

Gennaio 2006

n.3 • anno II

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

SPED. IN ABB. POST. - 45% COMMA 20/b LEGGE 662/96 - FILIALE DI MILANO

Influenza aviaria

cos'è e quali rischi comporta



IN QUESTO NUMERO:

La Talidomide:

questo vecchio farmaco potrà mai farsi perdonare?

PAG. 9

Speciali: Sangue, forza vitale

PAG. 13



Ematos 003
Gennaio 2006

SOMMARIO

n.3 • anno II

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

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
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

Stampa:
Litorama
via Quaranta, 44 - 20139 Milano
www.litoramagroup.com

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...
9 La Talidomide
di Francesco Di Raimondo

l'esperto risponde
12 Intervista a Paola Loli
di Paola D'Amico

dossier
13 Sangue, forza vitale
di Elena Fonti

**15 Donare e ricevere sangue:
il filo della vita**
di Silvia Cantoni

Terapie innovative
**17 Nuovi trattamenti nella
Leucemia Mieloide cronica**
di Ester Pungolino

A.M.S. news

**22 Infermieri nell'assistenza
domiciliare ematologica**
di Monica Torretta

23 Due borsisti raccontano



scrivete a:
info@amsonlus.org

uno sguardo sul mondo

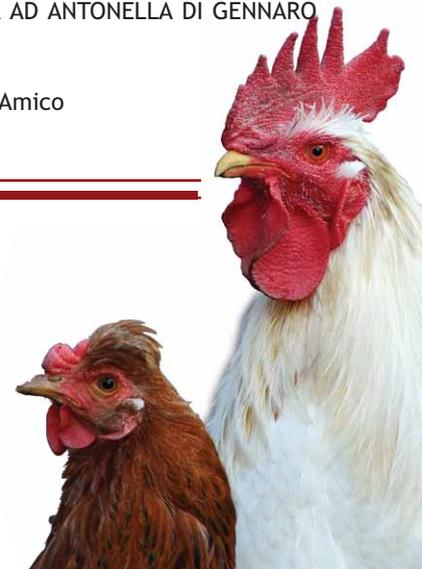
**20 Influenza aviaria
Cos'è e quali
rischi comporta**

INTERVISTA AD ANTONELLA DI GENNARO

di Paola D'Amico

RUBRICHE

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



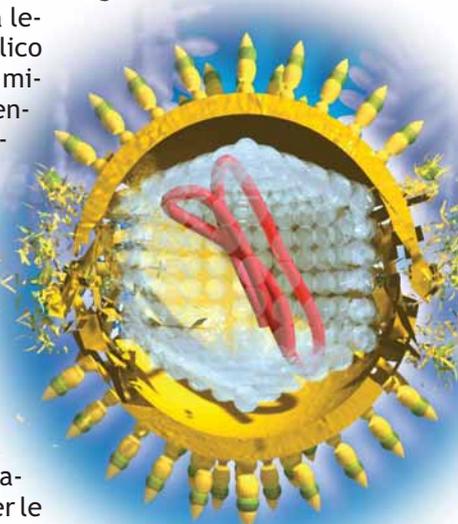
Quando un virus è responsabile della nascita di un linfoma



Cari amici, vi scrivo per farvi gli auguri per il Nuovo Anno con un messaggio di speranza e di rinnovato impegno nella ricerca clinica. Sono appena rientrata dagli Stati Uniti, dove si è tenuto ad Atlanta il 47° Meeting annuale della Società Americana di Ematologia. Quest'anno ho avuto l'onore di svolgere, su invito proprio dell'American Society of Hematology, una lezione davanti ad un pubblico eccezionale composto da migliaia di ematologi provenienti da tutto il mondo (ero infatti l'unico relatore italiano invitato per il programma educational!).

Ma l'aspetto più interessante di questa "avventura" è stato il tema che mi è stato affidato: la **crioglobulinemia**, una malattia poco conosciuta nei suoi aspetti biologici, che interessa, oltre all'ematologo, specialisti diversi per le diverse modalità di presentazione e i diversi aspetti clinici (reumatologi, epatologi, nefrologi, neurologi). I pazienti con crioglobulinemia arrivano all'attenzione dell'ematologo per la presenza nel sangue di una proteina anomala che gelifica dopo esposizione al freddo provocando danni vascolari in vari distretti dell'organismo. L'aspetto più interessante di questa malattia è che la crioglobulinemia "mista" (la forma più frequente, caratterizzata da una struttura complessa della proteina anomala) viene provocata nella maggior parte dei casi dal vi-

rus dell'epatite C, soprattutto in zone come l'area mediterranea, dove l'infezione da questo virus ha una incidenza elevata nella popolazione. Il decorso della crioglobulinemia è caratterizzato da manifestazioni di vario tipo: arrossamenti cutanei puntiformi soprattutto alle gambe fino alla comparsa di ulcere, dolori articolari, alterazioni epatiche, renali e disturbi neurologici.



Dopo un certo numero di anni la crioglobulinemia può evolvere in un linfoma, cioè un tumore delle ghiandole linfatiche. Tutto questo a causa del virus C. Infatti l'infezione virale cova latente nell'organismo umano, indifferente all'intervento degli anticorpi deputati alla sua eliminazione, e non solo colpisce il fegato ma determina in una certa frazione di soggetti un vero e proprio terremoto immunologico. Le cellule linfatiche di tipo B, quelle deputate a produrre gli anticorpi, sollecitate continua-

mente dal virus C, possono cominciare a "deviare", producendo anticorpi anomali, proteine anomale, alcune delle quali hanno proprio le caratteristiche di "crioglobulina", altre sono causa di malattie autoimmuni (nefriti, epatiti, tiroiditi, artriti). Nei casi più gravi l'esito di questa catena di eventi è la trasformazione tumorale delle cellule linfatiche, che vanno incontro a una crescita incontrollata dovuta alle alterazioni genetiche indotte dal virus.

Quali sono le novità terapeutiche in questo campo? Si è visto che la cascata degli eventi indotta dal virus C può essere interrotta con le più moderne terapie antivirali (Interferon e ribavirina). Non solo i sintomi della crioglobulinemia ma persino i linfomi che si sviluppano nel corso di questa malattia possono risolversi. L'ultima novità terapeutica è costituita dall'anticorpo monoclonale Rituximab. Rituximab agisce il modo selettivo sul controllo dei linfociti B che, attaccati dal virus C e modificati nelle loro funzioni, diventano i responsabili di tutti i fenomeni successivi: la crioglobulinemia, i disordini autoimmuni, i linfomi.

Queste le novità biologiche e terapeutiche che ho esposto al pubblico degli Ematologi di Atlanta, ma con il pensiero sempre rivolto alla nostra attività quotidiana, perché tutte le novità hanno significato se possono essere trasferite con sollecitudine dal laboratorio e dalla ricerca al letto del malato. ■



a cura di
Giuliana Muti

dedicato al paziente

Il termometro della depressione

Questa rubrica, dedicata al paziente e al suo patrimonio di affetti, interessi e responsabilità, che, inevitabilmente, sono fortemente condizionati dall'esperienza della "malattia", accoglie in questo numero una nuova indagine conoscitiva sviluppata in collaborazione con la dr.ssa Ajmone (*) e il dr. Margola (**) del Servizio di Consultazione Psicologica & Psicoterapia. L'indagine, centrata sui legami familiari e la depressione, è stata condotta attraverso un questionario sottoposto ad un campione rappresentativo di pazienti degenti nelle SC di Ematologia e di Oncologia Falk.

Nella tabella sono riportate alcune delle principali caratteristiche del campione di pazienti intervistato:

Numero pazienti intervistati: 111			
Sesso	Uomini 35%		Donne 65%
Età (anni)	>40 25,5%	40-50 21,8%	50-60 22,7% 60 30%
Reparto di degenza	Ematologia 55%		Oncologia 45%
Fase di malattia	Alla diagnosi 30%		Ricoveri successivi per malattia già nota 70%

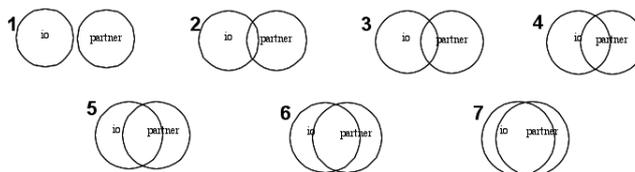
In questo numero riportiamo per esteso i due questionari: il primo riguarda il rapporto di coppia, mentre il secondo rappresenta una sorta di "termometro" per misurare lo stato di depressione.

Nel prossimo numero pubblicheremo i risultati dello studio e i relativi commenti.

IL RAPPORTO DI COPPIA (la relazione affettiva)

Quanto si sente vicino alla sua partner? Quanto si sente vicina al suo partner?

Faccia una croce sul numero corrispondente al disegno, da 1 a 7, che meglio rappresenta la vostra relazione. Se non fosse sposato/a o fidanzato/a, pensi ad una persona per lei particolarmente significativa e indichi chi è.



LO STATO D'ANIMO (la depressione)

Le chiediamo di indicare se e quanto spesso, nell'ultima settimana, si è sentito/a o comportato/a in una delle seguenti maniere. Per rispondere utilizzi la scala numerica riportata (0-3).

Risponda a ciascuna delle 20 affermazioni:

(*) Responsabile del Servizio di Consultazione Psicologica & Psicoterapia, (**) Collaboratore dell'Area Ricerca del Servizio di Consultazione Psicologica & Psicoterapia, Ospedale Niguarda

- Sono stato/a infastidito/a da cose che in genere non mi infastidiscono ①②③
- Non mi sento di mangiare (ho avuto scarso appetito) ①②③
- Ho sentito di non riuscire a liberarmi da un senso di tristezza, neanche con l'aiuto della mia famiglia e/o dei miei amici ①②③
- Ho sentito di stare bene, proprio come gli altri ①②③
- Ho avuto difficoltà di concentrazione rispetto alle cose che stavo facendo ①②③
- Mi sono sentito/a depresso/a ①②③
- Ho sentito che qualsiasi cosa facessi, era uno sforzo ①②③
- Mi sono sentito/a "speranzoso/a" riguardo al futuro ①②③
- Ho pensato che la mia vita fosse un fallimento ①②③
- Ho avuto paura ①②③
- Il mio sonno è stato agitato ①②③
- Mi sono sentito/a felice ①②③
- Ho parlato meno del solito ①②③
- Mi sono sentito/a solo/a ①②③
- La gente non è stata cortese (non è stata amichevole) ①②③
- Mi sono divertito/a ①②③
- Mi è capitato di scoppiare a piangere ①②③
- Mi sono sentito/a triste ①②③
- Ho sentito che non piacevo agli altri ①②③
- Non sono riuscito/a ad "ingranare" ①②③



a cura di
Michele Nichelatti

juxtapropria pincipia

ALIMENTAZIONE E TUMORI

Un bicchiere di vino rosso al giorno toglie il cancro alla prostata di turno

Il titolo dell'articolo, parafrasi del noto proverbio sulla mela, non è che la traduzione letterale del titolo di un comunicato ("a glass of red wine a day keeps prostate cancer away") a cura del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle (USA), che commentava alcune scoperte molto interessanti sul ruolo del vino rosso nella prevenzione del tumore alla prostata. Infatti, bere un bicchiere di vino rosso al giorno (gli autori parlano di 4 once di vino, quindi di 1.2 decilitri, esattamente la metà di un "quartino") sembra ridurre la probabilità di sviluppare il tumore alla prostata di circa il 50% negli uomini di età compresa tra 40 e 64 anni.

Lo studio è stato pubblicato di recente sull'*International Journal of Cancer*, ed è stato condotto da ricercatori dell'Hutchinson in collaborazione con il *National Cancer Institute* (ente governativo americano), che hanno dimostrato che il consumo di 4 bicchieri alla settimana è stato capace di ridurre fino al 60% l'incidenza del tumore prostatico (il massimo consumo di vino rosso consigliabile per l'attività anticancerogena è di 8 bicchieri alla settimana, poi, ogni bicchiere in più tende ad annullare l'effetto). In particolare, la riduzione è stata più sensibile proprio nei confronti delle forme tumorali più aggressive. L'attività anticancerogena non è dovuta all'alcool, e infatti – nello stesso studio – si dimostra che birra, vino bianco e superalcolici non hanno avuto nessuna efficacia antitumorale; le sostanze attive sono gli antiossidanti, in particolare il resveratrolo, contenuto in grande quantità nel vino rosso e nella buccia degli acini di uva rossa, ma presente in quote apprezzabili anche nelle arachidi e nei lamponi.

