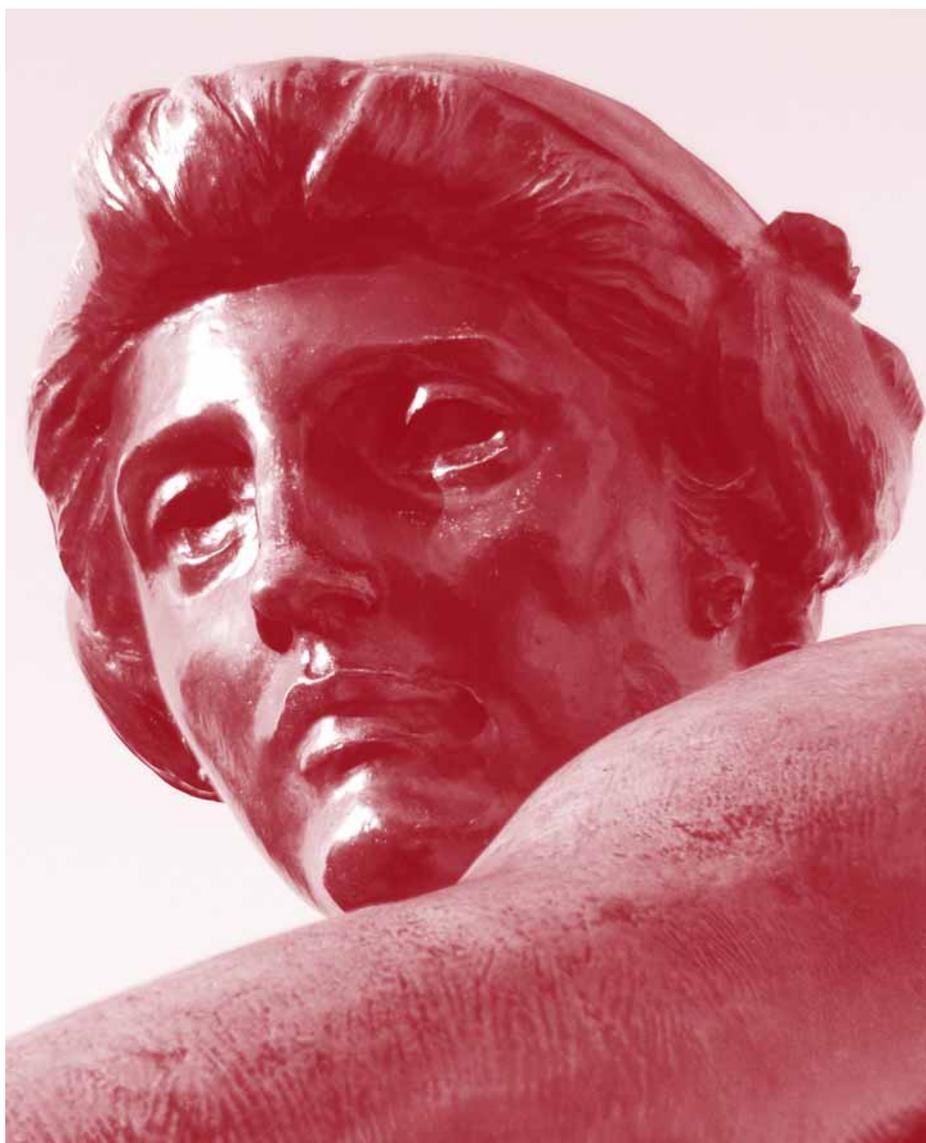
Luglio 2005

n.2 • anno I

Periodico di A.M.S. onlus  
Divisione di Ematologia  
Ospedale Niguarda  
Ca' Granda • Milano

# ematos

Periodico di informazione e divulgazione medica dell'Associazione Malattie del Sangue



## IN QUESTO NUMERO

**Dossier:** Emofilia, la malattia dei Re **PAG. 13**

**Speciali:** Hiroshima, 60 anni dopo **PAG. 17**



**Ematos 002**  
Luglio 2005

n.2 • anno I

Periodico di A.M.S. onlus  
Divisione di Ematologia  
Ospedale Niguarda - Ca' Granda • Milano

# SOMMARIO

## EMATOS

### A.M.S. onlus

Ospedale Niguarda  
Ca' Granda  
Piazza Ospedale Maggiore 3  
20162 – Milano  
tel/fax: 02 6444-2668  
e-mail: [info@amsonlus.org](mailto:info@amsonlus.org)  
[www.amsonlus.org](http://www.amsonlus.org)

**Direttore Responsabile:**  
Paola D'Amico

**Direttore Scientifico:**  
Enrica Morra

**Redazione:**  
Michele Nichelatti (Capo Servizio)  
Silvia Cantoni  
Francesco Baudo  
Marco Montillo  
Giuliana Muti  
Sonia Ribera  
Alessandra Tedeschi

**Grafica e impaginazione:**  
Andrea Albanese

**Foto:**  
[istockphoto.com](http://istockphoto.com)

**Stampa:**

**Editore:**  
AMS – Associazione Malattie  
del Sangue ONLUS

Registro periodici  
del Tribunale di Milano  
n.646 del 17 novembre 2003

Rivista periodica pubblicata da  
A.M.S. onlus  
Stampata in Italia - 30/07/2005

Copyright©2005 by A.M.S.  
Piazza Ospedale Maggiore 3  
20162 – Milano

## SERVIZI

il punto su...

**10 La leucemia (Il parte)**  
di Marco Montillo

l'esperto risponde

**12 Antidoti contro i veleni**  
di Paola D'Amico

dossier

**13 Emofilia,**  
**la malattia dei Re**  
di Francesco Baudo

speciali

**17 Hiroshima, 60 anni dopo**  
di Paola D'Amico

## A.M.S. news

**22 Assistenza domiciliare  
ematologica**  
di Sonia Ribera



scrivete a:  
[info@amsonlus.org](mailto:info@amsonlus.org)

## uno sguardo sul mondo

**20 Davide e Golia  
e la sfera di cristallo**  
di Maria Rita Gismondo

## RUBRICHE

editoriale	04
ematosnews	05
dedicato al paziente	06
juxta propria principia	07
lo sapevate che...	08



**P**untuale come al solito, Giuseppe arriva per la dispensa. Il tempo di un saluto alla caposala per un aggiornamento sui casi nuovi o più urgenti, ed è già al lavoro. Alcuni tra i più anziani devono essere aiutati a pranzare, cambiarsi, o anche solo sgranchirsi un po' le gambe. Per i più soli, c'è la biancheria pulita da consegnare o quella da portare in lavanderia. Per tutti un piccolo servizio, l'occasione di scambiare una parola, il calore di un sorriso.

Giuseppe è senza età. Come lui sono tanti, centinaia solo a Niguarda. Gente preparata, perché volontari non si nasce: ci sono i corsi, e un addestramento continuo che non fa sconti perché deve introdurre alla quotidianità complessa e un po' artificiale del reparto. Li vediamo lavorare instancabili, disponibili, attenti, essenziali. Una presenza quasi imbarazzante per l'Ospedale. Possibile che non si possa fare a meno di loro? E' poi così carente il servizio? Manca il personale di supporto? Servono più infermieri? Ma in realtà non sono lì per questo, per fornire un supplemento di assistenza a zero costi sul bilancio aziendale.

Il loro gesto è insieme concreto e simbolico. Sono lì a ricordare che lo scopo della medicina non è anzitutto tecnico, ma umanitario. E' occuparsi non della malattia in quanto tale, ma dell'uomo ammalato che nella corsia di un ospedale sperimenta l'esperienza del limite, del dolore e della morte. Nella capacità dei volontari di andare incontro ad altre persone in quanto persone trova immediata accoglienza la domanda di senso aperta dal bisogno di tornare a stare bene anche quando non si può, e deborda dal quadro dei parametri clinici che sappiamo (e dobbiamo) controllare. Chi si dedica al volontariato, quindi, lo fa un po' anche per tutti i medici, gli infermieri, i tecnici che nella loro dedizione e professionalità cercano di testimoniare all'ammalato che, oltre l'esito della terapia, c'è ancora molto da fare. "Guarire talvolta, alleviare spesso, consolare sempre", prescrive Trudeau. In epoche di limitate risorse tecnologiche, questa concezione di servizio ha fatto costruire gli ospedali come Grandi Case. Oggi non è in conflitto con gli obiettivi di efficacia, efficienza, innovazione, anche se la sintesi chiede molto alla responsabilità di ciascuno.

A tutti noi, che in ospedale non siamo solo per mestiere, la presenza amica dei volontari ricorda la componente del lavoro che non è remunerata dal contratto: contribuire con la propria opera a realizzare il bene per sé e per gli altri uomini.



\*Direttore Sanitario  
Azienda Ospedaliera  
Niguarda Ca' Granda

## IL TRATTAMENTO DEL MIELOMA MULTIPLO

## Prime pubblicazioni sul Bortezomib



a cura di  
**Alessandra Tedeschi**

ematosnews

Il Mieloma Multiplo e' una neoplasia a carico dei linfociti B, che ha un'incidenza di 3 nuovi casi all'anno per ogni 100 mila persone (ma ultimamente sembra in aumento), e che presenta delle caratteristiche infiltrazioni di plasmacellule monoclonali nel midollo osseo. Il risultato è una produzione di immunoglobuline, anch'esse monoclonali, che vengono poi rinvenute nel sangue e nelle urine. Oggi si stanno proponendo nuove alternative terapeutiche per questa malattia, ed i primi risultati sembrano promettenti.

**F**inalmente cominciano a comparire in letteratura i primi importanti risultati relativi all'efficacia di un nuovo farmaco, il Bortezomib, nel trattamento dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo. A differenza dei chemioterapici il Bortezomib agisce inibendo l'attività dei proteasomi che sono i siti dove normalmente avviene a livello cellulare la degradazione delle proteine. Recentemente è stato pubblicato sulla rivista New England Journal of Medicine (vol.352, N° 24, 2005) uno studio multicentrico condotto sia da centri Europei che Americani in cui è stato messo a confronto il Bortezomib con il desametasone ad alte dosi nei pazienti affetti da Mieloma Multiplo recidivati che avevano effettuato da una a tre linee di terapia. Rispetto ai pazienti trattati con desametasone i pazienti trattati con Bortezomib hanno presentato tassi di risposta più elevati, periodo più prolungato fino alla progressione, e una sopravvivenza più lunga. Se l'efficacia di questo farmaco sarà confermata anche da altri studi si avrà a disposizione per questa patologia una terapia che si allontana dal trattamento convenzionale con agenti alchilanti che per decenni hanno rappresentato la migliore strategia terapeutica per questa patologia. ■





a cura di  
**Giuliana Muti**

## Pagine da un diario

Quando una persona viene a trovarsi nella nuova dimensione di "paziente" inevitabilmente si trova ad affrontare eventi, problemi, emozioni e interrogativi nuovi, spesso considerati "collaterali", rispetto al problema "principale" della malattia, e, pertanto, di secondaria importanza. E' necessario, invece, dare la giusta rilevanza agli "effetti collaterali" di una malattia, conoscerli e affrontarli con la stessa attenzione dedicata alla cura della patologia. Infatti il paziente che affronta con consapevolezza e serenità l'impatto emotivo e organizzativo della malattia sulla sua vita personale, saprà meglio affrontare anche il percorso di cura che lo aspetta.

Questa rubrica vuole essere uno spazio dedicato proprio agli "effetti collaterali", e chi, meglio di un paziente, può raccontarli? Abbiamo pertanto riportato dei brani da una pagina del diario scritto da una nostra paziente, Chiara, pubblicato dalla Editrice Berti con il titolo "Di che colore è la mia paura", con la cortese autorizzazione dei familiari, che ringraziamo ancora sinceramente.