Lo studio è stato di tipo retrospettivo caso-controllo, ed ha coinvolto alcune migliaia di soggetti maschi abitanti nello stato di Washington, nel Nord-Ovest, al confine con il Canada. Le risultanze dell'analisi condotta dai ricercatori di Seattle ha dimostrato che il resveratrolo è così efficace che, quando il consumo è compreso tra 0 e 8 bicchieri alla settimana, ogni bicchiere in più riduce il rischio di tumore del 6%; gli autori rimarcano in più punti del loro lavoro che il massimo consentito perché gli effetti benefici del vino rosso prevalgono su quelli negativi è di 8 bicchieri da 120 mL: il consumo di vino rosso va quindi limitato ad un massimo di un litro alla settimana. Inoltre, la quota di alcool bevuto deve derivare esclusivamente dal vino rosso: pertanto, non vanno fatte "integrazioni" con superalcolici, birra o vino bianco, che annullerebbero, fino a negativizzare, gli effetti benefici del resveratrolo.

E che eccedere con il vino e con tutti gli alcolici sia controproducente è dimostrato anche in uno studio condotto nel Dipartimento di Epidemiologia del Karolinska Institutet di Stoccolma (Svezia): in questo caso, si è visto che bere più di 135 g totali di alcool alla settimana, cioè poco più di 1100 mL di un normale vino con tenore di alcool al 12% (il tenore in alcool è sempre riportato in etichetta), può effettivamente incrementare il rischio di tumore alla prostata rispetto ad un non-bevitore, quindi – in pratica – la situazione per il tumore prostatico potrebbe essere così riassunta: per i non bevitori, il rischio è normale, e tende a ridursi in modo significativo per i consumatori moderati (fino a un litro di vino rosso a settimana); per i forti bevitori, che consumano più di un litro a settimana, il rischio è molto elevato e supera quello dei non bevitori. Per gli altri alcolici (dal vino bianco, alla birra, a tutti i superalcolici) non ci sono attività biologiche favorevoli documentate, ma va ricordato che in ogni caso non si devono superare i 135 g di alcool alla settimana.

Numerosi studi precedenti avevano già dimostrato che il resveratrolo possiede attività biologiche ormai note alla comunità scientifica, tra cui: a) è un importante antiossidante e scavenger dei radicali liberi; b) è un potente antinfiammatorio, capace di bloccare alcuni enzimi coinvolti nella promozione tumorale; c) è in grado di aumentare l'apoptosi cellulare e di ridurre il numero di cellule capaci di riprodursi; d) ha un'azione estrogena, ed è capace di ridurre il testosterone circolante, che funge da "carburante" per il tumore della prostata.

Ora però è stato dimostrato che il resveratrolo è anche in grado di regolare direttamente l'espressione di alcuni geni coinvolti nei meccanismi patogeni alla base di questo tipo di tumori. Infatti, un gruppo di urologi dell'Università di Stanford (USA), utilizzando la tecnica microarray, ha osservato che il resveratrolo è in grado di modulare dopo sole 6 ore di esposizione l'espressione di molti geni legati all'asse androgenico, ed è capace di ridurre la velocità del ciclo di riproduzione cellulare e l'espressione di vari geni coinvolti in tutte le fasi del medesimo ciclo, determinando accumulazione di cellule nelle fasi G1 e S; l'azione del resveratrolo è tempo-dipendente e dose-dipendente.

Quindi l'attività del resveratrolo non è limitata ad modificare l'attività biochimica di certi enzimi, ma ha anche fondamenti genetici importanti; il consumo di vino rosso consentito permette di abbinare agli effetti anticancerogeni anche quelli cardioprotettivi già noti (il cosiddetto *French paradox*): per inciso, i vini migliori sotto questo punto di vista sembrano i rossi dell'Oltrepò e quelli della Valtellina. ■

Riferimenti
WM Schoonen, et al.
Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer* 113: 133-140, 2005

ET Chang et al.
Alcohol drinking and risk of localized versus advanced and sporadic familial prostate cancer in Sweden. *Cancer Causes Control* 16: 275-284, 2005

SB Jones, et al.
Resveratrol-induced gene expression profiles in human prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 596-604, 2005

Lo sapevate che...

a cura di
Laura Pezzetti

...SONO PASSATI 50 ANNI DAL PRIMO TRAPIANTO ALLOGENICO DI MIDOLLO OSSEO

(E. Donnall Thomas 1956 – Premio Nobel 1990)

E possiamo affermare che questa procedura terapeutica, sebbene non priva di rischi, è ormai ben consolidata nella pratica clinica per molte patologie onco-ematologiche.

Il primo "trapianto di midollo osseo" nella Struttura Complessa di Ematologia-Ospedale Niguarda risale al 1986, ma solo in seguito alla evidenza di poter mobilizzare i progenitori emopoietici dal midollo per indurli a circolare nel sangue periferico si è introdotto dal 1996 il "trapianto di cellule staminali periferiche", che ha dato un grande impulso allo sviluppo di strategie terapeutiche.

Parlando di **cellule staminali**, cellule altamente indifferenziate e potenzialmente in grado di generare e ricostituire stipiti cellulari, è opportuno differenziare tra:

- **cellule staminali embrionali**: derivano dall'embrione pre-impianto cioè sono contenute nella massa cellulare interna allo stadio di blastociste. Da questo esiguo numero di cellule origina il feto che accresce e si sviluppa per tutto il periodo della gestazione. Le cellule staminali embrionali sono pertanto **totipotenti**; il loro prelievo ed utilizzo in coltura non è eticamente consentito in quanto comporta produzione e distruzione di embrioni. Ed inoltre è stata osservata la loro tendenza a produrre tumori: essendo del tutto indifferenziate e proliferando con velocità impressionante è difficile governarne la crescita.

- **cellule staminali somatiche o adulte**: sono quelle cellule staminali che dopo la nascita si sono insediate in "nicchie" all'interno di vari organi e tessuti e provvedono al mantenimento fisiologico ed alla loro rigenerazione in seguito ad un danno. Il loro impiego clinico per trapianto o riparazione tissutale deriva dal fatto che possono essere prelevate dal paziente stesso (autologhe) o da un donatore (allogeniche) senza comprometterne lo stato di salute.

Tra queste, di origine mesodermica, troviamo le **Cellule Staminali Emopoietiche (CSE)**, in grado di sostenere la ricostituzione emopoietica ed immunologia in modo completo e a lungo termine.

Alla CSE, si attribuiscono principalmente tre caratteristiche:

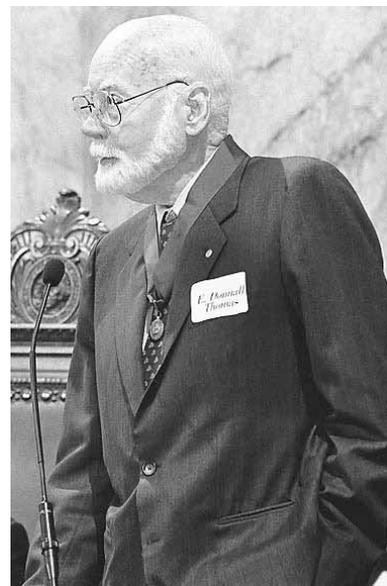
- capacità di **esteso autorinnovamento**, di pro-

porre cioè una progenie di cellule con proprietà simili a se stessa

- capacità di **automantenimento**, di mantenersi quiescenti in fase G₀ del ciclo cellulare: l'inattività proliferativa facilita il mantenimento dell'integrità genetica. La capacità di esteso autorinnovamento e automantenimento è teoricamente illimitata: questo garantisce che il patrimonio staminale non venga esaurito, ma che anzi sia protetto e possa espandersi in caso di necessità.
- abilità a **differenziare**, proliferare secondo un programma associato alla graduale acquisizione di caratteristiche molecolari, biochimiche, morfologiche e funzionali specifiche degli elementi maturi circolanti; questa abilità, che consiste nel dare origine a **cellule progenitrici di transito** (precursori con attività proliferativa limitata di una o più progenie cellulare) dai quali discendono le popolazioni eritroide, granulocitica, macrofagica, megacariocitica, e linfocitica, qualifica la CSE una cellula **pluripotente**.

Il **tessuto emopoietico** ha una struttura complessa nella quale si intrecciano due distinti compartimenti: uno **parenchimale extravascolare**, sede elettiva dell'ematopoiesi, ed uno **intra-vascolare** le cui unità costitutive sono capillari venosi ad ampio lume con struttura parietale peculiare, definiti sinusoidi midollari. In questi ultimi si riversano dal parenchima gli elementi ematici maturi per essere convogliati, per loro tramite, nel circolo sistemico.

Nel microambiente del compartimento extravascolare, le cellule staminali sono insediate all'interno di "nicchie", in intima associazione con una complessa impalcatura di **cellule stromali** (fibroblasti, adipociti, macrofagi e cellule endoteliali) e di specifici compo- ▶▶



E. Donnall Thomas
(foto: depts.washington.edu)

► nenti della **matrice extracellulare** elaborate dai fibroblasti (proteoglicani, collagene, glicoproteine). Il ruolo del microambiente, nel sostenere la sopravvivenza e nel regolare le replicazioni, è modulato dalla presenza di **citochine** e dalla partecipazione di **molecole di adesione** che forniscono l'appropriato equilibrio di segnali al fine di localizzare, conservare il pool di cellule staminali e nello stesso tempo permettere una proliferazione e differenziazione controllata.

Per avere un'idea quantitativa dell'**incessante attività** si consideri che, mediamente ogni giorno, in un individuo adulto vengono rinnovati circa 220 miliardi di eritrociti, 110 miliardi di granulociti e 100 miliardi di piastrine. Malgrado questa attività incessante, il midollo osseo non va incontro ad esaurimento.

Come possiamo riconoscere una CSE?

Il sistema emopoietico, composto da una popolazione eterogenea di CSE, è stato rappresentato come un sistema gerarchico in cui diversi sottogruppi, i **progenitori**, sono distinti in base al loro livello di maturità e potenziale ricostituente.

Purtroppo la mancanza di un marker specifico della CSE più primitiva pluripotente in fase G0 rappresenta un limite per il suo studio ed isolamento; morfologicamente è stata descritta come un piccolo elemento mononucleato. La molecola antigenica più nota espressa dalle CSE è **l'antigene**

CD34, una glicoproteina transmembrana di 115 KDa presente anche sui progenitori, che viene progressivamente perso con la maturazione: anche in questo caso esiste una gerarchia di cellule CD34+ riconosciuta in base alla coespressione di altri marcatori associati al fenotipo CD34+, ma la vera funzione staminale è ristretta ad una piccola frazione di questi elementi

Al contrario i progenitori emopoietici orientati verso la linea granulocitica, eritrocitica, macrofagica e megacariocitica possono essere coltivati e, in presenza di specifiche citochine, formano colonie in terreno semisolido. L'abbondanza o la carenza di colonie rappresenta una misura dell'abilità delle cellule progenitrici a rinnovarsi e a differenziarsi; la dimensione delle colonie ed il tempo

impiegato per la loro espansione clonale sono riconosciuti come ulteriore aspetto della **eterogeneità delle CSE**.

E' sempre sorprendente osservare la crescita in vitro, anche dopo aver mantenuto le cellule per anni in azoto liquido alla temperatura di -196 °C.

Come si prelevano ?

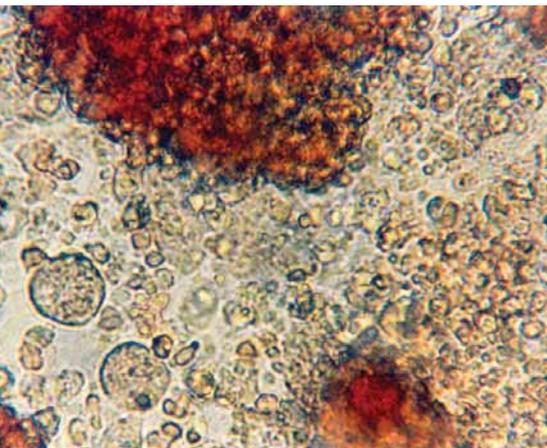
Dopo la nascita le CSE sono localizzate nella cavità delle ossa lunghe e piatte, in particolare nelle ossa iliache del bacino e dello sterno: da questa sede possono essere prelevate, in anestesia generale, tramite aspirazioni multiple, procedura chiamata **espianto di midollo osseo**

Nel sangue periferico le cellule CD34+ sono estremamente rare ma, in seguito a chemioterapia mielosoppressiva possono essere indotte a circolare; il meccanismo che conduce a questo rilascio è il risultato di una modificazione nel microambiente midollare a livello dell'adesione tra il progenitore e lo stroma midollare. Lo stimolo mobilizzante esercitato dal chemioterapico può essere potenziato con l'introduzione del fattore di crescita G-CSF. Pertanto, la scelta sul tipo di prelievo si è progressivamente spostata a favore della **mobilitazione e raccolta con leucoafesi**, procedura meno invasiva, comportando lo sviluppo di un programma che ha coinvolto numerose figure professionali per la scelta del protocollo di mobilizzazione, lo studio della cinetica di mobilizzazione al fine di cogliere l'esatto timing di raccolta delle cellule CD34+, la loro caratterizzazione, criopreservazione e conservazione in azoto liquido. Nella Banca delle Cellule Staminali sono registrate oltre 2500 raccolte di CSE per esclusivo uso autologo dei pazienti oncoematologici.

Una terza possibilità consiste nella **raccolta del sangue placentare** tramite prelievo dalla vena ombelicale sul cordone già reciso, ma il suo uso clinico è limitato ai soli pazienti di età pediatrica.

Come si reinfondono?

Infuse per via endovenosa, mediante catetere venoso centrale, le CSE oltrepassano il parenchima polmonare per migrare nello spazio extravascolare ed ancorarsi nel microambiente delle cavità midollari che vengono così ripopolate da nuovo tessuto emopoietico. Questo è un processo attivo, **coordinato**, multistep che prende il nome di **homing**; è rapido ed essenziale nel trapianto ed ha un ruolo fisiologico nell'omeostasi del tessuto emopoietico. Il ricevente, trattato con dosi mieloablativa di chemioterapia e radioterapia non potrebbe sopravvivere se le CSE non sostenessero la completa e duratura ricostituzione ematopoietica ed immunologica. ■



CAUSÒ LA NASCITA DI 10 MILA BAMBINI CON MALFORMAZIONI.
BANDITO PER 40 ANNI, OGGI RITORNA NELLA LOTTA CONTRO I TUMORI.

La Talidomide.

Questo vecchio farmaco potrà mai farsi perdonare?

Negli anni '50 questo farmaco venne introdotto in commercio come sedativo e reclamizzato come uno dei farmaci di questa categoria con minori effetti collaterali.

a cura di
Francesco Di Raimondo
Prof. Associato di Ematologia
Università di Catania

il punto su...

Per questo motivo veniva anche associato ad altri farmaci di uso comune come l'apirina, la fenacetina e, soprattutto in Germania, se ne diffuse tanto l'impiego che i tedeschi usavano la talidomide per curare disturbi come raffreddore, tosse, emicrania ed anche la nausea che accompagna i primi mesi di gravidanza. Venne addirittura preparato uno sciroppo sedativo per bambini definito una **"baby-sitter chimica"**. La presunta sicurezza del farmaco derivava dal fatto che studi sugli animali non avevano evidenziato particolari tossicità e soprattutto le cavie sopravvivevano anche dopo dosi particolarmente elevate di farmaco. Ed invece la talidomide fu foriera di tanto dolore per migliaia di famiglie e di una delle più cocenti sconfitte della medicina e della farmacologia: tra gli anni '50 e '60 nacquero fra gli 8.000 e i 10.000 bambini con malformazioni varie ma soprattutto con una deturpante malformazione definita focomelia (dal greco phoke = pinna e melos = arto) cioè atrofia dei segmenti intermedi degli arti per cui le mani e/o i piedi sembravano spuntare direttamente dal tronco. Così, agli inizi degli anni '60 la talidomide fu messa al bando e quell'evento segnò anche una svolta importante nelle procedure di sperimentazione preclinica di un farmaco prima della sua commercializzazione.

Non è ben chiaro perché la talidomide provochi la focomelia ma certamente questo effetto collaterale deve essere in qualche modo correlato con una certa interferenza del farmaco con i meccanismi della crescita cellulare. Sulla base di questa considerazione, i ricercatori che si occupavano a quel tempo di malattie neoplastiche pensarono che se la talidomide blocca la crescita di tessuti in rapido accrescimento quali gli arti del feto, essa potrebbe

anche bloccare la proliferazione di altri tessuti a crescita rapida quali i tessuti tumorali. Vennero allora condotti studi clinici che impiegavano la talidomide in pazienti affetti da neoplasie in fase avanzata e resistenti ai comuni chemioterapici. I risultati però furono modesti e la sperimentazione abbandonata. Un nuovo impulso alla sperimentazione sulla talidomide venne allorquando, nel 1998, la Food and Drug Administration (FDA) americana approvò l'impiego della talidomide per il trattamento della lebbra. Questa nuova indicazione favorì gli studi sul meccanismo d'azione del farmaco e alcuni dati sperimentali evidenziarono che la talidomide ha una spiccata attività anti-angiogenica, riduce cioè la capacità di formare nuovi vasi sanguigni (è stato ipotizzato che la focomelia dipenda proprio dal fatto che la talidomide blocchi, nel corso della vita embrionale, lo sviluppo dei vasi sanguigni degli arti). Questi dati ed anche la disponibilità sul mercato del farmaco stimolarono nuovamente la sperimentazione del farmaco come antitumorale in pazienti affetti da tumori solidi soprattutto cerebrali. Anche i pazienti inclusi negli studi eseguiti negli anni '60 erano per lo più affetti da neoplasie solide ma vi era anche qualche paziente ematologico, in particolare affetto da mieloma. E proprio su questi pazienti la talidomide aveva indotto una certa stabilizzazione della malattia. **Questo particolare, da tutti ignorato**, non è invece sfuggito alle disperate ricerche della moglie di un paziente affetto da mieloma multiplo refrattario alle terapie convenzionali e che era seguito presso il Centro di Ematologia di Little Rock in Arkansas, USA. I medici di quell'ospedale si convinsero allora a provare la talidomide che peraltro era disponibile sul mercato statunitense ed era in sperimentazione per altri tumori solidi. Il successo della terapia su questo paziente fu tale che la sperimentazione venne estesa a 84 pazienti ricaduti o refrattari dopo terapia convenzionale ed i risultati vennero poi pubblicati sulla prestigiosa rivista **The New England Journal of Medicine** nel '99. Questa prima pubblicazione è stata per gli addetti ai lavori una vera bomba nel sonnacchioso panorama delle novità terapeutiche ►►

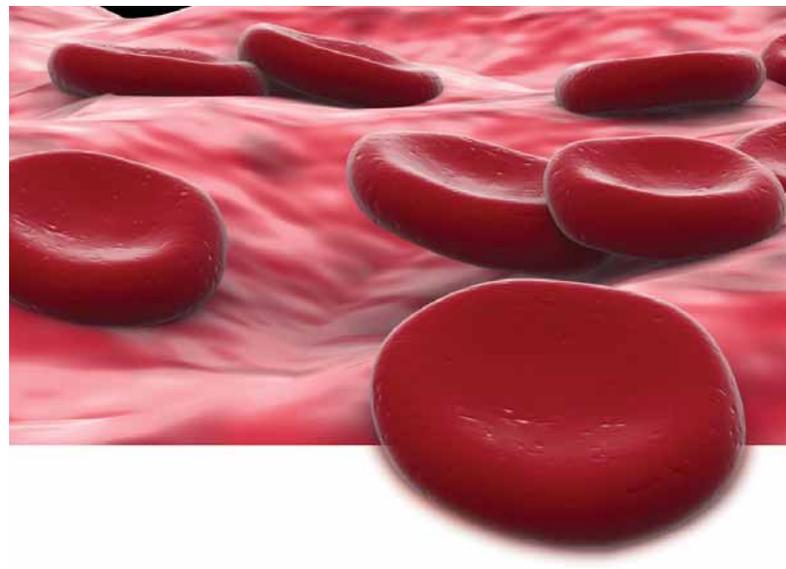
► tiche in campo di mieloma in quanto ha dimostrato che la talidomide da sola era efficace in circa il 30 % dei pazienti refrattari alle terapie convenzionali, ponendo questo farmaco come una delle scoperte più interessanti degli ultimi anni per il trattamento del mieloma. L'attività della talidomide è stata poi confermata dai numerosi trials clinici che si sono succeduti nelle varie cliniche ematologiche del mondo e che sono stati pubblicati su riviste specializzate. Una volta accertato che la talidomide è efficace nel mieloma, ci si è chiesti quale è il suo meccanismo d'azione. Nel frattempo, proprio negli anni della scoperta della efficacia della talidomide nel trattamento del mieloma, un ricercatore italiano, il prof. Angelo Vacca dell'Università di Bari, dimostrava che l'attività pro-angiogenetica era particolarmente sviluppata nei pazienti affetti da mieloma multiplo in fase attiva. Data l'attività anti-angiogenetica della talidomide, era logico pensare che la sua attività nel mieloma si esplicasse proprio in quanto farmaco anti-angiogenetico in una patologia con spiccata neo-angiogenesi. Questa interpretazione per la verità non è stata confermata da alcuni studi eseguiti in quanto le misurazioni della attività angiogenetica nei pazienti affetti da mieloma prima e dopo trattamento con talidomide non hanno mostrato significative variazioni. Ciò potrebbe anche dipendere dalla inadeguatezza degli strumenti che abbiamo per misurare la neo-angiogenesi. Tuttavia, uno studio molto recente sembra invece confermare la attività anti-angiogenetica dimostrando la riduzione dei microvasi nel midollo dei pazienti trattati con talidomide. Comunque, altri studi in laboratorio hanno dimostrato che la talidomide ha molteplici meccanismi d'azione. Fra i più importanti citiamo:

- 1) l'inibizione del TNF (Tumor Necrosis Factor), una citochina che svolge un ruolo molto importante nella fisiopatologia del mieloma
- 2) il blocco dei meccanismi che servono a far aderire le plasmacellule mielomatose allo stroma midollare (che serve a fornire nutrimento alle plasmacellule)
- 3) la stimolazione del sistema immunitario del paziente, in particolare la stimolazione dei linfociti CD8 e NK e l'aumentata produzione di interleukina-2 e interferone gamma
- 4) una azione diretta in senso apoptotico nei confronti delle plasmacellule tumorali
- 5) la già citata attività antiangiogenetica.

L'applicazione clinica della talidomide ha quindi seguito un percorso inusuale rispetto agli altri farmaci. Non ha avuto infatti una fase di studio preclinico ma è stata impiegata in maniera piuttosto empirica. Questa anomala procedura ha avuto delle ricadute negative, prima fra tutte l'incertezza del dosaggio ottimale. Nelle prime sperimentazioni si cercava di somministrare fino a 800 mg/die ma in quasi tutti gli altri studi questo dosaggio non è mai stato raggiunto. Attualmente la dose terapeutica impiegata dalla maggior parte dei centri è di 200 mg/die ma esi-

stono studi che hanno dimostrato una uguale percentuale di risposte impiegando 50 mg/die. Analogamente alla dose giornaliera, non c'è accordo in letteratura sulla dose cumulativa totale di talidomide da somministrare. Mentre alcuni autori sostengono che i migliori risultati si ottengono nei pazienti che hanno ricevuto una certa dose cumulativa, questa affermazione non è confermata da altri studi. Inoltre la mancanza di studi prospettici rende difficile valutare il reale impatto della terapia con talidomide sulla sopravvivenza globale. Soltanto un recente studio retrospettivo francese ha dimostrato che per i pazienti trattati con talidomide la sopravvivenza a tre anni era di circa il 20% più elevata rispetto ad un gruppo storico comparabile trattato prima che la talidomide fosse disponibile.

Comunque, una volta dimostrata l'efficacia della talidomide da sola, l'ovvio passo successivo è stato quello di testare il farmaco in combinazione. Studi in vitro hanno suggerito la combinazione con il desametasone (che peraltro è considerato come il farmaco più efficace nel mieloma fra quelli convenzionali) e i risultati non hanno tradito le attese. Il sinergismo clinico è stato dimostrato non solo dall'aumento della percentuale di risposte ma anche dalla osservazione che pazienti che mostravano resistenza alla talidomide o al desametasone quando usati da soli, erano poi rispondenti alla combinazione dei due farmaci. Inoltre, poiché sia la talidomide che il desametasone non sono mielotossici, molti autori hanno aggiunto a questa combinazione un chemioterapico convenzionale, usualmente un alchilante, con risultati veramente incoraggianti. In un nostro recente studio, la aggiunta della ciclofosfamide alla combinazione di talidomide e desametasone ha permesso di ottenere fino al 70 % di risposte (definite come riduzione della componente monoclonale > 50 %) in una coorte di pazienti affetti da mieloma refrattario o in recidiva. Altri Autori hanno aggiunto la talidomide a schemi classici di polichemioterapia ottenendo una percentuale di risposte superiore a quella ottenuta dalla chemioterapia da sola ma al prezzo di una maggiore tossicità.