**6 agosto 1997, mercoledì**

Ciao buon dio. Domani è il mio compleanno. 26 anni. Sono in ospedale a Niguarda. Ho la leucemia. Tra due, tre giorni si inizia la chemioterapia.

Ho pochissimi globuli bianchi, 1900, pochissime piastrine, 7000 su 350.000 di ieri. Sembra tutto un film, un sogno o non so bene che cosa.

Sembra una sfiga tanto grande da non poter essere vera. Ci sono un po' di dolori ma passeranno, ormai ci si abitua a tutto. Sembra un gioco, uno scherzo, non so, non sembra possibile che una cosa così sia realmente successa, a me, che sia vero. Mi accorgerò giorno per giorno, vivendo le prossime 24 ore. Che tutto vada a finire bene. Speriamo. Non ci credo, ci credo ed ho un po' di paura. Tanta paura. 60-75% delle persone reagiscono bene, già, è una bella percentuale. E le 35-40% sfigate che non reagiscono bene?

Sono piccola, ho 26 anni, cazzo. Non ci posso credere. Ecco.

Ho vissuto tante esperienze nuove...

Viaggiare in ospedale in ambulanza, in barella, con la febbre, svenire, tanti dolori qua e là, l'ecografia, l'ecocardiogramma, radiografie varie, il prelievo del midollo, una 50ina di prelievi del sangue in due giorni e le flebo... Dover chiamare aiuto, doversi difendere da chi offre troppo aiuto. Aspettare, abituarsi ai ritmi, cercare di capire come muovermi... Mi dico "che sfiga" ed è tutto. Mi dico "voglio vivere, io non muoio". Non so perché, ma non sto a chiedermi "perché". Perché non c'è. È così. È la vita. Nella vita c'è

anche questo e lo so bene.

Già, chi lo sa. Forse è più facile viverlo io che vederlo in qualcuno a cui voglio bene. Poi si trovano in tasca tante risorse ed energie nuove che chi lo sapeva di avere? Se la vita ti mette davanti qualcosa, ti dà anche le risorse per viverlo. Non può essere così bastarda la vita, no?

Ho deciso che dovevo fermarmi qua e capire cosa succede.

OK, stop. Cosa mi è capitato addosso? Capiamo, viviamo.

È una posizione privilegiata, tutti che ti coccolano, nessuno ti nega nulla... che scandalo. E domani è il mio compleanno...

...Eppure se mi chiedono "come stai?" dico "bene". Strano è. E ancora credo molto fermamente che la vita è una cosa meravigliosa. Vero. Non sono incazzata con la vita. Aspettiamo di stare molto peggio forse... male male starò... Domani la mia dottoressa mi spiega che cosa mi succederà in che mio. Bene, voglio sapere, avere a che fare con realtà e non con fantasmi...

Chissà se già lo sapevo. Chissà se è scritto sulle righe ritorte della mia mano...

Faccio già progetti, voglio scrivere, leggere, dipingere, cose belle attorno. Faccio progetti per l'ospedale, ma sono matta? Ma la vita è davvero così forte? Pare di sì.

...OK. è buio. Continuo domani. Buona notte, buon dio, mondo, veglia e proteggi.

Amen

## ALIMENTAZIONE E TUMORI

## Divagazioni su carote, olio, eccetera



a cura di  
Michele Nichelatti

juxtapropria **principia**

I carotenoidi, è pleonastico, si chiamano così perché le prime molecole scoperte sono state isolate dalle carote. Sono sostanze naturali ad attività pro-vitaminica, dal caratteristico colore giallo intenso, tendente all'arancione: tutta la verdura di colore giallo-arancio (zucche, carote, peperoni) è naturalmente ricca in carotenoidi.

Come molte delle sostanze ad attività vitaminica o pro-vitaminica, i carotenoidi sono degli anti-ossidanti, ovvero impediscono che strutture biologiche intracellulari o extracellulari vengano danneggiate dalle sostanze ossidanti che le stesse cellule producono nel corso delle trasformazioni metaboliche: si pensi ai radicali derivanti dall'ossigeno (reactive oxygen species, ROS) che vengono prodotti in quantità molto elevate nei mitocondri, dai quali vengono poi espulsi verso il citoplasma (e da qui, eventualmente nel compartimento extracellulare).

**I mitocondri sono organelli** abbastanza strani che vivono all'interno delle nostre cellule: hanno un DNA proprio, di forma circolare (non a doppia elica, quindi), si replicano autonomamente, e soprattutto si ereditano solo dalla madre (e non dal

padre). In realtà, si tratta di antichissimi batteri, che all'esordio della vita hanno imparato a convivere con le nostre cellule, traendone vantaggi concreti (un ambiente riparato, con nutrimento sempre disponibile in grande quantità) e dandoci in cambio energia. Infatti questi mitocondri sono in grado di utilizzare una sostanza molto tossica come l'ossigeno per "bruciare" in forma completa le sostanze nutritive che vengono fornite dalla cellula, producendo una quantità di energia che la cellula da sola non potrebbe nemmeno sognarsi di possedere. E con questa energia disponibile, noi abbiamo imparato a lavorare con efficienza con le macchine (muscoli) e i calcolatori (cervello), che ci hanno aiutato a salire la scala evolutiva per arrivare dove siamo oggi. Ed il tutto con una spesa molto modesta: l'uomo infatti consuma energia (ed eroga potenza) come una lampadina da 70 watt tenuta sempre accesa: non è molto, tutto sommato.

Certo, abbiamo dovuto pagare un dazio: come i motori delle automobili – pure avendo una loro utilità – producono l'inquinamento atmosferico, così i mitocondri producono grandi quantità di pericolose sostanze inquinan-

ti che hanno un forte potere ossidante e che danneggiano le nostre cellule, i radicali liberi (in particolare quello che viene chiamato dai chimici "O-2 biradicale"), che possono uscire nelle cellule – perché – purtroppo – non è detto che i mitocondri siano a tenuta stagna.

L'invecchiamento, in pratica, è un processo di ossidazione in cui il contributo dei mitocondri è tutt'altro che trascurabile. I radicali liberi inoltre, hanno un ruolo molto evidente nell'insorgenza di svariati tipi di tumore.

**Ovviamente, vanno considerate** anche le sostanze ossidanti che introduciamo nel nostro organismo dall'esterno, in particolare con l'alimentazione. Tra queste sono particolarmente pericolosi i radicali che derivano dalla ossidazione dei lipidi: questo processo (conosciuto anche con il nome di irrancidimento) è autocatalitico, cioè, si autoalimenta con un meccanismo a cascata molto efficiente: più i lipidi sono ossidati, più velocemente tendono ad aumentare la loro ossidazione. I fattori scatenanti sono la luce, il calore e (ovviamente, dato che il processo è autocatalitico) la presenza di altre molecole lipidiche ossidate. Quindi, teniamo sempre l'olio d'oliva in un luogo fresco e protetto dalla luce, magari avvolgendo la bottiglia nella carta stagnola (tenendo la parte lucida della stagnola sempre rivolta verso l'esterno!). E non si usi mai lo stesso olio per friggere due volte: alla seconda frittura si farebbe un pieno di formaldeide, sostanza fortemente cancerogena e prodotto finale dell'ossidazione dei lipidi.

**I carotenoidi sono dei lipidi** anch'essi, ma possono impedire o ritardare la formazione dei radicali. Sono sensibili alla luce e al calore (le carote mangiamole crude, e non cotte), ma proprio per essere dei lipidi, si mescolano perfettamente con gli altri lipidi, e impediscono – per quanto possono – la formazione di sostanze tossiche.

**Dimenticavo:** i carotenoidi ci permettono anche di fare funzionare i nostri occhi, ma questa è un'altra storia. ■



# Lo sapevate che...

a cura di  
**Silvia Cantoni**

## LA FEBBRE...

**È una efficace misura difensiva** nei confronti delle infezioni: l'aumento della temperatura corporea, anche di pochi gradi, migliora l'efficienza dei leucociti nell'uccisione dei microrganismi e facilita l'attivazione del sistema immunitario. Inoltre, interferisce con il metabolismo e con la replicazione di molti virus e batteri: la maggior parte dei microrganismi cresce infatti meglio alle basse temperature.

È una risposta biologica che si è conservata nel corso dell'evoluzione: anche gli animali sono in grado di rispondere con la febbre a un'infezione.

Si definisce come un incremento della temperatura corporea di 1-4°C; la temperatura basale normale è di circa 37°C, ma sono da considerare nei limiti di norma escursioni giornaliere di 1-1,5°C, con valori massimi generalmente nelle ore serali. Le misure convenzionali con il termometro non corrispondono perfettamente alla temperatura interna, cioè a quella del sangue circolante nei vasi profondi come l'aorta: la temperatura ascellare è inferiore di circa 1°C a quella del sangue, mentre per la temperatura orale la differenza è pari a circa 0,4°C in meno; la temperatura misurata invece per via rettale è superiore fino a circa 1°C a quella del sangue per produzione locale di calore legata al metabolismo della flora batterica intestinale.

Si sviluppa attraverso gli stessi meccanismi operativi nel mantenere costante la temperatura corporea in un ambiente freddo: il centro termoregolatore presente a livello dell'ipotalamo – una delle strutture che compongono il sistema nervoso centrale – si “fissa” su una temperatura corporea superiore, proprio come se si trattasse di un termostato. Da questo centro partono direttive verso la periferia: i muscoli si contraggono e queste contrazioni subentranti, che si manifestano come brivido, producono calore; il calore prodotto resta “intrappolato” nell'organismo grazie alla vasocostrizione dei vasi sanguigni che irrorano la cute: la riduzione di calibro di questi vasi, e il conseguente minor afflusso di sangue, riduce la dispersione di calore dalla cute verso l'ambiente esterno e rende ragio-

ne del pallore che spesso si associa alla febbre. Viene inoltre ridotta la sudorazione, un altro efficace mezzo a disposizione dell'organismo per disperdere calore.

Si associa anche a sonnolenza e ricerca di un ambiente caldo: si tratta di modificazioni comportamentali non casuali, ma indotte da alcune sostanze (interleuchina 1 e interleuchina 6, tumor necrosis factor) prodotte dall'organismo in risposta ai microrganismi e parte integrante delle complesse misure difensive messe in atto nei confronti dei microrganismi.

Le stesse sostanze sono anche responsabili di altri sintomi come malessere generale, dolori a muscoli e articolazioni, cefalea, mancanza di appetito.

Può divenire pericolosa se supera i 40°C. Queste temperature interferiscono infatti con il corretto funzionamento dei neuroni e delle cellule del cuore che ne stimolano la contrazione ritmica. Per questo, la febbre elevata può complicarsi con l'insorgenza di convulsioni e aritmie. Da qui la necessità, soprattutto nei

bambini e in chi soffre di aritmie, di ridurre la febbre con farmaci antipiretici che agiscono bloccando il mediatore (la prostaglandina E2) utilizzato dal centro termoregolatore ipotalamico per indurre quelle modificazioni (brividi, vasocostrizione ecc) che portano allo sviluppo della febbre.

## LA MIGLIORE DIFESA VERSO GLI AGENTI INFETTIVI...

**È costituita proprio dalla nostra struttura corporea**, forniti come siamo di una serie di barriere anatomiche e fisico-chimiche capaci di fronteggiare e tenere sotto controllo ogni giorno l'enorme varietà di agenti infettivi con cui veniamo a contatto. Si tratta di meccanismi aspecifici: se falliscono, entra in gioco il sistema immunitario che riconosce in-



vece specificamente i microrganismi.

Un ruolo fondamentale gioca l'**integrità di cute e membrane mucose** formate da cellule strettamente connesse l'una all'altra e quindi difficilmente superabili dai germi. La dimostrazione dell'efficacia di questa prima linea di difesa è costituita dalla facilità con cui una lesione (per esempio un taglio, anche poco profondo) si infetta o diviene una facile porta di ingresso verso il sangue per i microbi, come nel caso di pazienti portatori di catetere venoso centrale. In generale, i microbi colonizzano più rapidamente le superfici mucose caratterizzate da una temperatura e un livello di umidità più favorevoli rispetto alla cute, fredda e asciutta. La cute è inoltre protetta da un sottile **strato di lipidi** che hanno azione antibatterica. Infine, nel suo contesto sono presenti ghiandole sudoripare: uno dei componenti del sudore è il **lisozima**, un'altra sostanza antibatterica.

**Piani di clivaggio** (per esempio, le fasce di tessuto connettivo che avvolgono i muscoli) e **sierose** (la pleura che avvolge i polmoni e il peritoneo che avvolge invece l'intestino). Si tratta di strutture anatomiche che delimitano i vari tessuti, organi e apparati del nostro organismo; una delle loro funzioni è quella di arginare l'infezione, confinandola a uno specifico distretto anatomico impedendone, almeno inizialmente, la diffusione.

Gli **occhi** sono protetti da **sopracciglia e ciglia** che ostacolano il contatto di materiale, potenzialmente infetto o genericamente irritante, con la congiuntiva. Inoltre, le lacrime detergono meccanicamente la congiuntiva oltre a contenere una specifica sostanza, il **lisozima**, che ha attività antibatterica.

A livello dell'**apparato respiratorio** due meccanismi sono operativi: da una parte, il **flusso** stesso **dell'aria** che entra e esce da trachea e albero bronchiale trascina con sé anche i germi presenti nell'aria che respiriamo impedendone il contatto con la mucosa. Inoltre, le cellule che tappezzano queste strutture producono **muco** e sono dotate di **ciglia** che si muovono in un solo senso, e cioè verso l'alto spingendo così il muco che intrappola i microrganismi verso il cavo orale. Da qui, il muco può o essere espettorato oppure deglutito e nello stomaco incontra un'altra difesa aspecifica costituita dall'acidità gastrica.

Anche il **tratto gastroenterico** è ben equipaggiato per difendersi dalle infezioni. La saliva contiene **lisozima**, mentre, come accennato, nello stomaco è presente succo gastrico molto acido e che contiene **pepsina**, un enzima che, oltre a digerire le proteine degli

alimenti, "digerisce" anche le proteine di eventuali germi che possono contaminare i cibi. Anche la **peristalsi intestinale** gioca un ruolo importante. Il movimento ritmico che fa progredire lungo l'intestino i cibi digeriti diviene progressivamente meno intenso andando dal duodeno all'intestino retto: parallelamente, anche la flora intestinale aumenta progressivamente e viene poi espulsa con le feci.

L'**apparato genitourinario** trova un'importante punto di difesa nel **flusso dell'urina**: il malcapitato battere che si trovasse a voler risalire le vie urinarie nel tentativo di colonizzare vescica o rene, verrebbe travolto ed espulso dal flusso dell'urina. In vagina, invece, è ancora una volta l'**ambiente acido** a esercitare un'azione antibatterica.

Inaspettatamente infine, un aiuto ci viene dai microrganismi stessi che fisiologicamente colonizzano cute, apparato gastroenterico e genitale, la cosiddetta **flora saprofitica**: questi microrganismi "buoni" impediscono lo sviluppo di germi patogeni competendo con questi ultimi per le sostanze nutritive. ■





a cura di  
**Marco Montillo**

## La leucemia (II parte)

**L**e leucemie mieloidi o sindromi mieloproliferative sono malattie neoplastiche del sistema emopoietico caratterizzate da una abnorme produzione di cellule, mature od immature, delle linee mieloidi: granulomonocitaria, piastrinica ed eritrocitaria. Talora queste neoplasie hanno origine in una cellula staminale già orientata o differenziata in senso mieloido. Più frequentemente hanno origine in una cellula multipotente non ancora orientata. In questi casi la neoplasia dovrebbe essere definita come leucemia delle cellule staminali e la loro definizione come: "mieloblastica", "megacarioblastica" o eritroblastica " corrisponde al fenotipo esclusivo o prevalente degli elementi che originano dalla cellula staminale trasformata e che costituiscono il substrato cellulare della malattia. Le sindromi mieloproliferative si possono distinguere, a loro volta in: acute, subacute e croniche. Questa distinzione ha basi cliniche, che si riferiscono alla storia naturale della malattia, e caratteristiche biologiche differenti. Infatti nelle sindromi mieloproliferative croniche le cellule del clone neoplastico differenziano e maturano come le loro controparti normali, determinando una eccessiva produzione di granuloblasti e granulociti maturi (leucemia mieloido cronica) o di megacariociti o piastrine (trombocitemia primitiva) o di eritroblasti ed eritrociti (policitemia vera).

**Nelle sindromi mieloproliferative acute**, invece, la maturazione delle cellule è abortiva, e la malattia è caratterizzata da un abnorme accumulo di precursori o blasti mieloidi (mieloblasti, monoblasti, megacarioblasti, proeritroblasti) con difettiva produzione di granulociti, monociti, piastrine ed eritrociti (leucemie acute mieloidi). Quando l'accumulo di blasti è meno pronunciata ed il difetto maturativo è meno marcato la sindrome mieloproliferativa si definisce subacuta (sindromi mielodisplastiche). Queste distinzioni sono utili sul piano clinico, prognostico e terapeutico ed implicano talvolta delle consistenti differenze biologiche.

Le leucemie acute sono malattie che hanno origine da una cellula staminale. La trasformazione neoplastica altera i meccanismi che regolano la proliferazione e la differenziazione della cellula staminale impedendo la maturazione della sua progenie. Ne consegue un accumulo, primariamente nel midollo osseo e poi nel sangue periferico ed in altri organi e tessuti, di cellule blastiche che proliferano au-

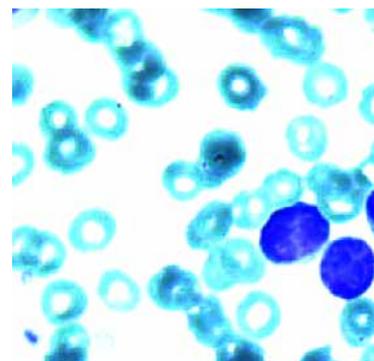
tonomamente. Questi blasti sono totalmente o parzialmente incapaci di dare origine a cellule completamente mature (granulociti, piastrine etc), ma esprimono quasi sempre alcune caratteristiche che permettono morfologiche, citochimiche ed immunfenotipiche che consentono quasi sempre di stabilirne l'appartenenza ad una o ad un'altra linea, per somiglianza con le rispettive cellule staminali normali o con i primi precursori normali morfologicamente riconoscibili e pertanto si definiscono usualmente mieloblasti o monoblasti o megacariociti o eritroblasti.

**Le leucemie acute mieloidi (LAM)** insorgono ad ogni età, ma la loro frequenza aumenta considerevolmente con il passare degli anni (l'età mediana è compresa fra 50 e 60 anni). La distribuzione e la frequenza delle LAM in diverse aree geografiche ed in diverse popolazioni cambia sostanzialmente, sia per fattori genetici sia per fattori ambientali. Infatti l'esposizione ambientale, professionale o iatrogena ad agenti potenzialmente leucemogeni aumenta significativamente la probabilità di ammalare di LAM.

Queste malattie vanno divise sul piano biologico, clinico e prognostico, in tre grandi categorie. Vi sono le LAM "primarie" o "de novo", che compaiono acutamente in soggetti per i quali non è dimostrabile una significativa esposizione ad agenti leucemogeni. Vi sono le LAM "secondarie ad esposizione nota ad agenti leucemogeni" e fra queste vanno segnalate in particolare quelle che insorgono come secondo tumore in pazienti precedentemente esposti a chemio o radioterapia per una precedente neoplasia. Vi sono infine, le LAM secondarie ad una precedente sindrome mielodisplastica" della quale costituiscono l'evoluzione.

Il quadro clinico delle LAM dipende da:

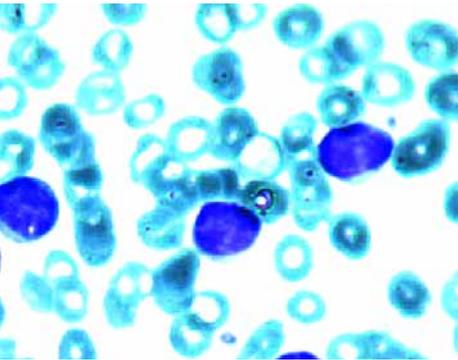
- 1) insufficiente e difettiva produzione di cellule ematiche mature: eritrociti (anemia), granulociti neutrofili (infezioni) e piastrine (emorragie)
- 2) infiltrazione dei tessuti e degli organi non emopoietici da parte delle cellule leucemiche (organomegalia, danno funzionale).
- 3) Liberazione, in parte dalle cellule leucemiche ed in parte dalle cellule del sistema mo-



nocito-macrofagico, di mediatori chimici, dette citochine, responsabili di sintomi generali (febbre, dolori, etc).

Il quadro clinico delle LAM è fondamentalmente secondario all'insufficienza midollare, cioè alla difettiva produzione di eritrociti, piastrine e granulociti. Esso si stabilisce rapidamente: il tempo che intercorre fra i primi sintomi e la diagnosi va da 2-3 settimane a 2-3 mesi. Quando la storia che precede la diagnosi è più lunga, spesso si tratta di una LAM secondaria ad una sindrome mielodisplastica e non di una LAM insorta "de novo".

**L'insufficiente produzione di eritrociti** si manifesta con i sintomi dell'anemia: astenia facile affaticabilità, cardiopalmo e dispnea dopo sforzi anche piccoli. L'insufficiente produzione di piastrine si concretizza in manifestazioni emorragiche: porpora, ecchimosi, epistassi, gengivorragie, disturbi del visus per emorragie retiniche, ipermenorrea, metrorragie e più raramente macroematuria, emorragie del tubo digestivo ed emorragie a localizzazione nel sistema nervoso centrale. L'insufficiente produzione di granulociti neutrofili si concretizza in infezioni, che inizialmente sono



quasi sempre batteriche e localizzate prevalentemente al cavo orale e all'orofaringe, all'apparato respiratorio, alla cute. Fin dall'inizio l'infezione può avere carattere setticemico, con emocolture positive. In molti casi febbrili tuttavia la infezione non può essere documentata, ne per quanto riguarda la se-

de ne per quanto riguarda l'agente infettivo responsabile della febbre. I sintomi della insufficienza midollare possono essere presenti tutti assieme, con gradi molto diversi di gravità, oppure possono essere esclusive o prevalenti le manifestazioni del lanemia o della granulocitopenia o della trombocitopenia.

**La terapia della LAM si basa** sulla somministrazione di agenti citotossici con la finalità di ridurre ai minimi termini e, possibilmente di eradicare la popolazione leucemica, consentendo alle cellule staminali normali residue di ripopolare normalmente il midollo. Gli schemi terapeutici utilizzati in questa fase, detta di induzione, associano normalmente una antraciclina alla citosina arabinoside con la finalità, appunto, di "indurre" una remissione. Per remissione si intende la scomparsa delle cellule leucemiche e la normalizzazione del quadro ematologico periferico e midollare. La remissione è il primo traguardo da raggiungere ma ciò non equivale a guarigione. Al fine di ridurre ulteriormente la malattia residua, lo schema polichemioterapico viene ripetuto 1 o 2 volte. Questa fase viene definita consolidamento.