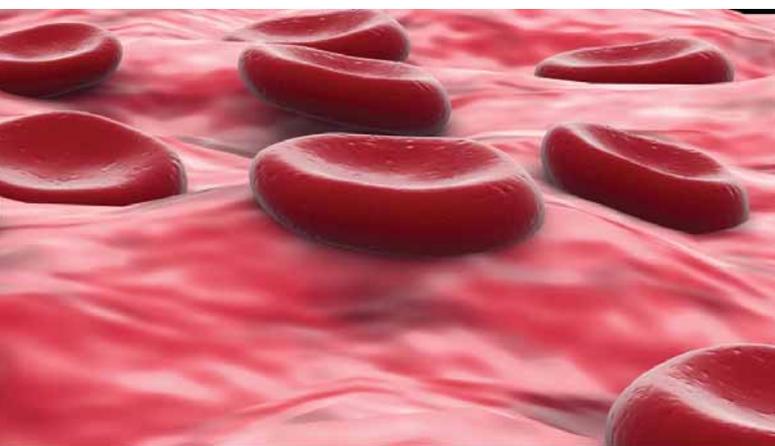
L'efficacia della talidomide nei pazienti ricaduti o refrattari dopo terapia convenzionale ha ovviamente fatto pensare ad un suo impiego in prima linea di trattamento e in diversi Centri Ematologici sono in corso trias clinici che prevedono l'impiego della talidomide da sola o in combinazione per il trattamento di pazienti affetti da mieloma all'esordio di malattia. Tuttavia i primi dati disponibili in letteratura non sono molto entusiasmanti in quanto le percentuali di risposta sembrano uguali a quelle ottenute nei pazienti ricaduti. In questo contesto mi sembra molto istruttivo un articolo apparso su **Journal Clinical Oncology** e che è intitolato: **"Perché non iniziare con la talidomide"**. Questo articolo è stato scritto da due medici della Mayo Clinic di Rochester, MN, USA sulla base dell'esperienza di un colloquio avuto con una paziente affetta da mieloma all'esordio alla quale era stato proposto di aderire ad un protocollo di studio che prevedeva una randomizzazione a due bracci di trattamento, uno con desametasone da solo e l'altro con desametasone e talidomide. La paziente era piuttosto indecisa perché aveva paura di andare a finire nel gruppo trattato con solo desametasone e chiedeva ai medici come mai proponevano questo studio visto che ormai tutti gli organi di informazione e i medici stessi dicevano meraviglie della talidomide. E la domanda era appunto: "Perché non mi trattate direttamente con la talidomide". Poi la paziente si è convinta ad aderire al protocollo quando ha saputo di una sua conoscente che era stata trattata con talidomide all'esordio e non aveva risposto al trattamento. Per la cronaca, la paziente è stata poi inserita nel braccio comprendente la combinazione talidomide + desametasone ma non sappiamo se abbia risposto o meno al trattamento.

Oltre agli effetti benefici la talidomide ha anche effetti collaterali. Prima di tutto è teratogena per cui occorre che i pazienti in età fertile prendano tutte le precauzioni per evitare una gravidanza. Fra gli effetti collaterali più frequenti si annoverano la sonnolenza (ricordiamo che la talidomide è nata come farmaco sedativo) e la costipazione per cui si raccomanda al paziente di assumere il farmaco la sera prima di andare a letto, di praticare una die-

ta ricca di fibre e di usare lassativi in misura profilattica. Un effetto collaterale molto frequente è la neuropatia periferica che praticamente costituisce l'elemento limitante della terapia con talidomide. Infatti dopo 8 mesi di trattamento oltre il 60 % dei pazienti sviluppa segni di neurotossicità e purtroppo non ci sono presidi terapeutici efficaci se non la sospensione del trattamento e a volte il disturbo persiste anche oltre. Un altro effetto collaterale da tenere in conto è lo sviluppo di trombosi venose profonde. In realtà questo effetto interviene quando la talidomide è impiegata in combinazione con altri farmaci, soprattutto quando si usa una antraciclina e, cosa piuttosto strana, interviene molto più frequentemente nei pazienti con mieloma multiplo all'esordio che non nei pazienti pretrattati. Diversi sono i pareri sul trattamento profilattico di questo evento. Alcuni autori consigliano basse dosi di warfarin o anche dosi piene di warfarin, altri un trattamento con eparina a basso peso molecolare e altri ancora consigliano un trattamento con basse dosi di aspirina. In realtà l'efficacia dell'aspirina costituisce una sorpresa perché questo farmaco è usualmente efficace nelle trombosi arteriose e non in quelle venose, che sono proprio quelle che intervengono nei pazienti trattati con talidomide. Tuttavia gli studi clinici dimostrano che l'aspirina funziona nel prevenire le trombosi venose da talidomide e questo dato la dice lunga sulla scarsa conoscenza che al momento abbiamo sul meccanismo col quale la talidomide induce trombosi venose profonde.

Uno dei meriti della talidomide è stato anche quello di rigenerare l'interesse della comunità ematologica verso una patologia, il mieloma, nei confronti della quale c'erano stati lunghi anni di stagnazione senza nessun progresso in termini di nuovi farmaci. Sono stati così prodotti in laboratorio i cosiddetti derivati della talidomide che hanno il vantaggio di una minore neurotossicità anche se sono più mielotossici. Anche questi farmaci sono entrati in sperimentazione e i primi risultati sembrano molto favorevoli sia in termini di ridotta tossicità sia in termini di efficacia in quanto sono state documentate risposte anche in pazienti refrattari alla talidomide.

Nonostante ormai esistano migliaia di pubblicazioni sulla talidomide e sui suoi derivati, il farmaco non è ancora registrato in Italia per il trattamento del mieloma anche se la si può ottenere per ogni singolo paziente. La sua commercializzazione è peraltro aversata dalle associazioni di "vittime della talidomide" e un sondaggio della BBC eseguito nel 1998 quando cominciavano a comparire le prime segnalazioni di efficacia, ha evidenziato che il 90 % degli intervistati era contrario alla reintroduzione in commercio del farmaco. Tuttavia adesso le evidenze cliniche e sperimentali sono tali che possiamo auspicare per la talidomide una rapida disponibilità sul mercato così che questo farmaco che tanta sofferenza ha provocato all'umanità possa pienamente riscattarsi e mettersi finalmente al servizio della comunità scientifica e medica internazionale. ■



LE PATOLOGIE TIROIDEE SONO LE PIÙ FREQUENTI

Questione di iodio



intervista a
Paola Loli
primario di endocrinologia

l'esperto risponde

Tiroide, pancreas, surrene, ipofisi, gonadi (ovaio e testicoli) sono alcune delle ghiandole che costituiscono il sistema endocrino la cui caratteristica è di produrre ormoni

Cos'è un ormone?

Una sostanza in grado di modificare la funzione di un organo posto a distanza. Il rapporto cervello-ipofisi è mediato attraverso questo stesso meccanismo ormonale.

E' un sistema unico?

Unico e delicatissimo che coinvolge, proprio per la molteplicità dell'azione degli ormoni, tutti gli organi.

Quali sono i segnali che una ghiandola non funziona?

Per alcune patologie l'endocrinologo è in grado di percepire con un sguardo i segnali. Per esempio, esiste una malattia, l'acromegalia, dovuta ad un tumore di origine ipofisaria che produce ormone della crescita in eccesso e determina nel soggetto adulto, oltre a diverse altre manifestazioni, evidenti alterazioni fisionomiche del viso ed ingrossamento delle estremità, mani e piedi. Al contrario ci sono altre malattie, come l'ipotiroidismo, che non ha corrispettivi clinici così pronunciati, ma, all'esordio, una sintomatologia sfumata, vaga.

Quale è la patologia più diffusa del sistema endocrino?

Il 70 per cento della patologia di un centro endocrinologico è la patologia tiroidea.

Perché?

In Italia esiste una carenza iodica che predispone la nostra

popolazione alle affezioni tiroidee (ad esempio il gozzo). In altre nazioni certa patologia tiroidea è meno prevalente proprio per la sufficienza iodica.

A cosa sovrintende la tiroide?

Interviene nelle attività di diversi organi, per esempio sul cuore, sul sistema nervoso, sui muscoli, sulla funzione gonadica. Sull'attività cardiaca ha una funzione stimolatoria, sul metabolismo degli zuccheri stimola sia l'assorbimento sia il consumo, ma interviene anche sulla funzione intellettuale.

Quando sospettare di avere un problema alla tiroide?

In presenza di una alterazione mestruale, quando ingrasso senza una ragione e non ritengo che ciò sia legato all'alimentazione, in presenza di certe tachiaritmie cardiache, quali la fibrillazione atriale, quando sono molto stanco tanto da non riuscire a svolgere le abituali attività quotidiane. Prima di pensare alla tiroide però si devono escludere altre cause. Molti dei sintomi elencati sono aspecifici (stanchezza, esauribilità, variazioni del tono dell'umore), pertanto altre possibili cause devono essere considerate.

Che ruolo svolge il medico endocrinologo in un ospedale come Niguarda?

Lavora a strettissimo contatto con tutti gli altri specialisti. E' un medico che deve avere vaste competenze ed interazione con altre discipline. Come un direttore d'orchestra. Quella di Niguarda è forse la prima Struttura di endocrinologia costituita in Italia, fin dagli anni sessanta; è cresciuta insieme alle altre specialità, in stretta sinergia. ■

IL SISTEMA ENDOCRINO

Comprende l'ipotalamo, l'ipofisi, il pancreas endocrino, le ovaie, i testicoli, le ghiandole surrenali, la tiroide e le paratiroidi. Ipotalamo ed ipofisi controllano l'attività di alcune di queste ghiandole attraverso segnali ormonali: sono in grado cioè di misurare attraverso recettori specifici la concentrazione dell'ormone della ghiandola "bersaglio" nel sangue e, in risposta, di agire sulla ghiandola stessa per adeguarne la produzione ormonale alla necessità del momento.

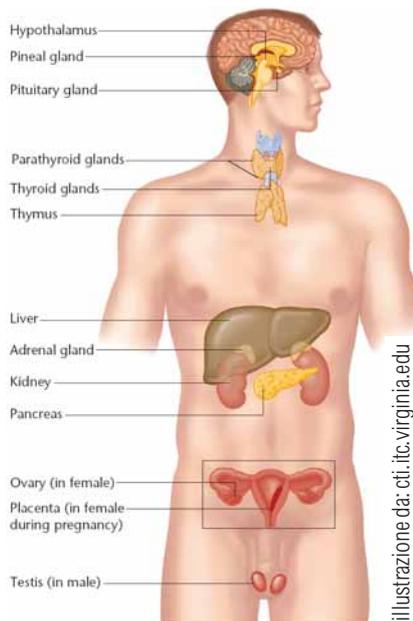


illustrazione da: cti.itc.virginia.edu

Sangue, forza vitale

di Elena Fonti

Quando sentiamo parlare di “sangue” oggi sappiamo di cosa si tratta: è un “tessuto” fluido dell'organismo e degli animali superiori, provvede alla respirazione e al nutrimento di tutti gli altri tessuti dell'organismo. Tuttavia, se andiamo indietro nel tempo, ci rendiamo conto che il sangue, per il suo valore simbolico, ha avuto nella storia delle religioni e nelle tradizioni popolari un'importanza forse maggiore che negli studi scientifici.

Nell'antichità, la religione e la mitologia, sia pure in modo diverso, considerano il sangue come simbolo di forza, elemento vitale, cruciale nel rito e nella magia.

Presso i popoli ad economia prevalentemente agricola, in India, Africa e America meridionale, che hanno con la terra un rapporto più stretto di quello dell'uomo europeo, sono ancora in uso rituali atti a propiziare la fecondità della terra: il sangue, talvolta anche umano, viene versato su di un terreno coltivato, al fine di renderlo più “forte”, più “vitale”, più fertile e ottenerne un abbondante raccolto.