Al termine di questa prima fase terapeutica si aprono quattro opzioni principali:

- a) Nessuna terapia: la durata media della remissione varia da 6 a 12 mesi; il 10-20% dei pazienti sopravvive a cinque anni e può guarire.
- b) Continuazione della polichemioterapia: la durata media della remissione varia da 8 a 24 mesi; il 10-30% dei pazienti sopravvive a cinque anni e può guarire.
- c) Trapianto di midollo autologo: la durata media della remissione è superiore a 24 mesi; il 30-40% sopravvive a 5 anni e può guarire
- d) Trapianto di midollo allogenico: il 10-30% dei pazienti muore per la procedura trapiantologica; la durata mediana della remissione è superiore ai 24 mesi; 30-60% dei casi restanti sopravvive a 5 anni e può guarire.

**Questo inquadramento** può far ritenere che la scelta terapeutica sia sostanzialmente facile ma in realtà ognuna di queste scelte presenta dei limiti: la prosecuzione della polichemioterapia comporta un peggioramento della qualità di vita del paziente e diminuisce la probabilità di ottenere una seconda remissione in caso di recidiva.

Il trapianto di midollo autologo può rivelarsi efficace in soggetti che hanno ottenuto una remissione di buona qualità, più le cellule reinfuse sono contaminate dai residui della malattia più breve sarà la durata della risposta e meno probabile l'evento della guarigione. Al momento attuale l'età limite per la esecuzione di un trapianto di midollo autologo sono 65 anni.

**Il trapianto di midollo allogenico** è una procedura gravata da una potenziale elevata letalità. Se il donatore è un consanguineo che presenta le caratteristiche di compatibilità con il ricevente il rischio di una tossicità letale possono essere definiti standard. Se il donatore non è un consanguineo il rischio aumenta. Eseguito in pazienti di età inferiore ai 50 anni il coefficiente globale di mortalità è inferiore a quello che si osserva tra 50-55 anni, quest'ultima considerata l'età limite per la esecuzione di un trapianto allogenico. Recentemente la introduzione del cosiddetto "mini-trapianto" ha permesso l'applicazione di questa procedura da donatore anche in soggetti con età compresa fra i 55 ed i 65 anni.

**Le conseguenze di una ricaduta** sono sempre gravi. Il raggiungimento di una seconda remissione completa è meno frequente, con sola chemioterapia, di quanto non lo fosse al momento della prima terapia di induzione. Le procedure trapiantologiche applicate al momento di una recidiva non sono spesso in grado di offrire una potenzialità curativa al paziente. La recente introduzione degli anticorpi monoclonali, uno dei cosiddetti "farmaci intelligenti" o "pallottole magiche" sta alimentando le speranze, dei ricercatori e dei pazienti, di ottenere una seconda remissione di lunga durata. Il loro utilizzo nel programma terapeutico dall'inizio del trattamento sembra offrire un terreno di sicuro sviluppo nei prossimi anni. ■

# Antidoti contro i veleni



intervista a  
**Elide Pastorello**

**l'esperto risponde**

**E**lide Pastorello, da un anno dirige il Servizio di Allergologia di Niguarda dopo una lunga carriera al Policlinico. Sua la descrizione (scoperta) di nuove proteine allergeniche importantissime, quelle del kiwi e della pesca. Ha anche identificato l'allergene del sesamo, ha inventato il calendario pollinico. Ma è stata una dei primi ricercatori ad utilizzare i test di provocazione in doppio cieco contro placebo nelle allergie alimentari (1984) e la prima ad introdurre in Italia il veleno degli imenotteri per la vaccinazione dei soggetti con reazioni anafilattiche. È professore associato dell'Università Statale di Milano.

**Professoressa Pastorello, cosa offre il servizio di Allergologia?**

Una struttura unica nella Regione, con letti di degenza dedicati e quindi la possibilità di vedere pazienti complessi, un riferimento per tutta Italia, tanto che il 41 per cento dei pazienti arriva da fuori regione.

**Le allergie sono in aumento?**

Eccome. La patologia colpisce circa il 20 per cento della popolazione. Ed è in crescita negli ultimi vent'anni. Possiamo dire che la frequenza è raddoppiata. Con alcuni tipi di allergia, alimentare e asma nei giovani, in fortissimo aumento.

**La specificità del servizio?**

A Niguarda si affronta ogni tipo di allergia. È il primo centro anche per l'allergia da farmaci, svolgiamo un servizio completo per il paziente, dal semplice inquadramento clinico ai test per trovare farmaci alternativi. E poi si seguono le allergie alimentari, ma qui arrivano anche casi di anafilassi molto gravi in soggetti che hanno mastocitosi sistemica.

Cioè?

Si tratta di una proliferazione anomala di mastociti, le cellule spazzino, che dà sintomi che possono essere confusi con allergia ma non lo sono.

**Ora somministrate anche il vaccino contro gli imenotteri?**

Sì, abbiamo cominciato da qualche mese e vaccinato più di 35 persone. L'allergia al veleno di imenotteri interessa il 2 per cento della popolazione generale ma pochi sanno che è possibile questa strategia di difesa.

**In cosa consiste?**

Nella somministrazione a dosi progressive di veleno per via sottocutanea, fino al raggiungimento della dose protettiva, 100 microgrammi, in 7 settimane. Poi si continua con dosi di mantenimento per almeno 5 anni.

**Questo cosa provoca nell'organismo?**

La produzione di anticorpi protettivi, induce uno stato di tolleranza favorito da produzione di interleuchina 10 che consente una perdita progressiva della reattività allergica al veleno e l'instaurazione dello stato di tolleranza.

**Si può morire per la puntura di un imenottero?**

Sì, per shock anafilattico o edema della glottide.

**Come arrivano i pazienti?**

C'è chi si dà da fare e cerca un centro. Pochi sono inviati dai medici che non ci credono. C'è ancora poca informazione, nonostante al Policlinico si effettuasse dall'80.

**Perché è importante?**

Perché questa allergia non colpisce gli allergici in generale ma persone che non sanno cosa sia allergia. Non si capisce gravità. Invece è importante vaccinarsi perché se non ci si protegge è possibile ad una seconda puntura avere una reazione violenta.

**Cosa deve allarmare?**

Una reazione anomala, più di 20 centimetri di diametro attorno alla puntura, va vaccinato chi ha una reazione generalizzata anche solo una orticaria o reazioni distanti dal luogo della puntura e poi chi ha avuto perdita di sensi, soffocamento, una trasformazione.

**Chi è più esposto, adulti o bambini?**

Gli adulti, hanno reazioni più gravi più si cresce con l'età, più a rischio sono gli anziani, che si curano meno. ■

**Per informazioni: 02-6444.2751-2167**

Intervista a cura di Paola D'Amico

# Emofilia: la malattia dei Re

di Francesco Baudo

**L'**emofilia è una malattia genetica che causa un difetto della coagulazione del sangue con prolungato sanguinamento. E' legata ad una carenza o ad un difetto funzionale di una proteina del sangue: il fattore VIII (emofilia A) o IX (emofilia B). I geni che codificano le due proteine sono localizzati sul braccio lungo del cromosoma X (cromosoma del sesso), rispettivamente alla banda q2 per il fattore VIII, in una posizione più lontana per il fattore IX. La malattia si manifesta pertanto solo nei maschi che ereditano il gene emofilia ( $X^h$ ) dalla madre ed il cromosoma Y dal padre ed è trasmessa dalle madri (portatrici) che ereditano il gene  $X^h$  da un genitore ed un gene normale (X) dall'altro genitore. I figli di una portatrice hanno quindi la probabilità del 50% di essere affetti da emofilia, mentre le figlie hanno il 50% di probabilità di essere delle portatrici. Un padre emofilico non può trasmettere la malattia ai figli maschi (a cui, infatti, fornisce il cromosoma Y normale), ma tutte le sue figlie saranno portatrici, perché da lui riceveranno il cromosoma  $X^h$  con la mutazione. Circa il 30% dei casi di emofilia non hanno una storia familiare, per cui la malattia deriva da una mutazione ex novo nel codice genetico della madre o del nonno materno.

La prevalenza dell'emofilia A è di un paziente ogni 10 mila persone senza variazioni geografiche o etniche; si può stimare che nel mondo i pazienti con la forma grave o moderata di questa anomalia siano circa 450 mila. L'emofilia B è invece più rara (prevalenza uno ogni 60 mila circa). Sulla base del livello plasmatico del fattore carente i pazienti possono essere suddivisi in gravi

(<1%), moderati (2-5%), lievi (6-30%). Il quadro clinico è caratterizzato da emorragie, prevalentemente articolari, che si manifestano in genere nel bambino quando inizia a camminare; possono essere presenti anche emorragie gravi in altre sedi, muscolari, profonde, di organi interni.

### Cenni storici

L'emofilia è conosciuta fin dai tempi antichi. Il Rabbino Simon ben Gamaliel, nel Talmud (raccolta delle scritture ebraiche risalente al II secolo dopo Cristo), stabilì che non dovevano essere circoncisi i bambini con due fratelli deceduti per emorragia secondaria a questo intervento. Maimonides, medico e filosofo ebraico, ne parla nei suoi scritti. Nel XII secolo il medico arabo Albucasis descrisse una famiglia nella quale i maschi erano morti per emorragia dopo traumi lievi. Nel 1803, John Conrad Otto, medico di Filadelfia, descrisse in alcune famiglie una predisposizione ereditaria alle emorragie nei maschi ("hemorrhagic disposition existing in certain families"), in particolare ricostruì la storia di tre genera-



Ritratto della  
Regina Vittoria

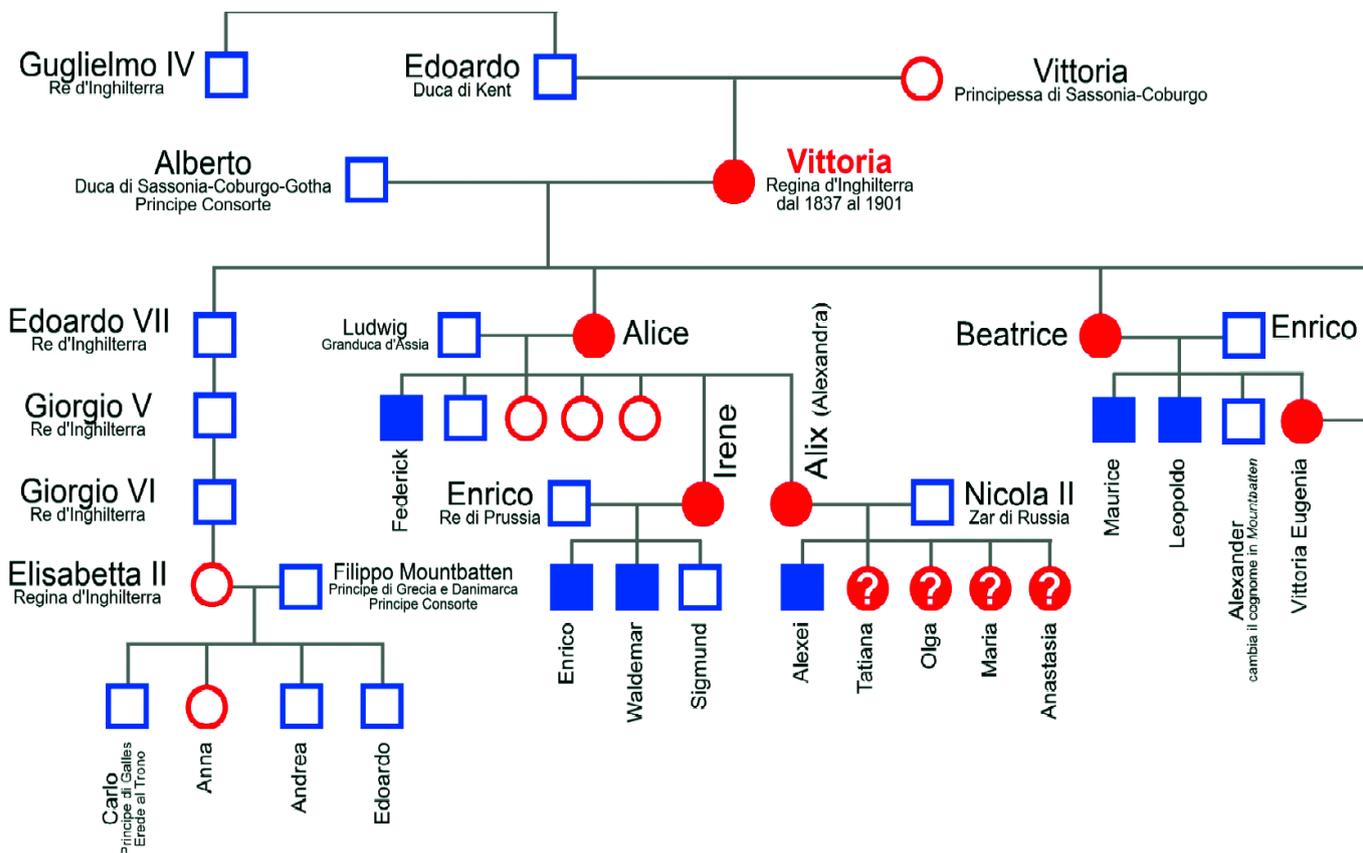
zioni risalendo fino ad una donna residente a Plymouth nel New Hampshire riconoscendo la natura ereditaria della malattia. La prima descrizione sistematica della malattia (che ancora non aveva un nome ben definito) venne effettuata da Nasse, nel 1820, ma solo alcuni anni dopo, nel 1828, la parola "emofilia" venne utilizzata per la prima volta in una pubblicazione di Hopff dell'Università di Zurigo. Nel 1839 Schönlein dà la prima descrizione moderna dell'emofilia.

### Perché l'emofilia è chiamata la malattia dei Re

L'emofilia ha fortemente influenzato la storia Europea durante il XIX ed il XX secolo. Vittoria, regina d'Inghilterra dal 1837 al 1901, era portatrice dell'emofilia ed attraverso la sua discendenza trasmise la malattia alle famiglie reali di Russia, Prussia e Spagna. Vittoria, nata nel 1819, era unica figlia di Edoardo, Duca di Kent e di Vittoria (la madre si chiamava come la figlia), principessa di Sassonia-Coburgo. Nel 1837 Vittoria era salita al trono d'Inghilterra alla morte dello zio Guglielmo IV e tre anni dopo aveva sposato Alberto, figlio del Duca di Sassonia-Coburgo-Gotha. Dall'unione erano nati nove figli, quattro maschi e cinque femmine: di essi, un maschio (Leopoldo, l'ultimo nato) era malato di emofilia e due femmine (Alice e Beatrice) erano portatrici.

In Leopoldo, nato nel 1853 (la sua nascita ha rilevanza storica anche perché avvenne

con parto in anestesia generale grazie ad un'inhalazione di cloroformio effettuata dal medico John Snow) la sintomatologia era evidente: frequenti ematomi cutanei ed artropatia alle ginocchia. Il quadro clinico sarà oggetto di pubblicazione in un articolo comparso nel 1868 sul British Medical Journal. Nel 1882, all'età di 29 anni, Leopoldo sposò Elena di Waldeck, da cui ebbe una figlia, Alice, che era portatrice. A 31 anni, subito prima della nascita del secondogenito, Leopoldo morì. Alice ebbe un figlio emofilico, Rupert, morto in un incidente stradale nel 1928, mentre per gli altri due figli (un maschio ed una femmina) non vi sono certezze circa la presenza del gene patologico. Delle cinque figlie della regina Vittoria, Alice e Beatrice, come già detto, erano portatrici. Alice ebbe sette figli, tra cui un maschio emofilico (Federick, morto all'età di 3 anni) e due femmine portatrici (Alix ed Irene). Alix sposò lo Zar Nicola II nel 1894, cambiando il suo nome in Alexandra Fedorovna ed ebbe cinque figli, un maschio emofilico (lo Tsarevich Alexei) e quattro femmine (forse portatrici). Il monaco Rasputin ebbe una grande influenza sulla corte russa anche perché era il solo che poteva aiutare il piccolo Zar: usava l'ipnosi per alleviare il dolore ma era anche capace di rallentare o fermare le emorragie. La malattia dell'erede al trono, l'apprensione della famiglia reale ed il potere del pazzo Rasputin sono alcuni dei fattori che hanno portato



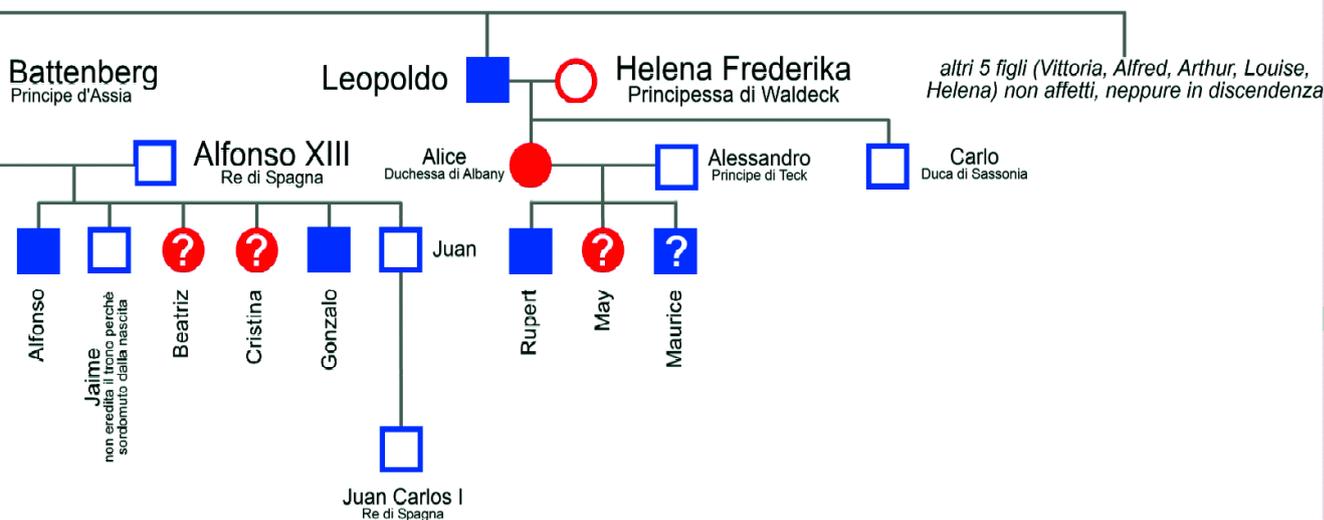
alla rivoluzione. L'intera famiglia regnante venne giustiziata a Jekaterinburg nel 1918, durante il primo periodo della rivoluzione russa; i resti di alcuni membri della famiglia reale sono stati recentemente identificati, ma non hanno permesso di verificare l'eventuale stato di portatrici delle figlie. Irene sposò invece il cugino Enrico di Prussia, da cui ebbe tre figli maschi, di cui due (Henry, morto per un'emorragia all'età di 4 anni e Waldemar, morto a 56 anni nel 1945) emofilici, mentre il terzo (Sigmund) era sano.

Beatrice, seconda figlia della regina Vittoria, sposò il Principe Battenberg nel 1885. Il cognome, con quel "sound" così teutonico, venne cambiato in Mountbatten allo scoppio della I Guerra mondiale per ordine di Re Giorgio V (e quindi, Filippo Mountbatten, Duca di Edimburgo, già principe di Grecia e di Danimarca e Principe Consorte della regina Elisabetta II, ne è anche un cugino). Beatrice ebbe quattro figli (tre maschi ed una femmina). Dei maschi, due (Leopoldo, morto a 33 anni nel corso di un'operazione chirurgica e Maurice, morto nella battaglia di Ypres nel 1914) erano emofilici, mentre la figlia Vittoria Eugenia, portatrice, sposò Alfonso XIII, re di Spagna. L'ambasciata di Spagna a Londra aveva informato la famiglia reale spagnola del possibile rischio di trasmissione genetica della malattia (l'identificazione delle portatrici era allora impossibile) ma il matrimonio si effettuò ugualmente. Vittoria Eugenia ebbe cinque

figli maschi e due femmine: tra i maschi, due erano emofilici (Gonzalo e Alfonso, morti ambedue per incidente, rispettivamente nel 1934 e nel 1938). Secondo lo storico spagnolo Borrás-Betriu, il re Alfonso XIII avrebbe fatto uno dei più gravi errori del suo regno quando sposò Vittoria Eugenia Battenberg. Questa unione non solo ebbe gravi conseguenze sulla successione ma causò un danno irreparabile alla famiglia reale spagnola: il risentimento antibritannico degli spagnoli per l'inquinamento del sangue della Spagna da parte della principessa inglese fu infatti accentuato dalla legge spagnola sulla successione dinastica, che impediva il passaggio del Trono ad un principe fisicamente compromesso. Il gene dell'emofilia che aveva fortemente influenzato i destini d'Europa per due secoli, sembra essersi estinto definitivamente nel 1945, con la morte del Principe Waldemar di Prussia. Rimane tuttavia la possibilità che il gene ricompaia nelle discendenti delle figlie della regina Vittoria o del figlio Leopoldo. Sicuramente l'attuale famiglia regnante di Inghilterra, discendendo da Edoardo VII (che non era emofilico), è esente dalla malattia.

### La storia dell'emofilia nel XX secolo

Fino all'inizio del XX secolo l'emofilia era considerata la conseguenza di una aumentata fragilità vasale; negli anni 30 venne invece attribuita ad un difetto delle piastrine.



Nel 1937, Patek e Taylor, due medici di Harvard, scoprirono che il difetto della coagulazione poteva essere corretto da una sostanza contenuta nel plasma, allora chiamata globulina anti emofilica. Nel 1944, Pavlosky dimostrò che il sangue di un paziente emofilico poteva correggere il difetto di un altro emofilico e viceversa, identificando due difetti da due diverse proteine, che determinavano la stessa sintomatologia: grazie a questa scoperta, si giunse all'identificazione dell'emofilia A e B nel 1952. Nel 1960 vennero identificati i fattori della coagulazione e si poté quindi procedere alla loro nomenclatura.

Il processo della coagulazione venne descritto in tutti i suoi principali dettagli (cascata coagulativa ed interazione tra i diversi fattori) nel 1964 in un lavoro pubblicato sulla rivista Nature. Fino all'inizio degli anni '60, gli emofilici erano trattati con sangue intero o plasma fresco, ma questo trattamento non era sufficiente ad arrestare le emorragie più gravi e molti pazienti avevano gravi alterazioni articolari o morivano in giovane età. Nel 1965, Judith Pool identificò nei crioprecipitati (materiale attenuto dalla centrifugazione a temperatura ambiente del plasma fresco congelato) una proteina che, infusa nei pazienti con emofilia A, poteva arrestare le emorragie e assicurava l'emostasi in chirurgia. Altri metodi di purificazione sono stati utilizzati per la produzione di concentrati di fattore IX. Tra la fine degli anni '60 ed l'inizio degli anni '70 con la disponibilità dei concentrati liofilizzati di fattore VIII e IX si è reso possibile il trattamento domiciliare. La preparazione di questi concentrati dal plasma umano comportava il rischio di trasmissione di malattie legate al sangue, in particolare quelle da virus dell'epatite e dell'HIV. Dal 1984-85, con l'applicazione del processo di inattivazione virale al calore secco, non si sono più verificati casi di siero conversione HIV. La possibilità di trasmissione dell'epatite C venne abolita con l'inattivazione virale con vapore e solvente detergente, con produzione di concentrati di FVIII e FIX ad elevata purezza. Negli anni '80 i geni del fattore VIII e IX sono stati clonati e dagli anni 1993-98 le tecniche di ingegneria genetica hanno reso possibile la produzione di concentrati ricombinanti, ad elevata purezza e sicurezza, attualmente ottenuti in mezzi di coltura privi di proteine di origine animale.