Troviamo lo stesso filo conduttore, il sangue-forza vitale, seppur con diverso significato, nell'antropologia, presso alcune popolazioni dell'Africa e dell'America meridionale. Nei riti legati all'antropofagia, il sangue umano viene bevuto dai partecipanti: si può bere il sangue di un individuo estraneo al gruppo, ad esempio un nemico, allo scopo di assorbirne le virtù guerriere, o quello di qualcuno, familiare o no, appartenente al gruppo, per pietà o per affetto, o ancora con la convinzione che, bevendone il sangue, la sua forza vitale continui a vivere nei parenti che se ne nutrono e alimentano la propria forza.

Così pure, presso questi popoli, durante certi riti iniziatici, bere il sangue di un animale significa acquisire le prerogative dell'animale stesso.

In alcune religioni, si ritrovano analoghi elementi simbolici: lo spargimento di sangue come offerta o come simbolo di purificazione: il sangue dell'agnello, del “capro”, come offerta propiziatrice e, poi, il sangue di Cristo nell'Eucaristia sotto forma di vino per ottenere la purificazione dal peccato.

Né si può dimenticare, parlando di significato simbolico del sangue-elemento vitale, la mitologia del vampiro, nella cultura europea del '700, in cui perso-

ne in qualche modo ai margini della società, in quanto rappresentanti della “devianza dalla norma” (figli illegittimi, figli di maghi o streghe, suicidi, impiccati, morti di peste, morti non battezzati, ecc.), non riuscendo a trovare pace, la notte abbandonavano le tombe e succhiavano il sangue dei vivi da cui traevano la forza per prolungare la propria esistenza.

Presso i popoli primitivi c'era l'uso di “suggellare” un patto d'amicizia col sangue. Più tardi troviamo culture diverse da quelle qui descritte, anche se in fondo si possono ricollegare allo stesso simbolismo: presso alcune tradizioni religiose, come l'ebraismo, è vietato cibarsi di sangue, in quanto esso si identifica con la vita e questa appartiene a Dio.

Anche nella nostra società occidentale, fin dai tempi più antichi, il sangue ha avuto un valore simbolico, richiamando il concetto di forza e di elemento vitale.

SANGUE E TRASFUSIONE

La pratica trasfusionale come terapia è molto antica. Deriva dall'identificazione del sangue con la “linfa vitale”. Solo nel nostro secolo, però, è stato possibile applicare in modo proficuo la trasfusione grazie all'acquisizione di determinate conoscenze scientifiche quali:

- 1) l'avvento dell'asepsi
- 2) la scoperta dei gruppi sanguigni
- 3) la possibilità di rendere il sangue incoagulabile
- 4) l'uso di tecniche di conservazione che hanno reso possibile l'organizzazione di “banche del sangue”.

Negli ultimi anni, le difficoltà di reperimento del sangue e la conoscenza di tutto ciò che concerne i rischi e le conseguenze della trasfusione hanno portato alla “trasfusione mirata”, cioè alla somministrazione delle sole componenti che necessitano al malato, piutto-

sto che al sangue intero.

Ciò è stato reso possibile anche dal progresso tecnologico che ha portato sul mercato le sacche multiple e macchinari altamente specializzati per la separazione dei componenti del sangue (citoferesi e plasmaferesi).

Oggi, inoltre, più che in passato, si cerca di "educare" il donatore al vero significato della donazione, che deve essere inteso non come atto di eroismo che rende importante chi dona ma come gesto di solidarietà, dovere civico da assolvere per il bene della comunità. Il donatore è semplicemente una persona sana

che decide di prestare questo servizio volontariamente e gratuitamente a beneficio di chi ne ha bisogno. Donare sangue è un fatto di cultura e di educazione alla solidarietà. Per questo la donazione non deve essere un gesto occasionale bensì deve essere periodica. Solo così può essere controllata e il più possibile esente da rischi per il ricevente. I donatori periodici, infatti, all'atto della donazione o all'occorrenza vengono sottoposti a controlli sanitari molto accurati e, in base a questi, ammessi o meno alla successiva donazione.

E' importante che la donazione diventi il più possibile periodica. Il nostro Paese è, per il momento, debitore nei confronti dell'estero per l'80 per cento, soprattutto alla voce emoderivati.

E' anche necessaria una maggiore informazione su ciò che concerne il sangue e la trasfusione e una sensibilizzazione al problema che deve cominciare nelle scuole.

Nell'ultimo decennio la sensibilità alla donazione è aumentata ma, nello stesso tempo l'esplosione e il dilagare dell'Aids ha diffuso tra la gente una sorta di paura, ingiustamente legata alla donazione di sangue. Scarsa informazione e ignoranza hanno spesso determinato la paura che il contagio sia possibile attraverso il materiale di consumo o attraverso altre vie che spesso non sono neppure bene identificate. Qui è il medico che deve fornire corrette informazioni per dare sicurezza a chi nel compiere un gesto di solidarietà è trattenuto dalla paura.

Di contro, l'essere esclusi dalla donazione non deve indurre frustrazione. La donazione come dovere civico deve essere compiuto solo da chi è in grado di raggiungere lo scopo in essa implicita: soccorrere chi ne ha bisogno apportandogli beneficio.

Spesso parenti o amici di persone che hanno bisogno di sangue si presentano ai centri trasfusionali per donare: è bene cogliere l'occasione per spiegare che il bisogno di sangue è continuo, non sporadico e che, un domani, altri potrebbero avere bisogno del loro gesto di solidarietà.

La donazione di sangue è un gesto di altruismo, ma presuppone consapevolezza e maturità. Donare se stessi senza pretendere nulla in cambio è rispetto della vita, è professione d'amore. ■

Donare e riceve

di Silvia Cantoni



Organi e tessuti: così siamo abituati a immaginare il nostro organismo. Cellule specializzate a contrarsi si uniscono e formano i muscoli; cellule immerse in una matrice rigida di cristalli di calcio e fosforo si organizzano nell'apparato scheletrico; cellule capaci di captare segnali dall'esterno e di comunicarli al resto dell'organismo formano il sistema nervoso.

Ma tutte queste cellule non potrebbero vivere e funzionare se dal sangue non venissero costantemente rifornite di ossigeno e sostanze nutritive; se, attraverso il sangue, non arrivassero prontamente sostanze e cellule specializzate che ci consentono di fronteggiare le infezioni e bloccare le emorragie. Il sangue è a tutti gli effetti un organo: un organo liquido. Ma quanto sangue ci vuole per far funzionare tutti gli altri tessuti? **Dipende dall'età** e calcolarlo è semplice: un neonato ha in media 80 mL di sangue per chilogrammo di peso corporeo; a un adulto ne basta un po' meno: all'incirca 70 mL/kg. Ne deriva che un adulto sano di 70 kg di peso corporeo possiede circa 5 litri di sangue.

Il sangue: un organo molto dinamico

Sotto l'obiettivo del microscopio, il sangue ci rivela le sue cellule: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Insieme formano la cosiddetta frazione corpuscolata che "nuota" nella frazione liquida, il plasma. Agli ematologi piace essere più "tecnici" e utilizzare termini più sofisticati: i globuli rossi diventano così eritrociti e i globuli bianchi leucociti; questi ultimi, a loro volta, possono essere distinti in diverse sottopopolazioni riconoscibili in base alle caratteristiche morfologiche cui corrispondono diverse funzioni: si parlerà perciò di granulociti neutrofili, basofili e eosinofili; di linfociti e monociti. **Nel complesso, ai globuli bianchi** è affidato il compito di difenderci dai microrganismi e il loro numero può aumentare considerevolmente in caso

ere sangue: il filo della vita

di infezione. Gli eritrociti assicurano invece l'apporto di ossigeno ai tessuti grazie al fatto che contengono una particolare proteina, l'emoglobina, capace di legare e cedere l'ossigeno: il sangue che irrorà il polmone assume ossigeno che cederà poi, circolando nei vasi sanguigni arteriosi, a tutti gli altri tessuti dell'organismo. Le piastrine, infine, entrano in gioco nei processi emostatici: insieme ai fattori della coagulazione sintetizzati dal fegato e presenti nel plasma, intervengono per bloccare le emorragie.

Per poter circolare all'interno dei vasi, tutte queste cellule hanno bisogno di un veicolo liquido costituito dal plasma, un fluido composto da acqua e da numerose sostanze nutritive, sali minerali, vitamine, fattori della coagulazione, ormoni e altre proteine essenziali per il buon funzionamento dell'organismo che, attraverso il sangue, arrivano ai tessuti. Nel neonato, frazione corpuscolata e liquida si equivalgono, ma già dai primi giorni di vita si assiste a una progressiva riduzione della parte corpuscolata a favore del plasma.

Tutte le cellule del sangue sono prodotte dal midollo emopoietico, un tessuto specializzato localizzato all'interno delle ossa, da non confondersi con il midollo spinale, localizzato a livello della colonna vertebrale e che fa parte del sistema nervoso.

In caso di necessità, il midollo emopoietico può aumentare fino a 8 volte la produzione basale di cellule e questo avviene in tempi molto brevi e in maniera

proporzionata allo stimolo. In presenza di infezione grave i leucociti possono raddoppiare o triplicare nel giro di 1-2 giorni per fronteggiare virus e batteri; dopo un'emorragia significativa, il midollo emopoietico compensa la perdita aumentando la produzione di eritrociti che raggiungono il sangue dopo 5-8 giorni.

Il sangue: un prodotto naturale insostituibile.

Nonostante le nostre conoscenze sul sangue, sulla sua composizione, su come i suoi elementi siano prodotti dal midollo emopoietico siano assai approfondite, non è finora stato possibile produrre con tecniche di laboratorio una sua reale alternativa "sintetica". Per chi ha bisogno di sangue, l'unica possibilità resta poter ricevere sangue che qualcun altro ha donato. Non solo non esiste un prodotto equivalente, a complicare le cose sta anche il fatto che il sangue non può essere conservato indefinitamente: gli eritrociti si mantengono per un massimo di 45 giorni, le piastrine addirittura per solo 5 giorni dal momento della donazione. Perciò la necessità di donare sangue è continua.

Le donazioni aiuteranno persone vittime di incidenti stradali o sul lavoro complicati da gravi emorragie; consentiranno di superare interventi chirurgici gravati da importanti perdite ematiche, come quelli ortopedici; permetteranno di vivere a pazienti con malattie del midollo emopoietico, incapaci di produrre

I GRUPPI SANGUIGNI

Perché il sangue possa essere trasfuso è indispensabile che vi sia una compatibilità fra donatore e ricevente, vale a dire che gli eritrociti dell'unità di sangue da trasfondere siano simili a quelli del ricevente. L'identità viene stabilita caratterizzando meglio gli eritrociti in base a specifiche molecole presenti sulla loro membrana: queste molecole definiscono i gruppi sanguigni. Sono oltre 250 le molecole di membrana note che definiscono ben 29 gruppi sanguigni. Per fortuna, per stabilire routine la compatibilità di una trasfusione ne bastano molto meno e, di norma, si testano solo i sistemi ABO e Rh.

Un soggetto può avere eritrociti che esprimono sulla loro membrana solo molecole A (possono essere A1 o A2) o B e sarà rispettivamente di gruppo A o B; oppure sia A che B = gruppo AB; nel caso in cui

nessuna delle due molecole sia espressa il gruppo viene definito O. Ciascuno di questi 4 gruppi sanguigni potrà essere Rh+ o Rh- a seconda che esprima o meno anche la molecola Rh. Le possibilità saranno quindi in totale 8: gruppo A Rh+ e A Rh-; gruppo B Rh+ e B Rh-; gruppo AB Rh+ e AB Rh-; gruppo O Rh+ e O Rh-.

Nella popolazione generale i diversi gruppi sanguigni non sono distribuiti omogeneamente: i gruppi O e A sono presenti nel 40% circa dei soggetti; più raro il gruppo B: 15%; molto raro infine, il gruppo AB: 5% circa.

Nel plasma di un soggetto di un determinato gruppo sanguigno sono presenti anticorpi che riconoscono, e distruggono, gli eritrociti di diverso gruppo; per esempio, un soggetto A Rh- ha anticorpi anti-B e anti-Rh; un soggetto O Rh+ ha anticorpi

anti-B e anti-A; un soggetto AB Rh- non ha anticorpi anti-A e B, ma possiede anticorpi anti-Rh. Per questo, prima di poter trasfondere una sacca di sangue va sempre testato il gruppo sanguigno del ricevente.

La tecnologia attuale permette di rimuovere il plasma dalle sacche di eritrociti e, con esso, anche gli anticorpi. Grazie a queste procedure, le unità di sangue di gruppo O Rh- possono essere trasfuse a tutti i soggetti, indipendentemente dal loro gruppo sanguigno: per questo i soggetti di gruppo O Rh- sono definiti "donatori universali". Le unità di gruppo O Rh+ possono essere invece trasfuse a soggetti di tutti i gruppi ABO, purché Rh+. Viceversa, i soggetti di gruppo AB Rh+, che non hanno anticorpi nel loro plasma, sono definiti "riceventi universali".

re da sé gli elementi del sangue.

Donare sangue: utile e privo di rischi.

Diventare donatore di sangue è del tutto privo di rischi. Nel corso di una donazione, che dura in media 10 minuti, vengono prelevati circa 450 mL di sangue, vale a dire circa un decimo del nostro patrimonio. Questo quantitativo viene rapidamente reintegrato:

la parte corpuscolata attraverso l'attività del midollo emopoietico, il plasma attraverso la normale assunzione di liquidi e di sostanze nutritive con la dieta.

Il sangue intero raccolto viene poi separato in laboratorio nei suoi costituenti - plasma, piastrine, globuli rossi; i globuli bianchi vengono invece eliminati: salvo particolarissime eccezioni, non si effettuano trasfusioni di leucociti.

È possibile anche donare in maniera selezionata solo le piastrine o il plasma (o, in casi particolari, le cellule staminali) attraverso una procedura denominata *afèresi* che si avvale di specifiche apparecchiature in grado di frazionare il sangue nei suoi componenti durante la donazione, raccogliendone solo uno e restituendo gli altri al donatore. Per questa seconda modalità il tempo richiesto è maggiore, dai 30 ai 90 minuti a seconda delle caratteristiche del donatore.

Nei soggetti più emotivi, al momento della donazione può manifestarsi un senso di svenimento che, raramente, si associa a un calo della pressione sanguigna: il personale medico presente al Centro Trasfusionale è in grado di fronteggiare adeguatamente questa rara evenienza. Talora possono comparire piccoli ematomi nella sede di inserzione dell'ago utilizzato per prelevare il sangue: scompaiono spontaneamente nei giorni successivi senza lasciare conseguenze.

La selezione dei donatori

Prima di donare il sangue, il candidato donatore viene accuratamente "intervistato", ovvero, gli viene richiesto di compilare un questionario volto ad accertarne l'idoneità a donare sangue e di rispondere a una serie di domande che riguardano la sua salute ed eventuali malattie pregresse o in atto. Va ricordato che la presenza, anche asintomatica, di malattie infettive trasmissibili col sangue (come AIDS e epatiti B e C) spesso si associa a stili di vita cosiddetti a "rischio" (rapporti sessuali non protetti con differenti partners, uso di sostanze stupefacenti per via venosa ecc.). Poiché il potenziale donatore potrebbe essere prelevato durante il periodo "finestra" (vale a dire il periodo in cui il soggetto è infettante, ma risulta ancora negativo ai test di laboratorio), è molto importante che lo stesso comunichi con assoluta onestà la

presenza di fattori di rischio.

La valutazione viene completata da un'accurata visita medica, dall'esecuzione di un elettrocardiogramma e dal prelievo di sangue da sottoporre ad una serie di esami di laboratorio, obbligatori per legge, che indagano la funzione di diversi organi e accertano la negatività per alcune infezioni (virus dell'epatite B e C, HIV, sifilide). Agli accertamenti obbligatori ne possono essere aggiunti altri, a giudizio del medico del Centro Trasfusionale, al fine di stabilire con precisione l'idoneità del soggetto a donare.

IDENTIKIT DEL DONATORE

POSSONO DONARE SANGUE TUTTI GLI ADULTI

- dai 18 ai 65 anni

- **in buona salute:** sono esclusi soggetti con gravi allergie, malattie cardiache, neoplasie, epilessia, gravi malattie renali o che abbiano subito un intervento chirurgico maggiore nei 4 mesi precedenti

- **che non siano anemici**

- **che non assumano alcuni particolari farmaci**

- **che siano negativi alla ricerca dei virus dell'epatite e dell'HIV e alla sifilide**

- **che non facciano uso di stupefacenti**

L'insieme di queste indagini è finalizzato alla tutela sia di chi riceverà la trasfusione, sia del donatore stesso: il momento della donazione va infatti interpretato anche come una opportunità per il donatore di effettuare un controllo medico approfondito.

Gli esiti degli esami ematochimici vengono spediti a casa e, qualora alcuni risultassero alterati, il soggetto viene invitato a presentarsi nuovamente presso il Centro per effettuare un successivo controllo.

Questa procedura di selezione dei donatori viene ripetuta ogni volta che un soggetto si presenti per donare sangue, anche se è un donatore abituale, già noto al Centro: una ulteriore garanzia per donatore e ricevente. Può infatti accadere che, una volta visionati gli esami del sangue, il donatore possa essere sospeso temporaneamente o definitivamente dalle donazioni perché non più idoneo.

Prima di donare il candidato donatore deve esprimere un consenso informato alla donazione, reso mediante la firma su apposito modulo. In qualsiasi momento, all'atto di compilare il questionario o durante il colloquio e la visita medica, ci si può autoescludere dalla donazione.

Lo stesso giorno della visita medica viene anche effettuata la donazione; la sacca di sangue resterà però in sospeso fino all'arrivo degli esiti degli esami ematochimici: solo se questi risulteranno normali, il sangue donato potrà essere distribuito ai reparti ospedalieri che ne faranno richiesta. ■

Nuovi trattamenti nella Leucemia Mieloide cronica

di Ester Pungolino

Attualmente, i progressi della ricerca medica sono spesso al centro dell'attenzione; in numerosi campi, in particolare, si sente sempre più parlare di "farmaci intelligenti". **Questo termine è nato** per indicare un insieme di molecole (farmaci) capaci di colpire le cellule malate avendo minimi effetti, o nessun effetto, sulle cellule sane. Nel campo generale dei tumori queste molecole risultano particolarmente importanti in quanto si può limitare o addirittura eliminare l'impiego di chemioterapici, farmaci che, al contrario, colpiscono le cellule sane quasi quanto le malate.

A questo riguardo, uno degli ambiti nei quali si sono avuti grandi risultati e nei quali la ricerca sta ancora attivamente impegnandosi è quello della Leucemia Mieloide Cronica (LMC) con l'impiego degli **Inibitori delle Tirosino-chinasi**. Ma vediamo prima cosa è e cosa caratterizza una leucemia mieloide cronica e, quindi, in che modo questi farmaci risultano "intelligenti".

Cos'è la Leucemia Mieloide Cronica?

La LMC è una patologia nella quale le cellule prodotte dal midollo osseo, ed in particolare i globuli bianchi, aumentano sconsideratamente, pur avendo un "aspetto" normale. In più, riducendo la loro "dipendenza" dal-

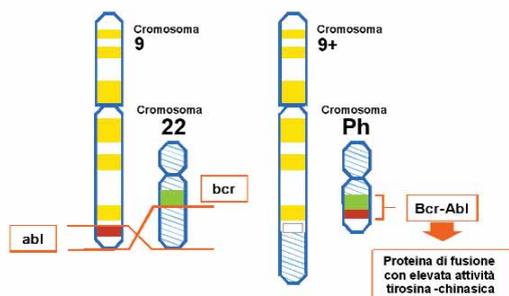
l'ambiente midollare, le cellule progenitrici (**staminali**) possono liberamente circolare nel sangue e crescere in diversi tessuti come la milza, il fegato, i linfonodi e così via. Anche se si limita la quantità di cellule circolanti, con delle blande chemioterapie (idrossiurea o altri), se non si tratta la malattia alla radice questa, con gli an-

ni, può trasformarsi in una leucemia acuta. Proprio per prevenire questo evento, sono state studiate diverse strategie terapeutiche ma l'unica capace di guarire la LMC si è dimostrata quella più radicale cioè il **Trapianto di Midollo Osseo da donatore**, procedura che, comunque, ha un grosso impatto su tutto l'organismo. Non tutti, allora, vuoi per età, condizioni generali o per mancanza di donatore, possono arrivare al trapianto di midollo. Serviva, dunque, un trattamento efficace ma che non avesse le limitazioni del trapianto. Per tale motivo la ricerca è continuata e si è arrivati all'**Interferone**. Questo si è dimostrato capace di ottenere risultati, riguardo alla sopravvivenza a lungo termine, sovrapponibili a quelli del trapianto di midollo ma, purtroppo, solo in una piccola percentuale di pazienti (**circa il 20%**). Anche se non si è rivelato la soluzione definitiva per il trattamento della LMC, l'interferone ci ha dato molte cose: è stato il primo farmaco non chemioterapico a dare risultati soddisfacenti in una forma leucemica; ci ha confermato che l'interferenza "**biologica**" con la malattia, e con le sue caratteristiche peculiari, poteva essere una strada percorribile e soddisfacente quanto pesanti trattamenti chemioterapici. Continuando a studiare la biologia della cellula della LMC si è meglio capito come bloccarla e si è finalmente arrivati agli "**inibitori delle tirosino-chinasi**".

Biologia della LMC

Entriamo, allora, dentro ad una cellula della LMC e vediamo che cosa ha di peculiare che la possa rendere "**biologicamente**" diversa dalle altre cellule e, quindi, riconoscibile. Il marcatore caratteristico è la traslocazione (9;22); **sembra difficile ma non lo è!** Tutti i nostri cromosomi sono numerati, in base alle loro dimensioni ed al loro aspetto, cosicché li possiamo praticamente chiamare per nome. Nella LMC il **cromosoma 9** ed il **22** si

La traslocazione t (9;22)



scambiano un pezzettino dando origine a due nuovi cromosomi di aspetto un po' diverso: il più piccolo lo chiamiamo **cromosoma Philadelphia (Ph)** ed è ben evidente nel 95% delle LMC. Se per anni questo ci è servito per riconoscere con certezza la malattia e per monitorare la risposta ai trattamenti, ora ci serve di più: che cosa significa avere un cromosoma Ph? Si è visto che lo scambio tra i due cromosomi coinvolge un tratto che serve per produrre una proteina, una tirosino-chinasi, che chiamiamo **Abelson (ABL)**; nello scambio ABL viene "attaccata" ad un altro tratto, che chiamiamo **BCR**; questo darà origine ad un'unica proteina detta BCR-ABL, che cambia un po' rispetto all'ABL normale, pur mantenendone le funzioni, e se ne determinerà una esagerata produzione.

DNA che possono rendere la cellula ancora più indisciplinata. Ed ecco che ritroviamo tutto quello che si era detto sulla LMC! **Dunque, alla base della LMC c'è una esagerata produzione di BCR-ABL!**

Come interviene, a questo punto, un farmaco "intelligente"?

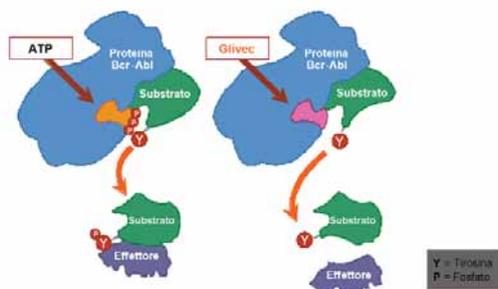
Una possibilità è far capire alla cellula che deve produrre meno BCR-ABL, ma questo non è ancora possibile; l'altra possibilità è rendere inattivo, inoffensivo, BCR-ABL, in modo che non combini più danni nell'equilibrio della cellula. Questo è quello che fa un inibitore delle tirosino-chinasi ed in particolare l'imatinib mesilato (**STI571**). Come si vede nell'immagine, ABL ha una centrale operativa ("**sito attivo**") nella quale deve lavorare un tecnico altamente specializzato: l'ATP (in arancione). Se l'ATP non arriva alla sua postazione BCR-ABL non è in grado di impartire alcun ordine! Ed ecco presentarsi l'imatinib (in rosa): la sua forma è tale da poter prendere esattamente il posto dell'ATP impedendogli definitivamente di lavorare in quella postazione, ed il gioco è fatto! Progressivamente tutte le molecole di BCR-ABL presenti nella cellula vengono messe a tacere e la cellula, finalmente, riprende i suoi ritmi normali e capisce di dover morire. In questo modo vengono progressivamente eliminate le cellule della LMC senza impiegare chemioterapici!

E questo è il momento delle domande che si accavallano! Sì, certo, in laboratorio funziona così ma nell'uomo? E poi, il farmaco è tollerato? E la malattia se ne va davvero? Ma allora, se è così efficace, lo prendo per un po' e quando la malattia non c'è più lo smetto!!! ... e così via!

Cerchiamo di procedere con ordine:

- il farmaco funziona proprio così e la sua interferenza con strutture non interessate alla mieloide cronica è minima;
- il farmaco, di conseguenza, è ben tollerato. Si possono avere i soliti dolori osteomuscolari iniziali, febbre, diarrea, un po' di mal di stomaco ma tutto rientra rapidamente; spesso, invece, permangono crampi (riducibili con una buona integrazione salina) e ritenzione idrica con aumento di peso (e qui aiuterebbe una dieta mirata che spesso i pazienti non gradiscono); solo una piccolissima percentuale di pazienti ha una vera intolleranza al farmaco che si può manifestare con diarrea severa o con eritema importante (tipo reazione allergica);

Meccanismo d'azione



Bisogna ora dire che, fisiologicamente, ABL ha delle funzioni di regolazione all'interno della cellula. In particolare, rallenta i normali processi di morte cellulare, svincola la cellula dai legami con l'ambiente esterno e rende "meno severo" il controllo sulla duplicazione dei cromosomi. Tutto questo viene bilanciato da altre proteine che hanno funzioni opposte e la normale vita di una cellula, lo svolgimento delle sue attività e la sua morte, dipendono proprio dall'equilibrio che esiste, nei vari momenti, fra indicazioni e controlli apparentemente opposti. **Cosa succede, allora, se nella cellula viene prodotto troppo ABL o, meglio, troppo BCR-ABL?** La bilancia non è più equilibrata e la cellula adegua il proprio comportamento alle predominanti indicazioni di BCR-ABL: non capisce più di dover morire, passa dal midollo al sangue circolante anche quando non dovrebbe, i suoi cromosomi sono meno controllati e più facilmente emergono difetti del

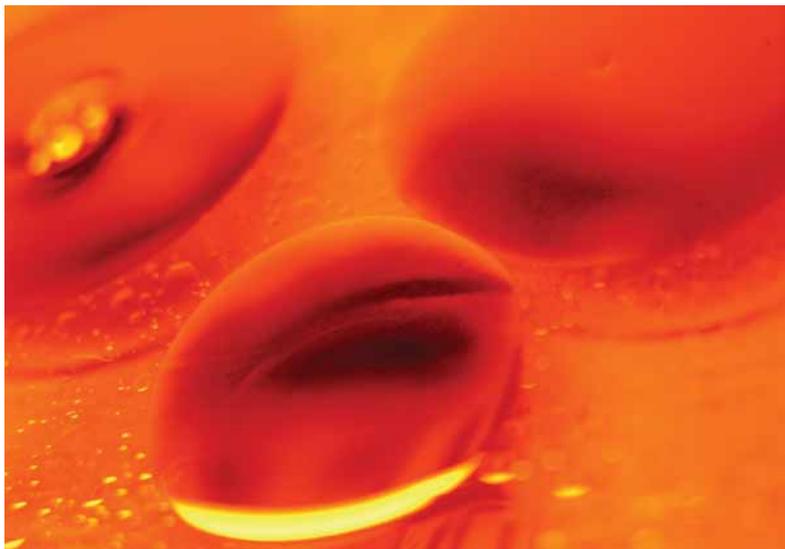
- l'efficacia del farmaco è elevata, e lo vedremo nel dettaglio, ma non ci sono ancora indicazioni alla sua sospensione in caso di risposta ed, anche qui, vedremo perché.

La valutazione della risposta ad un trattamento, nella LMC, si è basata, per anni, sulla dimostrazione della scomparsa del cromosoma Philadelphia, attraverso un'analisi cromosomica (**Citogenetica**): quando, nel campione di midollo in esame, le cellule capaci di dividersi risultano tutte prive del cromosoma Ph, posso dire di avere una risposta "citogenetica completa". Questo era l'obiettivo che ci si prefiggeva con un trattamento! Più di recente, si sono aggiunte indagini più sofisticate e capaci di individuare minimi residui di malattia, come la **FISH** e le indagini di "**biologia molecolare**" (PCR). La persistenza di positività in FISH e PCR ci ha spiegato perché una parte dei pazienti con risposta citogenetica completa poteva, con gli anni, avere una ripresa di malattia. A questo punto è chiaro che, se la risposta citogenetica completa rimane l'obiettivo da raggiungere, il farmaco che l'ha ottenuta non può essere sospeso, dovendo ancora eliminare (o controllare) un piccolo residuo di malattia.

Ritorniamo, allora, per un momento, all'esperienza con l'interferone: si è detto che, con questo farmaco, una parte di pazienti poteva ottenere una sopravvivenza a lungo termine sovrapponibile a quella dei pazienti trapiantati ma che questi erano circa il 20% dei trattati. **Che cosa avevano di "speciale" questi pazienti?** Avevano ottenuto una risposta citogenetica maggiore o completa. Ma pochissimi di loro avevano ottenuto una risposta molecolare completa!

Andiamo a vedere, allora, che cosa succede con l'imatinib: le risposte citogenetiche maggiori/complete superano l'80% e le risposte molecolari complete arrivano, in alcune casistiche, al 40%. Un risultato un tempo assolutamente insperabile con la sola chemioterapia, inimmaginabile con un farmaco "non chemioterapico". Ora, come è stato per l'interferone, solo il tempo potrà dirci se ottenere una risposta citogenetica completa con imatinib ci può garantire un controllo stabile della malattia.

Resta, tuttavia, una percentuale di pazienti non responsiva ed un piccolo numero di intolleranti al farmaco; come mai? E' stato visto che, in alcuni soggetti, la famosa



postazione in cui si deve piazzare l'imatinib per bloccare l'ATP e, di conseguenza, BCR-ABL, è un po' modificata ed il farmaco non riesce ad entrarci, risultando poco o nulla efficace. **Cosa fare?** La soluzione sembra già pronta nei "nuovi" inibitori delle tirosin-chinasi, già in sperimentazione. Il meccanismo d'azione è simile a quello dell'imatinib ma usano "postazioni" diverse per bloccare le funzioni di BCR-ABL oppure sono modificati nella forma per poter, comunque, entrare nella postazione. Uno di questi ultimi è l'**AMN107**, farmaco sicuramente molto promettente, che sembra essere addirittura molto più efficace e rapido dell'imatinib.

I farmaci "intelligenti", dunque, stanno radicalmente cambiando la storia della leucemia mieloide cronica offrendo grandi risultati e concedendo un'ottima qualità di vita. Certo, rimane ancora l'assillante quesito: **"ma quando potrò interrompere il farmaco"**? La realtà è che neppure con una risposta molecolare completa ci sentiamo di escludere che non sia rimasta qualche cellula silente e nascosta capace, col tempo, di riattivare la malattia. Si potrebbe obiettare che il sistema immunitario dovrebbe poter controllare poche cellule patologiche. Vero! ma in un paziente che ha manifestato una LMC bisogna accettare che già il sistema immunitario non è stato capace di farlo. **E allora, ci arrendiamo? Certo che no!** La nuova "promessa", e "scommessa", nel trattamento della LMC è proprio la vaccinazione! Sì, la vaccinazione, come per le infezioni, come nelle allergie... ma questa è un'altra storia. ■

Si ringrazia Novartis per averci concesso i due schemi.

Influenza Aviaria: cos'è e quali rischi comporta?

a cura di Paola D'Amico

unosguardo sul mondo

Antonella Di Gennaro, Medico Veterinario, Dirigente di I Livello in servizio alla Regione Lazio (AUSL Frosinone), specializzata in *Malattie Infettive, Profilassi e Polizia Veterinaria*, in *Ispezione degli Alimenti di Origine Animale*, ed in *Fisiopatologia della Riproduzione degli Animali Domestici*, si occupa da molti anni, in prima persona, delle tematiche legate alle patologie infettive animali.

Dottorssa Di Gennaro che cosa è l'influenza aviaria?

L'influenza aviaria è un'infezione virale che colpisce uccelli selvatici e domestici, causandone la morte, ed è sostenuta da virus influenzali di tipo A. Questi possono essere suddivisi in vari sottotipi, in base alla composizione delle loro proteine di superficie; comunque, dei 15 sottotipi finora riconosciuti, solo 3 con antigene H (H1, H2, H3) e 2 con antigene N (N1 ed N2) circolano o hanno circolato anche nell'uomo. Per la

cronaca, ricordiamo che quello di cui si parla in questo periodo è il ceppo virale H5N1, così definito sulla base delle sue proteine di membrana.

I virus dell'influenza aviaria possono infettare l'uomo?

Il virus dell'influenza aviaria, di solito, non infetta direttamente l'uomo; tuttavia sono state riportate segnalazioni di infezioni umane e di focolai epidemici fin dal 1997, ma i casi hanno riguardato esclusivamente soggetti che avevano avuto contatti con animali infetti: allevatori, macellatori, veterinari, eccetera. Inoltre, il virus dell'influenza aviaria non si trasmette usualmente da persona a persona.

Perché si teme la trasmissione all'uomo?

La paura della trasmissione ad esseri umani deriva da alcune caratteristiche di questo virus. Innanzitutto, va considerata la capacità di tutti i virus influenzali di tipo A di mutare; questa capacità è tipica – ad esempio – dei ceppi che regolarmente causano le epidemie stagionali di influenza negli esseri umani. I virus di questo gruppo sono

geneticamente labili, e benissimo adattati ad evitare le difese dell'ospite, pollo o uomo che sia.

Semplificando al massimo, possiamo dire che l'elevata variabilità genetica del virus può esprimersi con variazioni minori, cui corrispondono nuove sequenze di aminoacidi (drift), o maggiori, con fenomeni di ricombinazione (shift) tra segmenti di materiale genetico di virus appartenenti a ceppi differenti. Questo secondo fenomeno può dare origine a sottotipi con la capacità di infettare l'uomo e altre specie animali, quindi è possibile che il virus dell'influenza aviaria possa subire una mutazione tale da acquisire la capacità di infettare gli uomini e di poter determinare il contagio interumano, cioè la trasmissione da uomo a uomo, che però, fino ad oggi, non è stata osservata.

Verso questi virus mutanti, la popolazione non risulta immune, oppure lo è solo debolmente. Quindi, quando circola un nuovo virus verso cui la popolazione non è immune, si crea il presupposto per l'inizio della tanto temuta pandemia influenzale.

Quali sono i sintomi dell'influenza aviaria negli uccelli?

La maggior parte dei virus influenzali aviari non provoca sintomi, oppure provoca sintomi attenuati negli uccelli selvatici. La sintomatologia varia in relazione al ceppo virale ed al tipo di volatile. I ceppi H5 ed H7 possono causare epidemie estese ed elevata mortalità tra varie specie di uccelli.

Quali, invece, i sintomi nell'uomo?

La sintomatologia va da una sindrome simil-influenzale,



Antonella Di Gennaro

con possibilità di interessamento della congiuntiva oculare, a possibili forme di polmonite, a difficoltà respiratorie ed altre complicanze gravi che possono mettere a rischio la vita.

Come si trasmette il virus, e quale profilassi è possibile nell'uomo?

La trasmissione fecale-orale è la modalità più frequente. Come profilassi, per l'uomo che si trova in zone in cui è presente la malattia, si raccomanda di evitare il contatto diretto con gli animali, e di evitare le zone rurali ed i mercati dove vengono venduti animali vivi. Inoltre si raccomanda di intensificare le norme di igiene personale, soprattutto per quanto riguarda il lavaggio delle mani.

E' disponibile un vaccino efficace contro il virus dell'influenza aviaria A(H5N1)?

Al momento non sono disponibili vaccini per uso umano contro questo ceppo virale.

E' utile la normale vaccinazione antinfluenzale?

Il vaccino antinfluenzale trivalente in uso nella corrente campagna vaccinale non conferisce una protezione specifica verso il ceppo A(H5N1), ma può essere utile per evitare la contemporanea infezione da virus influenzale umano e da virus aviario.

Cosa deve controllare il consumatore al momento dell'acquisto di carne di pollo?

La sicurezza sanitaria delle carni di pollame, come di tutte le carni, è assicurata dalla presenza del bollo sanitario. Il bollo sanitario viene apposto alle carni di pollame dopo che tutti i controlli ispettivi effettuati dal Veterinario Ufficiale abbiano dato esito favorevole, quindi deve essere apposto alle carni solamente dopo che le stesse siano state giudicate idonee al consumo umano. Tutte le carni destinate al consumo umano devono offrire lo stesso livello di sicurezza sanitaria, che rappresenta così il presupposto alla commercializzazione.

Invece per le caratteristiche di prodotto o per la sua qualità (si tratta di un valore aggiunto e non di un prerequisito) vengono fornite tramite l'etichetta le opportune informazioni al consumatore al fine di orientarlo correttamente nelle sue scelte.

Non bisogna confondere quindi il bollo sanitario apposto sui prodotti di origine animale con l'etichetta presente sugli stessi prodotti, che prevede l'indicazione "IT" oppure "Italia", seguita dal numero di registrazione presso la ASL dell'allevamento di provenienza degli animali. Per gli animali che vengono macellati, in provenienza da un paese comunitario o da un paese terzo, in etichetta deve essere riportato in chiaro il nome del paese; per le carni sezionate (ad esempio per i filetti di pollo già affettati in vaschetta) deve essere riportata anche la data o il lotto di sezionamento. La materia dell'etichettatura dei prodotti alimentari è disciplinata anche da una norma di carattere generale, il D.Lgs 109 del 27/1/1992, mentre ulteriori dici-

ture in materia di commercializzazione delle carni di pollame, non di carattere sanitario, sono state descritte dal decreto n. 465 del 10 settembre 1999.

Quali controlli vengono effettuati sulle carni di pollo?

I volatili da cortile destinati alla macellazione devono subire una visita sanitaria ante-mortem da parte del Veterinario Ufficiale. Nell'azienda d'origine dei volatili l'ispezione comprende l'esame dei registri e – se del caso – altri esami complementari, oltre a prelievi di campioni di acqua e di mangime utilizzati per nutrire gli animali.

Dopo la macellazione, i volatili da cortile sono sottoposti ad ispezione da parte del Veterinario Ufficiale il quale a sondaggio (o comunque in caso di fondato sospetto), può procedere al prelievo di campioni, per esempio per la ricerca di residui di sostanze ad azione farmacologica.

Il controllo è presente anche negli stabilimenti che lavorano ulteriormente la carne con il controllo e la sorveglianza sulla lavorazione delle carni stesse, sull'igiene generale dello stabilimento ed il controllo del registro di entrata e di uscita delle carni. Le carni che il Veterinario Ufficiale ritiene possano rappresentare un rischio per la salute umana o per la salute degli altri animali, vengono poste sotto sequestro.

Abbiamo parlato dei controlli sui volatili da cortile: con questa definizione si intendono tutti i volatili appartenenti alle specie dei polli, tacchini, faraone, anatre ed oche. Le altre specie di volatili dalle quali si ottengono carni destinate al consumo umano (come potrebbe essere una beccaccia) sono definite selvaggina da penna, e la loro immissione in commercio è disciplinata da una differente normativa, che però garantisce un pari livello di sicurezza alimentare.

Come mai tutta questa attenzione sulle carni avicole?

L'attenzione sulle carni avicole è esercitata, da molti anni, per motivi legati alla sanità degli animali vivi, e non parte, dunque, dalla preoccupazione di eventuali trasmissioni del virus patogeno all'uomo attraverso il consumo alimentare delle medesime, in quanto tali vie di trasmissione non sono state dimostrate.

Allora possiamo mangiare tranquillamente la carne di pollo acquistata nei negozi?

Non può esserci alcun problema se la carne viene cotta a dovere: ovviamente, deve trattarsi di polli (faraone, tacchini, anatre, oche) che sono stati sottoposti a tutti quei controlli sanitari di cui abbiamo parlato. Quindi, si verifichino le certificazioni sanitarie, e, se è il caso, si chieda al negoziante di farcele vedere, e non si acquistino animali vivi o carni di provenienza dubbia.

A chi può rivolgersi il consumatore in caso di infrazione alle nuove regole di etichettatura delle carni?

Al Servizio Veterinario della propria ASL o ai NAS dei Carabinieri. ■

Essere infermiere nell'assistenza domiciliare ematologica

a cura di **Monica Torretta**

Sono le otto. Il sole non è ancora completamente sorto, ma il cielo è terso. Meno male! E' brutto dover girare in moto con la pioggia. D'altronde con il traffico di Milano e la cronica mancanza di parcheggi è la soluzione migliore per spostarsi da un domicilio all'altro.

Getto un ultimo sguardo al programma della giornata per decidere la strada da seguire.

E' una giornata relativamente tranquilla perché alle 13.00 devo essere in Ospedale per la riunione settimanale d'équipe per organizzare gli interventi della prossima settimana.

Inizio dalla signora GA, che abita a Bresso: mi aspetta per il consueto controllo ematico mensile. E' sempre molto gentile e contenta di vedermi. Mentre le faccio il prelievo di sangue, le chiedo come ha trascorso l'ultimo periodo. Mi confida la sua angoscia per i dolori ossei che si sono ripresentati e che non fanno ben sperare per la sua prognosi.

E' preoccupata anche per la situazione del marito in rapido decadimento cognitivo. Il colloquio è uno strumento che ho a disposizione per valutare, capire e rassicurare le persone che incontro al domicilio. E' l'aspetto più importante seguito dalla capacità tecnica e di osservazione.

In particolare, al domicilio, è importante osservare le variazioni ambientali (pulizia, barriere architettoniche), e dei rapporti familiari e con parenti e amici, oltre, naturalmente, le variazioni cliniche.

La signora GA mi chiede di riferire al medico il peggioramento dei sintomi. La rassicuro. Durante la riunione quotidiana sarà mia premura soddisfare la richiesta.

Appare sollevata e mi ringrazia. Non è più sola a sopportare il dolore della malattia. Mi sono fatta carico di una parte del suo fardello.

Esco. Ora il sole è alto in cielo. Effettivamente è una bella giornata anche se il carico emotivo del rapporto con i pazienti è gravoso. Accantono i problemi e mi preparo psicologicamente alla prossima visita.

Parcheggio la moto sotto casa del signor LG. Che fortuna! C'è un posto libero vicino al portone. Anche lui mi aspetta ed è contento di vedermi: mi apre sorridente e mi fa strada all'interno della sua abitazione. Mi guardo in giro, mi sembra che le condizioni igieniche siano peggiorate rispetto all'ultima visita.

Mentre prelevo il sangue per gli esami, cerco di approfondire questo aspetto con il paziente per capire se qualche cosa è cambiato nella sua vita dall'ultima volta che ci siamo visti.

Il signor LG mi racconta, preoccupato che il suo canarino, che si trova in una gabbietta sul tavolo in sala, si è rotto una zampina. L'uccellino è una compagnia per questo uomo che vive solo. Oltre a questo, apparentemente non si è modificato nulla. Mi riprometto di parlare della situazione igienico-ambientale nella riunione d'équipe di oggi per trovare una soluzione insieme ai colleghi.

Saluto il signor LG e mi reco in una via vicino all'ospedale, per l'ultima visita in programma. La signora PM mi riceve in salotto. Mi ha aperto la porta la sua badante. La signora è molto pallida e mi dice che negli ultimi giorni è "svenuta" diverse volte. Siamo a scadenza di emotrasfusione e probabilmente la sintomatologia che accusa è da anemia. Le rilevo la pressione arteriosa, che è leggermente inferiore alla norma.

Per tranquillizzarla chiamo al cellulare la Dr. Luchesini. Mi risponde e la metto in contatto con la paziente che, dopo le mie rassicurazioni e quelle del medico, si tranquillizza e rimaniamo d'accordo di sentirci per telefono per la conferma della trasfusione settimanale.

Ho terminato il mio "giro": rientro in Ospedale, dove consegno i campioni ematici al laboratorio centrale ed ho tempo di aggiornare le cartelle infermieristiche dei pazienti visitati durante la mattinata, prima che inizi la riunione.

Oggi potrò parlare con i miei colleghi dei problemi e delle angosce dei signori GA, e PM, visitati questa mattina e forse, grazie al confronto, riusciremo a risolvere il problema del signor LG. Lasciato il carico psicologico all'interno della riunione, posso guardare il calendario di domani e pensare con ottimismo ad organizzare il prossimo "giro" delle visite. ■



Due borsisti raccontano



Come è cominciato?

Non ricordo... Ancor prima dell'età della ragione, non è stata una

delle tante scelte possibili ma per me l'unica che potessi immaginare: sì, fare il Dottore era proprio quello che volevo.

Dieci anni fa mi sono iscritta alla facoltà di medicina con molto entusiasmo, con la voglia di fare e soprattutto di fare bene, e con l'impazienza dello studente che non vede l'ora di indossare il camice bianco ho divorato i miei sei anni di università!

Poi il classico anno di crisi, l'avvicinarsi della vera scelta importante: quale delle innumerevoli specialità scegliere, in quale reparto decidere di completare la mia formazione? Ho frequentato diversi reparti, ho conosciuto tanti medici, tanti pazienti ma in nessun posto ho mai avuto l'impressione di aver trovato quello che cercavo...che a dire il vero non è qualcosa di facilmente spieghabile, si tratta di un sentimento che nasce dalla passione per il proprio lavoro, della stima per i propri colleghi, dal clima di collaborazione, tutte cose estrema-

mente difficili da trovare!

Avevo cominciato a scrivere la tesi su un argomento che poco aveva a che fare con l'ematologia e in quel periodo lavoravo in un reparto di medicina interna di un ospedale universitario, pensando che sicuramente ancora non avevo trovato quello che cercavo.

Poi mi ritrovai a Niguarda assolutamente all'improvviso, nulla di programmato. Ero appena stata a Londra dove mi era capitato di conoscere un ragazzo italiano curato e guarito da una patologia ematologica proprio a Niguarda: mi ha parlato del reparto, delle persone, della professionalità e dell'umanità del personale... forse finalmente avevo trovato il posto che cercavo.

Due giorni dopo ero a Niguarda, seduta nella saletta di attesa della divisione di ematologia, aspettando di parlare con la Dr. Morra. Ricordo con emozione quel giorno perché ha rappresentato l'inizio di un bellissimo periodo di formazione, ho cominciato a lavorare con il Dr. Montillo e con lui ho fatto la mia tesi di laurea, poi ho avuto l'opportunità di lavorare con diversi medici della divisione e di imparare da ciascuno di loro. Cosa farò da grande? Ancora un anno e sarò Specialista: di certo c'è solo il "bagaglio" che porterò con me, il resto è ancora tutto da scrivere! ■

Quando circa 3 anni fa mi presentai allo studio della dottoressa Morra, con i miei capelli e barba lunghi, devo esserle sembrato un vero e proprio naufrago della medicina alla ricerca di un porto dove crescere e imparare.

Prima di allora la strada era stata, secondo il mio "stile", assolutamente poco lineare: nato da una famiglia di medici, mi ero poi rivolto a studi umanistici, spinto inconsciamente dal sogno infantile di scrivere (e finalmente grazie a Ematos ce l'ho fatta!); ma pur nel fioccare di diversi interessi e passioni, negli anni degli studi superiori sentivo una certa insoddisfazione, e la scelta, "a sorpresa" quanto in realtà meditata, di dedicarmi alla medicina deve aver risentito anche di questa percezione.

Mi sono quindi iscritto alla Statale di Milano, dove mi sono laureato nel 2004. Negli anni precedenti la laurea, quelli dedicati all'apprendistato medico, avevo provato ad appassionarmi un po' a tutto, ma in nessun ambiente riuscivo a veder messa in pratica quella idea di medicina che comprendesse tutto ciò che idealmente cercavo, dalla ricerca vivace al rapporto profondo col malato, dal lavoro di equipe all'apertura a tematiche "di frontiera". Per questo, dopo che ho cominciato a frequentare reparti con malati ematologici, non ho più smesso: prima a

Guido Nador



Milano presso l'istituto universitario, poi a Berlino presso il policlinico Charité, infine presso quella "isola felice" che per me è stata l'Ematologia di Niguarda, dove le mie aspettative venivano sempre più soddisfatte.

Quando ho cominciato a lavorare qui, non riuscivo a credere ai miei occhi: dopo una settimana mi era stato proposto il tema della tesi, e senza la necessità di rincorrere nessun professore, anzi, col privilegio di godere della collaborazione della Dr. Nosari, caporeparto nonché esperta del campo.

Ora, che frequento il secondo anno di specialità, lavorando sempre con la Dr. Marbello presso l'ala subintensiva del reparto, interessandomi nel frattempo di sindromi mielodisplastiche, tutto mi sembra cambiato e io per primo. Eppure so che la strada fatta è nulla in confronto a quella ancora da fare, e se qualcuno dovesse fermarmi mentre percorro i quotidiani chilometri avanti e indietro per il reparto e mi chiedesse quali sono i miei sogni oggi, gli risponderei che i semi sono stati già gettati, staremo a vedere che cosa crescerà. ■



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