### **Problemi attuali e prospettive future**

La sicurezza e l'efficacia della terapia dell'emofilia sono ormai provate. Con l'applicazione di metodi virucidici ai concentrati plasmatici di fattore VIII e IX non sono state più registrate siero conversioni a malattie virali, in particolare all'epatite ed alla malattia da HIV. L'artropatia rimane invece ancora un problema rilevante e non è diminuita con il trattamento degli episodi emorragici (terapia "on demand"). Studi clinici hanno dimostrato che l'artropatia può essere invece significativamente ridotta con il trattamento profilattico (infusione di concentrato ogni 2-3 giorni) senza un aumento globale dei costi. Il razionale della profilassi si basa sull'osservazione che l'artropatia è rara nei pazienti con emofilia moderata (fattore VIII/IX 1-5%) e la National Hemophilia Foundation degli Stati Uniti ha raccomandato la profilassi come trattamento ottimale nell'emofilia severa.

Lo sviluppo di inibitori è un altro aspetto rilevante nel trattamento dell'emofilia. La presenza di anticorpi anti fattore VIII e IX rende inefficace la terapia con concentrati di fattori. La disponibilità di concentrati attivati del complesso protrombinico e del fattore VII attivato ricombinante ha reso possibile il controllo dell'emorragie, la chirurgia e la profilassi anche nei pazienti con inibitori. L'immunotolleranza, infusione quotidiana o a giorni alterni di concentrati di fattore, è un'altra opzione terapeutica e induce la scomparsa dell'inibitore in una elevata percentuale di pazienti anche se non sono ancora definite le dosi ed il tipo di concentrato da impiegare.

Nuove prospettive terapeutiche saranno possibili nei prossimi anni. La terapia genica, nonostante le premesse iniziali, non è ancora però un'opzione a breve termine. Sono invece prevedibili miglioramenti tecnologici sia nei prodotti di derivazione plasmatica che ricombinante. La conservazione a temperatura ambiente del prodotto, una resa maggiore nel processo di purificazione dal plasma, una emivita più prolungata (attualmente il fattore VIII infuso dura in circolo circa 12 ore), la produzione di elevate quantità di fattore sia con tecnica ricombinante che transgenica nel maiale e la somministrazione per via orale potranno migliorare certamente la qualità di vita degli emofilici. ■

# Hiroshima, 60 anni dopo

**70 mila morti istantanee, altre 50 mila entro 4 mesi, e 500 morti di leucemie ed altri tumori nei successivi 30 anni.**

speciali

Alle 8 e un quarto del 6 agosto di 60 anni fa, il B-29 Enola Gay sgancia sulla città giapponese di Hiroshima la prima bomba atomica della storia mai utilizzata in operazioni di guerra. I tecnici statunitensi hanno preparato tutto nei minimi particolari. L'esplosione dell'ordigno si deve innescare a poche centinaia di metri di altezza. Se avvenisse a terra perderebbe potere distruttivo, scavando un gigantesco cratere, mentre uno scoppio a quota troppo alta causerebbe una dispersione radioattiva. Gli effetti di Little Boy, questo il nomignolo dato dai militari al loro gingillo, devono essere massimi. Hiroshima, l'obiettivo selezionato, è una cavia, un immenso animale da laboratorio sul quale sperimentare una medicina per debellare la guerra in corso. E' un importante deposito di armi, all'interno della cintura urbana comprende diverse installazioni industriali, le colline alle sue spalle possono concentrare e amplificare gli effetti della deflagrazione. Hiroshima è stata finora preservata dai bombardamenti convenzionali. Solo il comandante Paul Tibbets sa che a bordo del B-29 c'è un'atomica. Informerà i suoi uomini fra un tramezzino al prosciutto e una tazza di caffè, mentre giungono in vista di Hiroshima. La sirena dell'allarme antiaereo non entra in funzione. Un unico aereo, avvistato dai ricognitori, non è considerato un pericolo. Alle 8.15 e 17 secondi Little Boy viene sganciata. Tre giorni dopo, il 9 agosto, un secondo ordigno al plutonio sarà sganciato su Nagasaki, "Fat Man", il Ciccione, come l'avevano battezzato i militari. Oggi, a guerra fredda conclusa, l'umanità non è ancora riuscita a liberarsi dell'incubo atomico. Nel mondo sono conservati quasi 48 mila ordigni nucleari.



Il colonnello Paul W. Tibbets Jr.  
pilota dell'ENOLA GAY

(Paola D'Amico)

## Intervista a Michele Nichelatti

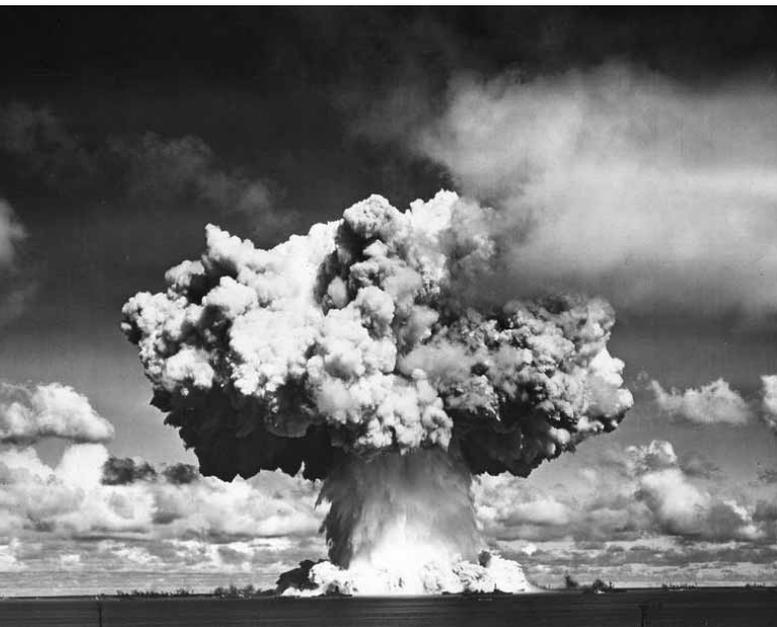
### 60 anni fa scoppiava la bomba atomica di Hiroshima

La storia cambiava (ma era già cambiata dopo la prima esplosione sperimentale di una bomba atomica, avvenuta nel deserto di Alamogordo, nel Nuovo Messico, poco prima di Hiroshima): si realizzava l'ultima fase del "Progetto Manhattan", partito alcuni anni prima, con la famosa lettera di Einstein a Roosevelt, in cui lo scienziato avvertiva il presidente americano del rischio concreto che i tedeschi arrivassero a costruire una bomba atomica, che avrebbe

concluso la seconda guerra mondiale in maniera opposta a quanto è fortunatamente avvenuto.

### I tedeschi stavano costruendo l'atomica?

Se molti scienziati erano fuggiti dalla Germania per motivi politici o razziali, va ricordato che altrettanti, e di grandissimo prestigio, come Johannes Stark, Werner Heisenberg, Max Planck (tutti premi Nobel per la fisica) e Arnold Sommerfeld (fondatore della fisica quantistica), erano rimasti in patria, in alcuni casi collaborando attivamente con il nazismo, ed avevano le conoscenze sufficienti



L'esplosione sperimentale nell'atollo di Bikini (24 luglio 1946)

e le disponibilità tecniche (ricordiamoci dell'impianto di Telemark per la produzione di acqua pesante) per arrivare all'atomica. Fortunatamente il gruppo di scienziati che si occupava del progetto subiva la forte influenza di Otto Hahn (altro premio Nobel), che non era per nulla un nazista (dopo la guerra diventerà un antinuclearista e fervente pacifista), e che con la sua autorità scientifica riusciva a dirottare gli sforzi scientifici ed economici in progetti inutili, destinati ad arenarsi, bloccando di fatto la realizzazione della bomba fino dai suoi stadi iniziali.

#### Quindi sono arrivati prima gli americani...

Sì, ma hanno usato le atomiche quando non c'era più alcuna necessità di farlo. Il Giappone era allo stremo, e privato delle conquiste d'oltremare, non disponeva più di materie prime per la produzione bellica; la sua marina militare e mercantile era stata distrutta, e lo stesso imperatore si era pronunciato per la cessazione delle ostilità. E come se non bastasse, occupata Berlino, i russi avevano cominciato a rivolgere le loro attenzioni al Giappone, strappando loro l'ultimo territorio rimasto nel continente, la Manciuria, ed iniziando una martellante attività di bombardamenti aerei, che come quelli americani non venivano contrastati in alcun modo, perché l'aviazione giapponese non aveva più carburante, e l'attività contraerea da terra era inesistente. La resa del Giappone sarebbe stata questione di pochi giorni, senza alcuna necessità di invasione, come dicono tutti gli studiosi di strategia militare.

#### Perché allora hanno lanciato le atomiche?

Il lancio della prima atomica avvenne quasi alla chetichella: non si voleva dare eccessiva pubblicità alla cosa, nel caso la bomba non avesse avuto gli effetti devastanti che pro-

metteva. Ma la politica imperante negli ambienti americani, come riconosce la moderna storiografia militare (si veda ad esempio *History of the Second World War* di Liddell Hart), era quella di usare la bomba proprio perché su di essa erano stati effettuati enormi investimenti in denaro, e si voleva vedere che cosa sarebbe accaduto usando *in corpore vili*. Quindi il lancio venne fatto su Hiroshima, e – visto il successo ottenuto – venne ripetuto tre giorni dopo, lanciando su Nagasaki una bomba atomica di tipo diverso.

#### Fatta un po' di chiarezza sul contesto storico, veniamo alle bombe di Hiroshima e Nagasaki: che danni ne sono derivati?

Innanzitutto, le bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki erano differenti: la prima (chiamata *little boy*, lanciata il 6 agosto 1945) era una bomba all'uranio, la seconda (fat man, lanciata il 9 agosto) era invece una bomba al plutonio. Ciascuna ha sviluppato un'energia distruttiva pari a 20 kilotoni (pari a 20 mila tonnellate di tritolo) ed ha causato dei danni alle strutture e danni biologici. I primi possono essere suddivisi nelle seguenti categorie: 1) danni causati dall'onda d'urto (crolli); 2) danni da incendi primari (cioè causati dal calore dell'esplosione) e secondari (incendi sviluppati in conseguenza dei danni agli edifici ed alle loro strutture elettriche, o per il gas). Il secondo tipo di danno, quello alla popolazione colpita, può essere suddiviso in tre grandi categorie: 1) ustioni causate dalle radiazioni rilasciate istantaneamente dall'esplosione; 2) danni da radiazione veri e propri, iniziati durante i primi minuti dell'esplosione, e prolungatisi per un periodo di tempo lungo anche decenni; 3) danni indiretti come decessi per crollo di edifici o per ustioni causate da incendi alle strutture.

#### In cosa consistono i danni biologici da radiazioni?

Cominciamo col dire che la radioattività, cioè l'emissione di particelle ed energia da particolari sostanze, dette appunto radioattive, è un fenomeno del tutto naturale, e che l'universo è fortemente radioattivo, per nostra fortuna, altrimenti nelle esplosioni delle supernove non si formerebbe il ferro che abbiamo nell'emoglobina del nostro sangue. L'uomo, ma sarebbe più giusto dire la vita intera nel suo complesso, si è sviluppato in un ambiente fortemente radioattivo, ed ha imparato a convivere con la radioattività ambientale, sviluppando anche dei meccanismi di protezione contro di essa. E comunque, ogni essere vivente è radioattivo. Infatti, in ogni kg di peso corporeo possiamo stimare che vi siano  $10^{26}$  atomi (cento milioni di miliardi di miliardi di atomi). Dato che il 10% di questi (in peso) è dato dall'idrogeno, e dato che ogni  $10^{17}$  atomi (ogni 100 milioni di miliardi) di idrogeno "normale", se ne trova uno del suo isotopo radioattivo chiamato trizio (o  $^3\text{H}$ ), tanto che nel nostro organismo abbiamo circa 50 miliardi di questi atomi di idrogeno "cattivo", allora possiamo stimare che nel nostro corpo avvengano circa 100 decadimenti radioattivi al secondo solo per la presenza di questa

sostanza. Ma non è tutto: il 20% del nostro peso è costituito da carbonio, ed ogni  $10^{12}$  atomi (ogni mille miliardi) di atomi di carbonio "normale", c'è un atomo di carbonio radioattivo (il carbonio-14, o  $^{14}\text{C}$ ), così che sono generati circa 3000 decadimenti al secondo. Infine (trascurando altre sostanze radioattive minori), c'è il potassio, che costituisce circa il 3‰ del nostro peso corporeo: ogni 10 mila atomi di potassio "normale" c'è un atomo di potassio-40 ( $^{40}\text{K}$ ) radioattivo (l'elemento radioattivo più forte nel nostro organismo), che nel suo complesso produce circa 5000 decadimenti al secondo. Circa i 2/3 dell'energia generata dalla nostra radioattività "interna" escono dal nostro organismo, mentre 1/3 circa resta al nostro interno. L'energia assorbita dal nostro corpo a causa della nostra radioattività "interna" è pari a circa 0.18 mSv (millisievert) all'anno, ovvero una quantità che consente di stimare che ogni 10 mila morti ve ne sia circa uno deceduto in conseguenza della sua stessa radioattività. Ciò premesso, va detto che una emissione di radioattività "concentrata" in un punto specifico nello spazio e nel tempo (come nel caso delle esplosioni di Hiroshima e Nagasaki, o del disastro di Chernobyl, dove – per inciso – è stata rilasciata una radioattività equivalente a 400 bombe di Hiroshima) è invece un fenomeno molto dannoso e preoccupante, contro il quale non possono essere erette delle difese efficaci. I danni, in questo caso vanno dalla morte istantanea (principalmente per ustioni) a quella dilazionata in pochi giorni (a causa delle radiazioni vere e proprie), fino all'insorgenza di malattie croniche come i tumori a distanza anche di molti anni. In Ucraina, ad esempio, a causa del disastro di Chernobyl, tra il 1991 e il 1994 i casi di cancro alla tiroide nei bambini è aumentato di 7 volte, mentre in alcune aree della Bielorussia, l'aumento è di circa 100 volte.

### Quanti sono i morti che si sono avuti a Hiroshima e Nagasaki?

In entrambe le città l'onda d'urto ha immediatamente distrutto tutto quanto si trovasse entro 2 km dal centro dell'esplosione (ricordiamo che le bombe erano state fatte esplodere a circa 700 metri di altezza). Mentre Hiroshima è stata letteralmente rasa al suolo, Nagasaki, grazie alle colline che avvolgevano la zona bombardata ha subito danni minori nella sua periferia. In entrambi i casi, tuttavia, si stima che un quarto degli abitanti siano morti immediatamente, ed un altro quarto sia rimasto ferito in modo molto grave. I decessi sono stati determinati principalmente dall'emissione quasi istantanea di energia al momento dell'esplosione, e poco ai prodotti di fissione originati dai materiali radioattivi, che in gran parte non si sono depositati al suolo perché sono stati trasportati nella parte superiore dell'atmosfera dal calore della stessa esplosione (il fungo). I prodotti di fissione sono stati trasportati dalle correnti atmosferiche e sono caduti come pioggia radioattiva in aree anche molto distanti. A Hiroshima gli abitanti erano circa 250,000, di cui 45,000 sono deceduti immediatamente e 20,000 entro i 4 mesi successivi, mentre a Nagasaki vivevano 180,000 persone, di cui 25,000 sono

morte immediatamente e altre 20,000 nei 4 mesi successivi, per un totale di 110,000 civili morti, cui va aggiunto un numero imprecisato di militari e – specialmente a Nagasaki, città con una altissima concentrazione dell'industria pesante – di lavoratori provenienti da altre città: si stima che in tal modo i morti possano salire a circa 120,000 mila. A queste morti vanno aggiunte quelle avvenute anche dopo molti anni. Nei 30 anni successivi all'esplosione si sono contati circa 500 decessi, sicuramente determinati dall'esposizione alle radiazioni ed avvenuti per leucemia od altri tumori. Vanno poi contati i numerosi aborti, i bambini nati morti (non esiste un numero ufficiale) e quelli nati invece vivi ma con gravissime deformazioni, che si sono verificati nel primo anno successivo all'esplosione. Non sembra invece che siano emerse mutazioni genetiche particolari, almeno fino ad adesso. Le morti osservate nelle due città sono in massima parte dovute alle radiazioni gamma e (solo a Hiroshima) ai neutroni emessi durante e dopo la fissione. L'esposizione alle sorgenti radioattive è stata accentuata dalla pioggia nera, caduta successivamente all'esplosione, che ha trascinato al suolo gran parte dei prodotti di fissione trascinati negli strati superiori dell'atmosfera dal fungo. Tra questi componenti del fallout, il più rilevante, sia quantitativamente, sia per la forte pericolosità, è stato il cesio-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ). I neutroni, invece hanno causato danni biologici sia immediati, sia ritardati, perché hanno trasformato materiali inerti, come le leghe a base di ferro degli edifici di cemento armato e delle tettoie delle industrie in materiali ad alta radioattività (cobalto, per esempio). L'esposizione a queste sostanze radioattive "di ritorno" è stata particolarmente grave (benché non facilmente quantificabile) per le persone entrate nelle città nei giorni successivi al bombardamento.

### C'è ancora rischio per chi vive a Hiroshima?

No, gli effetti dell'esplosione sono in gran parte estinti, anche se non sappiamo ancora nulla sull'insorgenza eventuale di mutazioni genetiche nelle prossime generazioni: il nostro organismo ha imparato a convivere con la radioattività, ha imparato persino a sfruttarla, ma alle dosi "naturali" e non è affatto abituato a quantità così elevate concentrate nel tempo e nello spazio. Ricordiamoci poi che gli esseri viventi non avevano mai affrontato il fenomeno della fissione nucleare, che è un evento artificiale. Infatti, l'unico caso noto di fissione spontanea, che ha generato una piccola centrale atomica naturale, è avvenuto circa 1 miliardo e 700 milioni di anni fa, e le sue tracce (in forma di materiali radioattivi specifici) sono state trovate in alcune rocce del Transvaal, in Sudafrica. Ma 1700 milioni di anni fa non c'erano gli organismi viventi complessi (e per questo delicatissimi) che ci sono oggi. Gli effetti della fissione sono quindi una specie di lotteria, in particolare nel lungo termine.

### Dobbiamo quindi preoccuparci ancora per Hiroshima?

Diciamo che sarebbe molto meglio preoccuparsi per Chernobyl: tra pochi mesi saranno venti anni. ■

# Davide e Golia e la sfera di cristallo

a cura di **Maria Rita Gismondo\***

\* Direttore Microbiologia Clinica – Polo Universitario L. Sacco, Milano ([mariorita.gismondo@unimi.it](mailto:mariorita.gismondo@unimi.it))

**Q**uando mi fermo un attimo a pensare che ho impiegato ormai quasi trent'anni della mia vita a lottare contro un nemico microscopico ed imprevedibile, mi pervade un senso di amara sconfitta. Il mio curriculum è ormai di 36 pagine, segno che tempo ne è passato davvero. Leggo il titolo della mia prima pubblicazione, è datata 1987. Ricordo di averla scritta su una Olivetti, tre copie con la carta carbone tra un foglio e l'altro. Cosa è cambiato da allora in Infettivologia? Tanto e nulla, dipende .....dipende anche se guardiamo il mondo dal Polo Nord in giù o dal Polo Sud in su.

Nel primo caso si sono fatti passi da gigante nella diagnostica sempre più rapida, nella terapia più efficace, confermando un trend di allungamento della vita mai così significativo nella storia dell'uomo. Nel secondo caso (dal Polo Sud in su) si è assistito ancora una volta al dilagare di nuove e ricorrenti epidemie che in Africa ed in certe zone dell'Asia trovano il palcoscenico più appropriato. In termini generali, non è sostanzialmente cambiato nulla, i poveri continuano a vivere sporchi, si infettano e muoiono perché non hanno la possibilità neanche di curarsi. I ricchi continuano a star bene e a vivere sempre più a lungo.

**Mentre nel Sud si cerca** faticosamente di approntare programmi che assicurino almeno la sopravvivenza della popolazione, al Nord preoccupano l'obesità e l'invecchiamento della popolazione. Davanti a questo puzzle mondiale "impazzito", nel quale, a prima vista, i due emisferi sembrano diventati due lontane galassie, si intravede invece un sottile, invisibile filo che mantiene, malgrado tutto, un nesso inscindibile tra tutta la gente della terra. Qualcuno interpreta questo fenomeno nel progetto di un Intelligenza superiore, un Grande Architetto, altri agnosticamente, lo attribuiscono al caso o alle ancora inspiegabili leggi di natura. Purtroppo, benché l'uomo sembri operare per aumentare il diva-

rio tra ricchi e poveri, tra Nord e Sud, tra bianchi e neri, tra cristiani ed islamici, questo filo impercettibile non ci lascia sfuggire dal sentirci comunque tutti in un unico, non più tanto grande, contenitore che è il nostro pianeta. Questo continuano a rammentarci l'insorgenza di epidemie che, come la SARS, ci hanno fatto sentire gomito a gomito con popolazioni che ci sembravano lontane. La guerra tra l'uomo ed il virus, senza fine, interessa tutti e quell'entità invisibile, quella struttura essenziale che non gode nemmeno di vita autonoma (il virus), tiene scacco ad esseri sofisticati come l'uomo.

**I virus si adattano** e sembrano sfruttare gli stessi progressi dell'uomo. Due casi per tutti, SARS e HIV. Quali migliori esempi di globalizzazione "infettivologica"? Da un focolaio di HIV in Africa, probabilmente da un singolo contatto uomo-scimmia infetta, dopo vent'anni, milioni di morti e milioni di infetti in tutto il mondo. La SARS, ricordo ancora recente, non ha avuto eguali per rapidità di infezione e conseguenze imprevedute. Certo i virus, sono i microrganismi che ci spaventano di più ma non possiamo certo dimenticare batteri e protozoi, responsabili di meningiti, malarie e tante altre non meno temibili infezioni. La globalizzazione resta oggi il fattore condizionante (positivo e negativo) più importante del quadro infettivologico mondiale.

Oggi ci si muove rapidamente, in ventiquattro ore siamo praticamente in grado di raggiungere qualsiasi parte del mondo e quindi.....anche i virus, i batteri e i parassiti che vi vivono.

**Ma quali sono oggi le minacce più concrete?** Vediamo di darne un panoramico concreto ma non allarmistico. L'incubo notturno di microbiologi ed infettivologi è la tanto attesa pandemia influenzale (probabilmente la forma aviaria) che, siamo abbastanza certi, prima o poi arriverà. Questo virus normalmente non infetta altre specie al di fuori di

maiali e uccelli, ma ad Hong Kong nel 1997, ha cominciato ad aggredire l'uomo, causando malattie respiratorie in 18 persone, di cui 6 morti. Il virus H5N1 fu isolato contemporaneamente nei soggetti colpiti e nel pollame. La rapida distruzione, entro tre giorni, dell'intera popolazione di polli a Hong Kong, bloccò la potenziale pandemia. Da allora, prima volta che un virus influenzale aviaria fosse riuscito a colpire l'uomo, l'allarme dell'OMS è stato lanciato per altri episodi simili: nel 2003 ancora a Hong Kong ed in Olanda, nel 2004 e nel 2005 in Vietnam ed in Thailandia. Cosa ci attende? Siamo proprio destinati a soccombere a causa di una nuova pandemia influenzale? Potenzialmente no, ma in pratica è molto probabile, malgrado i progressi della ricerca degli ultimi decenni. Infatti, mentre siamo in grado di identificare in pochissimo tempo il vaccino efficace, resta il problema di averne un numero di dosi sufficienti. Sembra impossibile, ma nel mondo le aziende capaci di produrre vaccini sono molto poche: è più facile produrre armi che vaccini! Risultato atteso: solo una parte della popolazione mondiale potrà vaccinarsi in caso di epidemia.

**L'OMS sta facendo molto in tal senso**, ma ci auguriamo che il virus non bruci i tempi.

In attesa, si fa per dire, del virus dell'influenza aviaria, o in attesa, speriamo, del suo vaccino, certo il panorama non è esente da altre preoccupazioni. Circa 300 milioni di uomini al mondo è affetto da malaria e 1 milione e mezzo ne

muore. Fino allo scorso secolo la malaria era diffusa in tutto il mondo, oggi è endemica in Africa, Asia ed America Latina. Viaggi in quelle zone sono a rischio.

Non esiste un vaccino e la profilassi e la terapia si stanno rivelando sempre più problematiche a causa di una cre-

sciente resistenza. Non resta che affidarsi alla protezione cosiddetta "meccanica", cioè spruzzare sulle parti del corpo esposte insettorepellenti, usare indumenti che coprano più possibile, evitare di visitare zone ad alto rischio, come quelle dei safari.

Un altro problema che sta emergendo in maniera sempre più pressante, sono le febbri

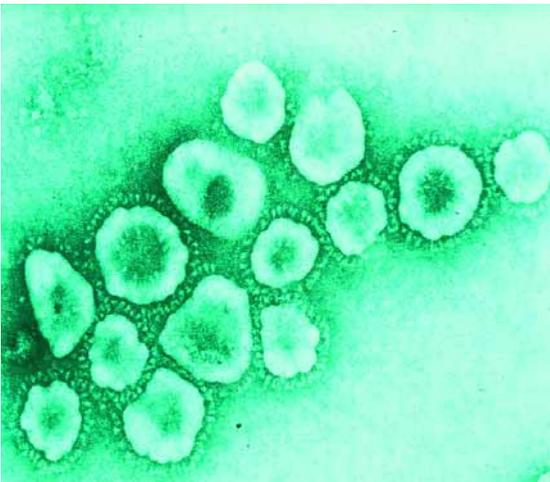
emorragiche (Marburg, Ebola, Lassa). Al 5 giugno di quest'anno il Ministro della Salute dell'Angola ha dichiarato che nel suo Paese sono stati registrati 423 casi di Marburg (dei quali 357 morti).

**Con simili sintomi**, modalità di contagio (sangue, sperma, secrezioni, vomito) e mortalità (88%) si sta anche diffondendo l'Ebola,, probabilmente contagiata alla nostra specie dalle scimmie. A oggi si sono registrate quattro epidemie di Ebola: nello Zaire, nel Sudan, nel Gabon e nella Costa d'Avorio. I primi sintomi sono febbre, vomito ed eruzioni cutanee: il virus attacca preferibilmente i reni, il fegato e la milza, sedi di emorragie interne e compaiono 4-16 giorni dopo l'esposizione all'agente.

Le perdite emorragiche dopo pochi giorni sono generalizzate a tutti i vasi arteriosi e il sangue fuoriesce da occhi, naso e orecchie. Attualmente non si conosce una cura all'infezione di Ebola, né un vaccino. Recentemente un gruppo di ricercatori (canadesi, americani e francesi) ha provato con un certo successo un prototipo di vaccino per Ebola e Marburg su scimmie. Si aspettano ulteriori studi che rendano possibile il passaggio della sperimentazione sull'uomo.

**Le emergenze infettivologiche** riconducibili a Malaria, febbri emorragiche, in parte anche al virus dell'influenza aviaria, ci inducono quasi a pensare che il problema rimanga di fatto confinato ad aree geografiche, che possano rimanere escluse dai nostri interessi, dai nostri itinerari. In realtà non è così. Innanzitutto perché queste aree sono sempre più spesso raggiunte a scopo turistico o anche commerciale (Cina e Medio Oriente), vuoi perché in realtà neanche il mondo Occidentale è esente da infezioni che rivestono una loro severità da non trascurare. Fra queste la meningite West Nile, presente anche negli Stati Uniti, le parassitosi intestinali, le epatiti. Insomma la guerra da Davide e Golia continua e via via appaiono sempre nuovi microrganismi pronti ad aggredire l'uomo. Previsioni? Tante, tutte valide nel rispetto di parametri statistici ed infettivologici, ma assolutamente smentibili alla prima nuova epidemia. L'infettivologo ed il microbiologo continuano nel loro percorso scientifico per accorciare sempre più i tempi e prevenire l'insorgenza delle infezioni, senza trascurare di prendere in considerazione le modificazioni climatiche e la crescente frequenza degli spostamenti di persone da un capo all'altro del mondo, ma fra provette, bevute e mascherine non abbiamo sfere di cristallo. ■

SARS  
Coronavirus



# Assistenza domiciliare ematologica: due anni a confronto

di Sonia Ribera

**D**opo il rodaggio, il programma di Home Care ematologico che fa capo alla Divisione di Ematologia dell'ospedale Niguarda Ca' Granda sta cominciando a funzionare a regime. L'obiettivo è noto: erogare l'assistenza medica e infermieristica al domicilio di pazienti affetti da malattie ematologiche. Al momento, la zona di copertura del servizio è Milano città e il settore nord della provincia.

Terminato il periodo di avviamento, è giunto il momento di effettuare le prime valutazioni qualitative e quantitative sul servizio e sulla sua percezione, elaborando i dati relativi agli anni 2003 e 2004. L'analisi ad interim dei risultati raggiunti è servita come verifica, ma anche come sponda da utilizzare per indirizzare gli obiettivi futuri.

I pazienti inseriti nel programma di assistenza domiciliare appartengono a tre tipologie principali: a) pazienti cronici affetti da handicap e quindi non in grado di recarsi autonomamente in ospedale; b) pazienti terminali, che altrimenti dovrebbero essere trattati in regime di

day-hospital; c) pazienti acuti congedati dopo il trattamento ospedaliero con chemioterapici, oppure dopo complicanze settiche.

Il supporto trasfusionale del paziente è sempre avvenuto in ospedale, mentre tutti i test ematici, gli altri test biochimici e biologici, la manutenzione del catetere, le medicazioni ed i controlli clinici periodici (sempre effettuati da infermieri e da medici specialisti in ematologia) sono stati effettuati al domicilio del paziente.

I dati clinici e quelli logistici (come il numero, il tipo e la durata delle visite) sono stati analizzati statisticamente per ricavare i risultati per ciascuno dei due anni, e per permettere il confronto.

## Qualche numero

Nel 2003 e nel 2004 sono stati arruolati nel programma rispettivamente 56 e 57 pazienti, affetti da varie patologie, riassunte nella tabella fornita di seguito. Come si osserva immediatamente, non si sono registrate sostanziali mutazioni nel numero dei malati, né nella loro distribuzione territoriale.

	2003	2004
pazienti con leucemia linfoide cronica	6	10
pazienti con leucemia acuta mieloide e linfoide	6	7
pazienti con linfoma Hodgkin e non-Hodgkin	6	6
pazienti con sindrome mielodisplastica	5	5
pazienti con mieloma multiplo	22	19
pazienti con sindrome mieloproliferativa	10	7
pazienti con altre patologie	1	3
<b>totale pazienti assistiti a domicilio</b>	<b>56</b>	<b>57</b>
numero di visite effettuate dai medici	137	220
numero di visite effettuate dagli infermieri	554	587
<b>numero totale di visite al domicilio del paziente</b>	<b>691</b>	<b>807</b>

E' invece interessante notare l'incremento delle visite da parte dei medici e degli infermieri. Tale incremento non è dovuto ad un aumento del personale addetto, né alla riduzione della durata delle visite stesse, bensì all'ottimizzazione del sistema, che ha consentito di aumentarne l'efficienza e di effettuare le visite necessarie sulla scorta della "complessità clinica" dei pazienti, che nel 2004 è risultata mediamente superiore a quella dei pazienti assistiti durante il 2003.

In generale, i pazienti hanno mostrato di ap-

prezzare in modo significativo la qualità e la quantità dei servizi erogati, come è risultato da un apposito questionario che è stato raccolto in forma anonima dal personale, dopo essere stato compilato dagli assistiti, oppure (in caso di impedimento di questi ultimi) dai loro familiari.

E' quindi ipotizzabile che – facendo tesoro dell'esperienza e dei risultati ottenuti negli ultimi due anni – il 2005 possa mostrarsi ancora migliore degli anni precedenti. ■



## Come sostenere A.M.S.

Per aiutare l'Associazione Malattie del Sangue a conseguire i suoi scopi associativi puoi diventare **socio sostenitore**, versando un contributo associativo annuo **libero**.

Puoi anche diventare **socio benemerito** contribuendo ai progetti di ricerca dell'Associazione o all'acquisto di attrezzature necessarie al raggiungimento degli scopi associativi.

Puoi versare la somma voluta tramite:

- bonifico bancario sul c/c n. **43254 ABI 5584 CAB 01615 CIN D** Banca Popolare di Milano BPM – Ag. 15 da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- bonifico bancario sul c/c n. **489821/57 ABI 03069 CAB 09400 CIN C** Banca Intesa BCI – Cariplo Ag. 2100 da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- con versamento sul c/c postale n. **42.49.72.06** intestato ad Associazione Malattie del Sangue
- con assegno non trasferibile, intestato ad Associazione Malattie del Sangue

L'A.M.S. è una ONLUS (Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale). A norma di legge i contributi da privati e le erogazioni in denaro, quando sono effettuati tramite banca o posta sono:

- detraibili dall'IRPEF nella misura del 19% per le persone fisiche (privati), per importi non superiori ai 2066,00 Euro
- deducibili dal reddito d'impresa per un importo non superiore ai 2066,00 Euro o al 2% del reddito d'impresa dichiarato

### SCHEDA DI ADESIONE (da restituire compilata)



Nome \_\_\_\_\_ Cognome/Denominazione sociale \_\_\_\_\_

Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_ Località \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Professione \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

C.F./P.I. \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

Intendo aderire alla Associazione Malattie del Sangue con sede in Milano, P.zza Ospedale Maggiore 3, in qualità di

- socio sostenitore  socio benemerito

A tal fine, consapevole del contenuto dello Statuto dell'A.M.S., dichiaro di versare Euro ....., nella seguente modalità da me prescelta:

- versamento  sul c/c bancario n. **489821/57 ABI 03069 CAB 09400 CIN C**  sul c/c bancario n. **43254 ABI 5584 CAB 01615 CIN D**
- c/c postale n. **42.49.72.06**  tramite assegno bancario n° ....., Banca.....
- tramite RID (compilare le voci sottostanti)

Io sottoscritto/a autorizzo l'Associazione Malattie del Sangue a incassare ogni..... mesi la somma di ..... Euro addebitandola sul mio C/C secondo le forme di incasso del servizio RID, fino a revoca di questa autorizzazione.

Banca \_\_\_\_\_ Indirizzo \_\_\_\_\_ Agenzia n° \_\_\_\_\_

cod. CAB \_\_\_\_\_ cod. ABI \_\_\_\_\_ C.C. n° \_\_\_\_\_

Data ..... Firma.....

I dati personali saranno trattati a norma della legge 675/96 nella misura strettamente necessaria al perseguimento degli scopi statuari.

- Presto il consenso  Nego il consenso

Data ..... Firma.....

#### ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE