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

ematos

PERIODICO DI INFORMAZIONE E DIVULGAZIONE MEDICA DELL'ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

APRILE 2009 • numero 011 • anno V

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

dossier
il mieloma nel mirino

011

ora gli ospedali si scambiano le informazioni
l'ematologia viaggia sulla rete

AMS news
il concerto di Mario Biondi

A.M.S.
ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE
Per la promozione della ricerca e per il progresso
nel trattamento delle leucemie e delle altre malattie del sangue
ONLUS D.L. 04/12/97 n. 460/97 art. 10 comma 8
Iscritta al Registro Generale del Volontariato
n. 703/2806 - Sezione A - Sociale

ANCHE NELLA DICHIARAZIONE DEI REDDITI DELL'ANNO 2009

SOSTIENICI CON IL 5 X MILLE

Se hai un reddito imponibile, puoi aiutarci senza che ciò ti costi un euro.

Il 5 per mille è una parte delle imposte che devi comunque pagare. Oggi puoi decidere di donarlo all'

A.M.S. - ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE - ONLUS
Divisione di Ematologia - Ospedale Ca' Granda - Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano

che dal 1998 si occupa di migliorare le possibilità di guarigione e la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie del sangue e del sistema linfatico (leucemie, linfomi, mielosi, anemie, malattie emorragiche, malattie trombotiche).

Il 5 per mille funziona in modo simile all'8 per mille.

Basta mettere una firma nella sezione apposita, come sotto indicato, della dichiarazione dei redditi 2009
indicando il numero di codice fiscale dell'Associazione Malattie del Sangue

97225150156

Importante: se non metti la firma, la cifra verrà comunque prelevata dall'Agenzia delle Entrate, e sarà destinata ad altri usi.

TI CHIEDIAMO DI AIUTARCI DESTINANDOLA A NOI

SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

Sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale, delle associazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, c. 1, lett a), del D.Lgs. n. 460 del 1997 e delle fondazioni nazionali di carattere culturale

FIRMA X .....

Codice fiscale del beneficiario (eventuale) **97225150156**

Finanziamento agli enti della ricerca scientifica e della università

FIRMA .....

Codice fiscale del beneficiario (eventuale)

Finanziamento agli enti della ricerca sanitaria

FIRMA .....

Codice fiscale del beneficiario (eventuale)

C/o Divisione di Ematologia - Ospedale di Niguarda - Ca' Granda - Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 MILANO - Tel./Fax 02/64.25.891 - C.F. 97225150156
C/C POSTALE 42.49.72.06 - BANCA INTESA SAN PAOLO Filiale 2100 Mi - IBAN: IT 73 C 03069 09400 000048982157
BANCA POPOLARE DI MILANO Ag. 15 Mi - IBAN: IT 63 D 05584 01615 000000043254

n°011

sommario

A.M.S. onlus
Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 – Milano
Cod. Fiscale: 97225150156
telefono: 02.6444-2668
telefono e fax: 02.6425-891

Redazione Ematos
ematos@ams-onlus.org
Ufficio stampa
ufficiostampa@ams-onlus.org
Segreteria
segreteria@ams-onlus.org

www.ams-onlus.org

Direttore Responsabile:
Michele Nichelatti

Direttore Scientifico:
Enrica Morra

Redazione:
Silvia Cantoni
Francesco Baudo
Marco Montillo
Giuliana Muti
Sonia Ribera

Grafica e impaginazione:
Andrea Albanese

Foto:
istockphoto.com
Stampa:
Maingraf srl
Vicolo Ticino, 9 - 20091 Bresso (Mi)
www.maingraf.it
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

dossier mieloma

4 **il problema diagnostico in medicina generale**
Il Mieloma Multiplo è una condizione patologica caratterizzata dall'accumulo progressivo di plasmacellule monoclonali.
di Paolo Spriano

5 **conosciamo il mieloma**
Negli ultimi trent'anni è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di questa patologia e una riduzione dell'età mediana alla diagnosi
di Daniela Petrò

6 **il mieloma multiplo**
iter diagnostico-terapeutico
di Luciana Barbarano

6 **la storia del mieloma**
di Antonino Greco

terapie innovative 9
Tra gli anni 60 e 80 la sola terapia disponibile era quella con Melphalan e Prednisone.Tale terapia dà risposte complessive intorno al 60%, ma le risposte complete sono basse, intorno al 5%.
di Anna Maria Cafro

MGUS 10
(Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
di Paola Brasca

la terapia di supporto 11
La terapia di supporto nel paziente affetto da Mieloma Multiplo aiuta a prevenire e curare gli effetti collaterali della terapia e le complicanze della malattia. In tal modo si riesce ad alleviare l'impatto fisico ed emotivo del MM migliorando la qualità della vita delle persone coinvolte.
di Annalisa Citro

rubriche

2 **editoriale**
giochiamo a carte scoperte
di Paola D'Amico

AMS news 12
il destino dei tappi
Abbiamo visitato uno degli stabilimenti dove i tappi subiscono le trasformazioni industriali che li rendono idonei al riciclo.

3 **dedicato al paziente**
ora gli ospedali si scambiano informazioni
l'ematologia viaggia sulla rete
di Giuseppe Rossi

AMS news
13 **Mario Biondi sings Carlo Alberto Rossi**
AMS finanzierà un progetto avanzato di genetica, articolato in tre anni, che mira a migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza di tutti i pazienti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC).

ematos

di Paola D'Amico (*)

giochiamo a carte scoperte

C'è un ingrediente segreto nel cocktail che rende speciale l'Ematologia di Niguarda?

Qualcosa che non vedi, non puoi toccare né sentire, una sorta di 'clima' che non lascia mai il malato solo. Ne è convinto un paziente che, in una breve lettera indirizzata al primario, Enrica Morra, scrive: "Si percepisce molto bene, entrando al Talamona, che c'è un'atmosfera di accoglienza che io non ho mai riscontrato in altre situazioni analoghe. Ben sappiamo come un ricovero sia, sempre, un evento più o meno traumatico ed il fatto di trovare un ambiente favorevole minimizza certamente i disagi del paziente". Claudio M. precisa di essersi sentito "ben curato e seguito" e ringrazia tutti, anche per il semplice pieghevole che spiega come usare meglio la struttura, quasi fosse una seconda casa.

Condividere o più semplicemente giocare a carte scoperte è la parola d'ordine non scritta del Talamona: condivisione delle conoscenze sulla malattia, del percorso che insieme medico e paziente dovranno fare, delle sofferenze, delle gioie all'uscita del tunnel

Quel clima non è un ingrediente segreto. *Credo sia invece il risultato dell'eccellenza (la bravura del personale sommata all'utilizzo delle terapie più innovative) coniugata alla qualità dell'assistenza. Ma saper offrire il massimo al paziente e saperlo accogliere non basta a centrare l'obiettivo: ciò che lo fa veramente sentire al centro del mondo, e quindi accudito, è la conoscenza. Condividere o più semplicemente giocare a carte scoperte è la parola d'ordine non scritta del Talamona: condivisione delle conoscenze sulla malattia, del percorso che insieme medico e paziente dovranno fare, delle sofferenze, delle gioie all'uscita del tunnel.*

E in questa logica si inserisce anche il secondo dossier monotematico di Ematos, dedicato al mieloma. E l'attività di Ams e di tutti i suoi sostenitori.

(*) consigliere AMS

*L'informatizzazione è strategica per una "**rete di patologia**" quale la REL, la cui difficile "mission" è rappresentata dal tentativo di coniugare i bisogni del paziente, la sua qualità di vita, l'accessibilità e l'efficacia delle cure, con l'efficienza globale del sistema e il buon uso delle risorse disponibili, sia in termini di appropriatezza che di equità distributiva. Il coordinamento, sia dal punto di vista clinico che organizzativo, fra le strutture sanitarie della rete, è indispensabile per realizzare questa "mission", e può essere ottenuto unicamente attraverso un collegamento delle stesse con strumenti informatici dedicati.*

*Per questi motivi, nell'ambito del **Comitato direttivo della REL**, coordinato dalla Dott.ssa **Enrica Morra**, è stato individuato un gruppo di esperti costituito sia da informatici che da clinici, al quale è stato affidato il compito di realizzare uno strumento prototipale per la gestione informatica condivisa di pazienti ematologici da parte dei centri della REL. La base di partenza è stato il programma già in uso da anni presso la divisione di Ematologia di Bergamo, in grado di gestire, direttamente ed in tempo reale, i principali dati clinici dei pazienti, di recuperarli e analizzarli.*

Le caratteristiche fondamentali *dell'applicativo, sulle quali tutti i componenti del Gruppo di esperti si sono trovati concordi sono le seguenti:*

- *condivisione da parte dei diversi componenti della REL, ai quali è stato per questo periodicamente presentato lo stato di avanzamento dei lavori*
- ***raccolta di informazioni cliniche** secondo lo "stato dell'arte", cioè secondo i criteri classificativi, diagnostici e prognostici più scientificamente avanzati disponibili (per esempio, la classificazione adottata è stata l'ultima classificazione **WHO** del 2008);*
- ***disponibilità dei dati raccolti** per analisi cliniche, biologiche, statistiche, epidemiologiche, socioeconomiche; ciò ha significato raccogliere dati "**strutturati**", cioè secondo modalità e criteri prestabiliti, la cui definizione ha richiesto uno sforzo molto importante; si è infatti deciso di codificare il maggior numero di informazioni clinico-patologiche possibile, definendo tuttavia anche un "**minimum data set**", cioè un insieme di dati di cui considerare irrinunciabile la raccolta per potere essere "**REL-compatibili**"*

a cura di Giuseppe Rossi (*)

La Rete Ematologica Lombarda (REL), istituita con DGR nel febbraio del 2008, ha fra i suoi obiettivi principali il collegamento informatico fra i diversi nodi che costituiranno la rete stessa. E' del tutto evidente che tale obiettivo deve essere considerato strategico per ogni entità che si definisca "rete"

ora gli ospedali si scambiano le informazioni
l'ematologia viaggia sulla rete

- ***inserimento dei dati nell'applicativo*** *senza carichi di lavoro aggiuntivi rispetto alla normale attività quotidiana, evitando quindi assolutamente ogni eventuale doppio "data entry"; ciò ha significato rendere lo strumento compatibile o potenzialmente integrabile con i programmi e gli strumenti informatici già esistenti nelle varie Aziende*
- ***operatività nell'ambito*** *del Sistema Informativo Socio Sanitario della Regione Lombardia (**SISS**), in modo da rendere possibile che i referti prodotti vengano inseriti nel **Fascicolo Sanitario Elettronico** del paziente, a disposizione del medico curante, nel rispetto rigoroso delle regole della privacy*
- ***disponibilità per tutte le strutture*** *facenti parte della REL*

Questi tre ultimi punti sono stati realizzati *grazie alla collaborazione operativa con Lombardia Informatica, azienda che ha sviluppato tutti gli applicativi **SISS**. Lombardia Informatica infatti, partendo dal documento prodotto dal nostro gruppo di esperti (**CDA-2**), ha messo a punto un applicativo denominato **REL-ASP** in grado di produrre referti di dimissione dopo visite ambulatoriali o ricoveri in degenza e Day Hospital. Ha inoltre fornito, in via sperimentale, agli informatici di quattro della principali Aziende Ospedaliere lombarde, le chiavi "informatiche" necessarie per adattare l'applicativo ai sistemi già eventualmente presenti nelle Aziende stesse.*

L'applicativo REL-ASP, o gli applicativi aziendali *resi compatibili con le specifiche della REL, saranno dunque a disposizione di tutti gli ematologi della REL che, nel momento in cui valutano il paziente, potranno generare referti che saranno considerati validi sia per il SISS che per la REL, oltre che per le proprie Aziende, e che conterranno tutte le informazioni cliniche necessarie per una corretta gestione del paziente, per es. per compilare un "patient summary" utile in caso di migrazione del paziente fra centri diversi, oltre che per qualsiasi analisi dei dati per studi clinico-epidemiologici, soprattutto nell'ottica dell'outcome research.*

Allo stato attuale l'informatizzazione *riguarderà i pazienti affetti da linfoma. Si è infatti scelto di partire da questa patologia che, fra le diverse emopatie neoplastiche, è particolarmente frequente e presenta complessità diagnostiche, terapeutiche e di gestione tali da renderla un banco di prova impegnativo. Ciò renderà più facile l'estensione dell'informatizzazione a tutte le altre patologie ematologiche, che resta l'obiettivo a lungo termine della REL.*

(*) Direttore Divisione di Ematologia
Spedali Civili Brescia

il problema diagnostico
in medicina generale

*Il **Mieloma Multiplo** (MM) è una condizione patologica caratterizzata dall'accumulo progressivo di plasmacellule monoclonali. Il MM può essere preceduto da una **gammopatia monoclonale** di significato incerto (MGUS).*

di Paolo Spriano (*)

Il MM può produrre una quantità inusuale di proteina monoclonale (M) che può essere identificata come **proteina di Bence-Jones** se viene rilevata nelle urine o **picco-M** nel sangue. In alcuni casi è possibile che il MM non produca la proteina M, in questo caso si parla di forma *"non secernente"*.
I sintomi del MM variano da persona a persona, ma il più comune è rappresentato dall'**astenia** (debolezza), che può essere originata da un'**anemia**. Inoltre il progressivo accumulo di plasmacellule nel midollo osseo è la causa di un altro sintomo caratteristico, ma purtroppo poco specifico e molto comune, il **dolore osseo.** Gli effetti del MM sull'osso rendono la sua struttura fragile e sottile (osteoporosi), con possibilità di osservare ad una semplice radiografia (Rx) dello scheletro lesioni litiche, che rappresentano le aree di fragilità associate ad una concentrazione di plasmacellule e spesso sono la causa di fratture patologiche. Il notevole processo di rimodellamento a cui è sottoposto l'osso interessato dal MM può sostenere l'**iper-calcemia** determinante astenia, disappetenza, sonnolenza, stitichezza e sete.
La proteina M, quando è presente, si può depositare nel rene causando il suo danno funzionale.

Il medico di medicina generale (MMG), nel sospetto diagnostico di MM, può passare ad inquadrare il paziente con esami del sangue specifici e un esame Rx. Purtroppo l'aspecificità dei sintomi determina la frequente difficoltà di un corretto giudizio clinico che, in presenza della sola sintomatologia dolorosa ossea, rappresenta il principale fattore condizionante il ritardo diagnostico in questi pazienti.

Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto. Due raccomandazioni: non sottovalutare e mai perdere d'occhio

Il referto casuale di un picco monoclonale nell'elettroforesi delle proteine di un paziente rappresenta un evento che pone il MMG di fronte alla decisione di cosa fare e che peso attribuire al dato analitico. Il termine gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) indica la presenza di una proteina monoclonale (M) nel siero di soggetti senza evidenti manifestazioni di mieloma multiplo (MM), malattia di Waldenstrom o amiloidosi primaria. Questa condizione, caratterizzata da un picco M< 3.0 g/dl e da un infiltrato midollare di plasmacellule < 10%, è di riscontro frequente e occasionale, con prevalenza in soggetti asintomatici di età≥ 50 anni. Di fronte a questa condizione che si

manifesta nei più differenti contesti clinici è cruciale il monitoraggio nel tempo per riconoscere i casi che rimangono stabili da quelli che evolvono verso una gammopatia sintomatica in cui è necessario un trattamento chemioterapico.

Abbandonata la primitiva classificazione di *gammopatia monoclonale "benigna" ("idiopatica", "asintomatica" ,"criptogenetica")* il corpo di conoscenze sull' epidemiologia ed evoluzione della MGUS si è strutturato intorno ai lavori di Robert Kyle della Mayo Clinic che, in uno studio osservazionale iniziato negli anni '70, ha analizzato una serie di casi dimostrando come questa condizione non può essere considerata "*benigna*" per la capacità di evolvere, in una data percentuale di soggetti, verso una forma "*maligna*".

Attualmente questa serie storica ha esaurito le possibilità di fornire ulteriori informazioni e il gruppo coordinato da Robert Kyle ha avviato un nuovo studio epidemiologico, su tutti gli abitanti della Contea di Olmsted nel Minnesota. I risultati, pubblicati nel 2006 sul *New England Journal of Medicine*, si riferiscono a 21.463 soggetti sui 28.038 residenti con età ≥ 50 anni (76,6%) studiati per definire con maggior precisione la prevalenza della MGUS in questa popolazione. Il tasso di prevalenza è risultato più elevato negli uomini rispetto alle donne (4,0% vs 2,7%; p<0,001) e la prevalenza di MGUS era del 5,3% nelle persone di età ≥ 70 anni e del 7,5% per un'età ≥ 85 anni. La concentrazione di immunoglobulina monoclonale è risultata <1,0 g/dl nel 63,5% dei casi e ≥ 2,0 g/dl in solo il 4,5% delle 694 persone studiate.
Questo studio permette di formulare considerazioni definitive sui dati di prevalenza della MGUS, che sono elevati soprattutto negli anziani, aprendo nuove possibilità di indagine in una popolazione molto più ampia rispetto alla serie storica.
A lungo termine questo potrà permettere di individuare indici predittivi precoci di evolutività utili ai medici nel discriminare le forme più a rischio di evoluzione.
Attualmente, la MGUS ha come unica possibile strategia un attento e continuo follow up.
La dimensione temporale estremamente ampia e variabile (dai 5 ai 25 anni) in cui questa forma può evolvere verso il MM suggerisce di identificare il MMG come colui che per ruolo e competenza ha la migliore possibilità di effettuare un'osservazione vigile e prolungata dei pazienti con MGUS, così da poterli orientare opportunamente e con tempestività al collega ematologo.

(*) Referente nazionale area oncologica SNAMID

conosciamo il mieloma

di Daniela Petrò

Il mieloma multiplo è un tumore che origina nel midollo osseo, dove una cellula, un globulo bianco chiamato linfocita B, subisce un'alterazione genetica e acquisisce caratteristiche tumorali che verranno trasmesse a tutte le cellule che ne discenderanno, denominate plasmacellule.

Le plasmacellule sono il risultato della maturazione dei linfociti B che, assieme ai linfociti T, rappresentano le due principali tipologie cellulari coinvolte nella risposta immunitaria. Il ruolo delle plasmacellule è quello di produrre e liberare anticorpi specializzati, chiamati immunoglobuline, per combattere le infezioni. Quando i linfociti B alterati cominciano a proliferare in modo incontrollato, arrivano a superare il 10 per cento di tutti i linfociti e, sotto forma di plasmacellule, a produrre una quantità esagerata di immunoglobuline alterate note come componente monoclonale (Componente M), danno origine al tumore. La crescita anomala delle plasmacellule nel midollo può compromettere la produzione delle altre cellule del sangue (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) e dare origine ad un indebolimento delle difese immunitarie (con conseguenti infezioni ricorrenti), anemia (che si manifesta con stanchezza, pallore e tachicardia) o difetti nella coagulazione. Inoltre le plasmacellule alterate producono una sostanza che stimola gli osteoclasti, cellule responsabili della distruzione del tessuto osseo e, di conseguenza si può avere un'erosione del tessuto osseo con la formazione di lesioni multiple di dimensioni variabili. Ne conseguono dolori localizzati, soprattutto a livello del bacino, della colonna vertebrale, delle coste, degli arti, del cranio, dolori che di solito sono più intensi di notte o quando si eseguono movimenti e fratture ossee. Dall'erosione delle ossa deriva anche un aumento del calcio nel sangue e nelle urine, che sovraccarica i reni e può determinare,

Negli ultimi trent'anni è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di questa patologia e una riduzione dell'età mediana alla diagnosi

insieme alla deposizione delle immunoglobuline alterate a livello del rene, un'insufficienza renale.

Epidemiologia del Mieloma Multiplo

Il mieloma è un tumore che colpisce preferenzialmente i soggetti anziani, con un'età mediana alla diagnosi di 65 anni. L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età. Negli ultimi trent'anni è stato riscontrato un incremento dell'incidenza di questa patologia e una riduzione dell'età mediana alla diagnosi, ciò è riconducibile, almeno in parte, al miglioramento delle tecniche diagnostiche. È una patologia leggermente più diffusa negli uomini che nelle donne. La razza nera è più colpita della razza bianca (caucasica). Nell'Unione Europea l'incidenza del mieloma multiplo è di circa 5-6 casi per 100.000 persone-anno. In Italia in media vengono diagnosticati ogni anno 7,9 nuovi casi ogni 100.000 uomini e 7,4 nuovi casi ogni 100.000 donne.

Possibili cause del Mieloma Multiplo

Le cause del mieloma multiplo sono sostanzialmente sconosciute. L'incidenza comunque aumenta in maniera significativa nei soggetti esposti a radiazioni ionizzanti (radiologi, aree colpite da esplosioni nucleari), mentre molte ricerche hanno tentato di correlare l'uso di sostanze chimiche (asbesto, erbicidi, pesticidi, fertilizzanti, coloranti, sostanze presenti nelle lavorazioni dell'industria del petrolio come il benzene) alla malattia, ma con risultati meno significativi.

Sembra che fattori genetici (differenze razziali) e ripetute stimolazioni antigeniche (come avviene in processi infettivi, infiammatori cronici o autoimmuni, quali l'artrite reumatoide, le infezioni da HIV e HCV) possano rappresentare concause nell'insorgenza del mieloma multiplo.

il mieloma multiplo

iter diagnostico-terapeutico

di Luciana Barbarano

Il **Mieloma Multiplo (MM)** è una malattia dovuta alla proliferazione incontrollata di plasmacellule (cellule che si trovano nel midollo osseo) che, nella maggioranza dei casi, producono immunoglobuline (Ig) monoclonali, cioè strutturalmente identiche tra loro (chiamate "componente monoclonale", CM), rilevabili all'elettroforesi del siero e/o delle urine come picco monoclonale. Le immunoglobuline sono le sostanze che, nel sangue, ci difendono dalle infezioni, in collaborazione con altre sostanze e con i globuli bianchi.

COME PUÒ MANIFESTARSI ALL'ESORDIO IL MM ?

Frequentemente i pazienti con MM hanno una lunga storia di gammopatia monoclonale (presenza di picco monoclonale, in assenza sia di altre alterazioni di laboratorio che di sintomatologia sistemica), con successiva evoluzione a MM.

In un terzo dei casi la diagnosi è posta in seguito al riscontro casuale, in un paziente asintomatico, di un picco monoclonale all'elettroforesi delle sieroproteine. Nel 35% circa dei casi il primo sintomo della malattia è invece costituito da dolori ossei ingravescenti e/o fratture patologiche. Nel 20% dei casi il quadro d'esordio è legato all'anemia. Nel 10-15% dei casi la malattia si manifesta con insufficienza renale, ipercalcemia, infezioni recidivanti.

la storia del mieloma

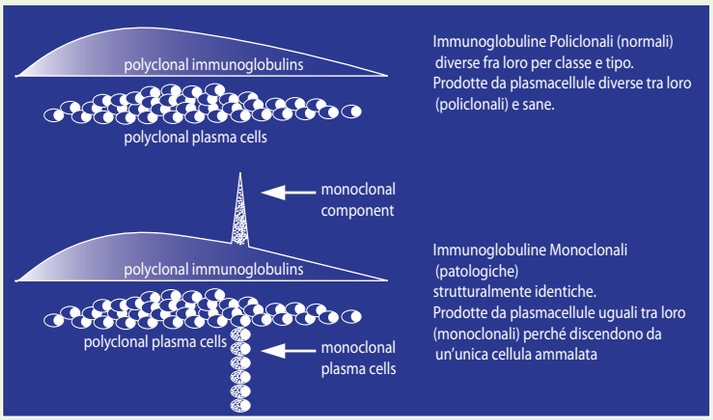
di Antonino Greco

"Era molto dimagrito, la sua faccia era pallida, il suo aspetto esprimeva sofferenza, benché, quando non sotto l'influenza del dolore, egli manteneva la sua abituale compostezza e la sua naturale allegria"

Così, nella Londra del 1845, il dottor **William Macintyre** descriveva **mr. McBean**, un rispettabile droghiere di 45 anni d'età, che accusava da mesi forti dolori ossei con progressiva comparsa di edemi. Fu questo uno dei primi casi di Mieloma Multiplo riportati in letteratura e inizialmente definito "**Mollities Osseum**".

Con grande sorpresa il dottor Macintyre notò che, riscaldando il campione di urina del paziente, compariva un precipitato proteico che ridiveniva nuovamente solubile alla temperatura di 75°C.

Quel campione fu inviato all'attenzione di un rinomato giovane patologo dell'epoca, il dottor **Henry Bence Jones** che, nel 1847, pubblicava un articolo sulla rivista "**The Lancet**" descrivendo con enfasi l'associazione tra quella malattia ancora poco conosciuta "Mollities Osseum" e la presenza di proteine anomale nelle urine, rivelatesi successivamente il primo marker neoplastico della storia , "**la proteinuria di Ben-**



LE VARIANTI CLINICHE DEL MM

Il MM può presentarsi come:

Plasmocitoma solitario: Una singola lesione litica ossea (con istologia positiva per tumore plasmacellulare) senza plasmacitosi midollare.

Nel 30% dei casi ci può essere una componente monoclonale (che spesso scompare dopo la terapia del plasmacitoma).

In genere colpisce soggetti più giovani.

Prognosi migliore.

Plasmocitoma extramidollare: Per lo più interessa il tessuto linfoide del rino-faringe e dei tessuti paranasali.

Raramente vengono diagnosticate grosse masse extramidollari.

Una piccola CM può essere presente in meno del 30% dei casi (in genere scompare dopo la terapia).

In genere colpisce soggetti più giovani.

Non danno d'organo, non lesioni litiche.

Molto sensibile alla radioterapia.

Forma sistemica (di gran lunga la più frequente), in cui sono presenti l'infiltrazione midollare da parte delle plasmacellule ammalate (sempre) e la componente monoclonale nel sangue (spesso)

Ci sono pazienti che non hanno il " picco monoclonale" nel sangue ma solo tante catene leggere (parti delle immunoglobuline) nelle urine (si parla di *mieloma micromolecolare*). I pazienti con *mieloma non secernente* sono quelli che non hanno picco monoclonale nel sangue né catene leggere nelle urine. La diversità di presentazione è determinata dalla presenza o meno della sintomatologia clinica e dall'aggressività del quadro clinico.

CRITERI DIAGNOSTICI

MGUS (gammopatia monoclonale)

Plasmacellule midollari < 10% +

Componente monoclonale circolante < 3 g/dL +

Manifestazioni cliniche* : assenti

Smoldering MM (mieloma asintomatico):

Plasmacellule midollari ≥ 10% e/o

Componente monoclonale circolante ≥ 3 g/dL

Manifestazioni cliniche* : assenti

Mieloma M. sintomatico:

Plasmacellule midollari ≥ 10% e/o

Componente monoclonale circolante ≥ 3 g/dL +

Manifestazioni cliniche* : presenti

**(per manifestazioni cliniche si intende uno o più dei seguenti sintomi : aumento dei livelli di calcio, insufficienza renale, anemia, interessamento dell'osso, infezioni ricorrenti, presenza di masse tumorali costituite da plasmacellule)*

IL DECORSO DEL MM

Nella maggior parte dei casi l'esordio è caratterizzato dalla presenza di una componente monoclonale asintomatica. Tale quadro può rimanere stabile per anni oppure progredire in una forma di MM sintomatico con la necessità di iniziare una terapia. La terapia può permettere di raggiungere una fase di stabilità della malattia (fase di plateau) che ha una durata variabile.

A tutt'oggi il MM è una patologia curabile, ma non guaribile.

L'andamento della malattia nei pazienti con Mieloma Multiplo (MM) è decisamente eterogeneo, con una sopravvivenza globale che può variare da alcuni mesi a oltre 10 anni.

L'ITER DIAGNOSTICO NEL MM

L' iter diagnostico comprende esami ed indagini che permettono di valutare la quantità e l'estensione della malattia

1) Esami di laboratorio

Elettroforesi sierica (ELF): identifica e quantifica le diverse proteine sieriche normali e patologiche sotto forma di "picchi" nel tracciato elettroforetico.

ce Jones".

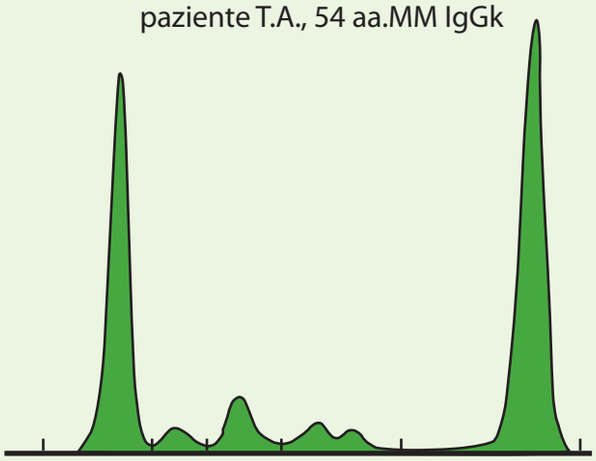
Il termine Mieloma Multiplo fu introdotto dal dottor **J. von Rustizky** nel 1873 ma si dovette aspettare fino al secolo successivo per la messa a punto di un trattamento specifico: correva infatti l'anno 1947 quando il **dottor Alwall** descrisse una riduzione degli indici di malattia in due pazienti trattati con Uretano.

Quindici anni più tardi si apriva l'era del **Melphalan**, farmaco tuttora molto usato in vari schemi terapeutici specifici per questa patologia.

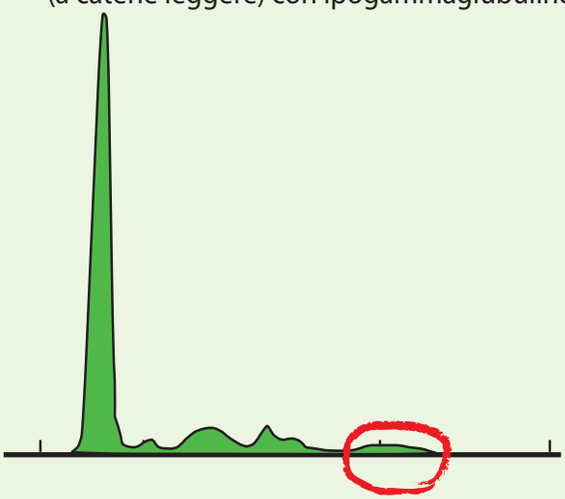
Nel corso degli ultimi anni la ricerca ha fatto enormi passi avanti, mettendo a disposizione di donne e uomini di tutte le età sofisticati mezzi diagnostici e strategie terapeutiche, che vanno dagli schemi polichemioterapici al trapianto di midollo, dalle terapie di supporto ai farmaci intelligenti: questi trattamenti hanno notevolmente modificato la storia naturale della malattia, incidendo positivamente sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo.

Il nostro centro, in collaborazione con altre strutture nazionali e internazionali, sta lavorando su progetti di ricerca e su protocolli terapeutici basati sulle nuove associazioni farmacologiche, con lo scopo di mettere la parola fine ad un capitolo aperto nel 19° secolo da un ignaro medico londinese.

paziente T.A., 54 aa.MM IgGk



paziente L.C. 56 aa.MM micromelocolare (a catene leggere) con ipogammaglubulinemia



Dosaggio delle immunoglobuline: permette di quantizzare sia le immunoglobuline patologiche che quelle normali.

Immunoelettroforesi sierica (immunofissazione o IEF sierica): identifica il tipo di componente monoclonale presente (IgG, IgA, IgM e/o κ , λ) nel siero.

Elettroforesi urinaria (ELF): identifica la presenza di componente monoclonale nelle urine.

Immunoelettroforesi urinaria (immunofissazione o IEF urinaria): identifica il tipo di componente monoclonale presente nelle urine.

Dosaggio delle catene leggere (κ e λ): indica la perdita da parte dei reni delle catene leggere patologiche.

Proteinuria delle 24 ore: dosaggio delle perdite renali di proteine (sia monoclonali che non).

Proteina C reattiva (PCR) e VES: indici di attività di malattia;

Beta2microglobulina (β2m): indice di massa neoplastica.

Latticodeidrogenasi (LDH): aumenta quando la malattia mielomatosa diventa aggressiva.

Può inoltre essere utile nel sospetto di CM (di solito IgM) secondaria a patologia linfoproliferativa.

Emocromo con formula: evidenzia la presenza di anemia, leucopenia, piastrinopenia (dovute all'infiltrato plasmacellulare del midollo).

Azotemia, creatinina, creatinina clearance: sono indici di funzionalità renale.

Fosfatasi alcalina e isoenzimi, calcio e fosforo: indici di rimaneggiamento osseo.

2) Valutazione delle plasmacellule midollari:

Agoaspirato midollare: permette di valutare la percentuale di plasmacellule midollari e la loro morfologia.

Citogenetica: studia alterazioni cromosomiche in cellule in metafase.

FISH: studia alterazioni cromosomiche in cellule in interfase.

Immunofenotipo: caratterizza alcuni marcatori caratteristici sulla superficie delle plasmacellule.

Biopsia ossea: permette di valutare il tipo di infiltrato plasmacellulare e la velocità di crescita delle cellule neoplastiche.

3) Ricerca e quantificazione delle lesioni ossee e di localizzazioni extramidollari :

Radiografia (Rx) standard dello scheletro (cranio, colonna vertebrale, coste, bacino, ossa dei quattro arti): è l'indagine tutt'ora cardine per la diagnosi di mieloma sintomatico e per poter definire la presenza di danno osseo nella stadiazione del mieloma. E' in grado di rilevare lesioni litiche e/o osteopenia in almeno il 50% dei pazienti all'esordio. Mostra le lesioni litiche solo quando si è perso il 50% dell'osso trabecolare. Non evidenzia l'osteopenia che interessa il 25% dei pazienti affetti da mieloma.

TAC: Permette di definire lesioni litiche piccole (non visibili con Rx). Evidenzia masse tumorali associate alle lesioni ossee. Studia meglio il grado di riparazione dell'osso durante la terapia.

E' utile nell'individuazione e nel monitoraggio dei plasmocitomi extramidollari o solitari dell'osso.

RMN: Evidenzia lesioni ossee non ancora visibili con Rx standard (positiva nel 30 – 50% dei casi di MM asintomatico).

PET: MGUS e smoldering mieloma sono in genere PET negativi.

Il mieloma attivo è PET positivo.

QUANDO È NECESSARIO INIZIARE UNA TERAPIA NEL MM?

Non tutti i pazienti con MM necessitano di terapia. Per i pazienti asintomatici, non è indicata alcuna terapia, ma solo un accurato monitoraggio nel tempo.

La progressione di malattia secondo puri parametri di laboratorio può non indicare la necessità di un trattamento o di un ritrattamento.

Un trattamento precoce può comportare rischi di tossicità evitabili, o, quantomeno rinviabili, dato che non abbiamo, al momento, a disposizione farmaci che guariscono il mieloma.

E' invece necessario iniziare una terapia nei pazienti con MM sintomatico, cioè con danno d'organo indicato dalla presenza di almeno uno di questi criteri :

C = calcemia > 10,5 mg/dl

R = insufficienza renale (creatinina > 2 mg/dl)

A = anemia (emoglobina < 10 g/dl)

B = danno osseo (bone, in inglese)

Quali sono le finalità della terapia nel MM ?

Controllare la malattia, migliorare la qualità di vita del paziente, prolungare la sopravvivenza

LE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Nel MM ci sono numerose opzioni terapeutiche differenti, soprattutto in fase di induzione, per i pazienti al di sotto dei 65 anni e per quelli più anziani. Per i pazienti più giovani (< 65 anni) la

terapia di prima scelta prevede una chemioterapia ad alte dosi seguita dal trapianto autologo di cellule staminali. Nel caso sia presente un donatore familiare compatibile ed età < 55 anni può essere valutata l'opportunità di un trapianto allogenico. Per i pazienti più anziani (> 65 anni) si predilige una chemioterapia meno aggressiva, combinata con i nuovi farmaci.

Chemioterapia convenzionale per pazienti > 65 anni .

MPT (Melphalan + Prednisone + Talidomide) : Talidomide è attualmente utilizzabile in Italia in associazione a Melphalan e Prednisone in induzione per i pazienti non elegibili per la terapia ad alte dosi + autotrapianto. E' una terapia da assumere per via orale.

MP (Melphalan + Prednisone): Utilizza l'associazione di due farmaci: il Melphalan e il Prednisone. Ha lo scopo di ottenere una risposta con la minima tossicità possibile.

Si assumono per via orale per 7 giorni ogni 5-6 settimane per 6-8 cicli. Nella maggior parte dei casi sono farmaci ben tollerati.

VMP (Velcade +Melphalan + Prednisone): Bortezomib (Velcade) verrà registrato in Italia nel 2009 per la terapia di induzione in associazione a MP per i pazienti non elegibili per la terapia ad alte dosi + autotrapianto.

Chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali

Prevede 3 fasi di terapia:

Fase di induzione: è la terapia iniziale che ha lo scopo di ridurre la quantità di cellule patologiche (detto "debulking"). Solitamente si adotta il ciclo chemioterapico chiamato "VAD": Vincristina-Adriamicina-Desametasone. E' un ciclo che viene ripetuto ogni 28 giorni per 3 volte.

Fase di mobilizzazione: è la terapia successiva alla terapia di induzione ed ha lo scopo di ridurre ulteriormente la quantità di cellule patologiche e di permettere la raccolta delle cellule staminali. Lo schema utilizzato prevede il ciclo "DCEP": Desametasone-Ciclofosfamide-Etoposide-Cisplatino. E' un ciclo che viene ripetuto due volte a distanza di 1 mese.

Autotrapianto di cellule staminali: prevede una chemioterapia ad alte dosi con Melphalan (200mg/mq) con successiva infusione delle cellule staminali del paziente, precedentemente raccolte.

Trapianto allogenico da donatore consanguineo

è l'unica terapia capace di offrire una capacità di cura nel MM, ma è una procedura non largamente utilizzata soprattutto per la ridotta percentuale di pazienti candidabili (per età, copatologie, disponibilità di un donatore familiare compatibile).

terapie innovative

di Anna Maria Cafro

Negli ultimi dieci anni sono stati fatti notevoli progressi nella terapia dei pazienti affetti da mieloma multiplo. Tra gli anni 60 e 80 la sola terapia disponibile era quella con Melphalan e Prednisone.Tale terapia dà risposte complessive intorno al 60%, ma le risposte complete sono basse, intorno al 5%.

Sono state introdotte, successivamente, terapie più complesse come il desametasone e la chemioterapia di combinazione fino al trapianto di cellule staminali periferiche autologhe. Quest'ultimo trattamento ha permesso di avere un considerevole aumento delle risposte complessive (fino all'80%) e di risposte complete (40%), con incremento della sopravvivenza e basso rischio durante il trapianto.

I limiti maggiori di tale terapia sono legati a diversi fattori: è possibile fino ai 65 – 70 anni e non eradica completamente la malattia con una grossa percentuale ricadute.

Nell'ultimo decennio c'è stata una forte spinta nella ricerca di nuove terapie per il mieloma multiplo.

Dal 2000 sono entrati in sperimentazione e sono stati poi registrati: Talidomide, Bortezomib (Velcade) e Lenalidomide (Revlimid) .

TALIDOMIDE

Alla fine degli anni '50 Talidomide fu introdotta in Europa, in Canada ed in Australia come sedativo–ipnotico e per alleviare le nausee del I trimestre di gravidanza. E' stata poi ritirata dal commercio quando si dimostrò che aveva proprietà teratogene (fu la causa dei diversi casi di focomelia dei bambini esposti durante il periodo prenatale). Studi successivi, negli anni '90, mostrarono che Talidomide possiede un **effetto antiangiogenico** (cioè impedisce che si formino nuovi vasi sanguigni intorno al tessuto che è in crescita). Tale proprietà è stata usata per impedire al tumore di crescere. In particolare nel mieloma multiplo si è osservato un blocco della proliferazione di plasmacellule.

Talidomide possiede **proprietà antiinfiammatorie** ed è in grado di attivare la "**morte programmata" (apoptosi)** delle plasmacellule.

Somministrazione e dose. Talidomide è fornita commercialmente come farmaco da assumere per via orale. La dose varia da 100 a 200 mg (nella maggior parte dei casi 100 mg), a seconda della tollerabilità da parte del paziente. In contemporanea viene somministrata anche terapia con cortisonici per aumentarne l'efficacia. Le risposte al trattamento si vedono in genere entro i primi tre mesi dall'inizio della terapia.

A chi viene prescritta? Fino ad un anno fa circa Talidomide era considerata la terapia di seconda linea, cioè si poteva prescrivere ai pazienti che erano ricaduti dopo il trapianto autologo oppure ai pazienti che non rispondevano alle terapie convenzionali. Diversi studi eseguiti fin dagli inizi del 2000 hanno dimostrato l'efficacia di tale farmaco anche in pazienti mai trattati prima.

Attualmente in Italia Talidomide è prescrivibile ai pazienti con età superiore a 65 anni, in prima linea di terapia oppure ai pazienti con età inferiore a 65 anni non candidabili alla chemioterapia ad alte dosi e all'autotrapianto di midollo. Viene associata a melphalan e a prednisone. Sono in corso studi che prevedono l'associazione di Talidomide con altri farmaci (ad esempio la Doxorubicina liposomiale e la Ciclofosfamide) per aumentarne l'efficacia.

Quali sono gli effetti collaterali? Sonnolenza (si consiglia di assumerla alla sera prima di coricarsi), **stipsi** (in genere occorre avere

un regime alimentare ricco di fibre ed eventualmente assumere un blando lassativo)**, rash cutaneo, riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca** (è utile controllarli a casa almeno tre volte alla settimana), **neuropatia periferica**, che si manifesta con la sensazione di formicolii alle estremità delle mani e dei piedi e in alcuni casi perdita della sensibilità e difficoltà a camminare. Aumenta, inoltre il rischio di **eventi trombotici venosi** da prevenire, nei primi mesi di terapia con l'uso della di eparina a basso peso molecolare sotto cute e poi con basse dosi di aspirina.

Non dimentichiamoci che è **teratogena**, è importante che solo il paziente maneggi questo farmaco, che non va assolutamente somministrato a donne potenzialmente fertili (se indispensabile va attuato un attento programma anticoncezionale). In Italia c'è un programma di controllo che ha lo scopo di vigilare sul rischio di malformazioni fetali.

Un farmaco che ha dato così tanti problemi in passato , ora rappresenta un utile alleato per la cura di pazienti affetti da Mieloma.

BORTEZOMIB (VELCADE)

Fa parte di quella categoria di farmaci chiamati inibitori del proteosoma (una piccola molecola che si trova nel nucleo della plasmacellula responsabile della produzione di proteine che regolano la crescita delle cellule). In Europa e negli Stati Uniti è stato approvato per la cura dei pazienti affetti da mieloma multiplo che abbiano ricevuto almeno una linea di terapia e che siano in progressione o in recidiva e in prima linea di trattamento, in associazione con Melphalan e Prednisone, nei pazienti non eligibili a trapianto.

Agisce sulle plasmacellule direttamente e, agendo sul microambiente (ambiente circostante le plasmacellule), inibendo la loro crescita e la loro sopravvivenza L' azione di Bortezomib è rapida, infatti , nei primi due cicli di trattamento si può già osservare una riduzione del picco monoclonale.

Di solito viene utilizzato in associazione al Desametasone. Gli studi eseguiti negli ultimi anni hanno evidenziato che nei pazienti refrattari o recidivati dopo precedenti terapie c'è una risposta almeno del 35% con un aumento della sopravvivenza e della risposta complessiva. E' un farmaco molto importante anche perché può essere usato senza particolari problemi nei pazienti con danno renale (anche in terapia dialitica).

Dosaggio e via di somministrazione Viene somministrato endovena, per cui occorre che il paziente venga ricoverato in regime di Day-Hospital, si effettuano quattro somministrazioni in due settimane e poi è prevista una settimana di riposo. Di solito di eseguono da sei a nove cicli totali.

Quali sono gli effetti collaterali?

Astenia, disturbi del tubo gastroenterico (soprattutto stipsi), ipotensione e **neuropatia periferica,** che si manifesta in circa il 36% dei pazienti con un'iniziale alterazione della sensibilità alle estremità fino al dolore, anche severo. Per questo motivo i pazienti in trattamento con Velcade vengono monitorati dal neurologo.

L'effetto collaterale ematologico più importante è invece la **piastrinopenia** (nel 35% pazienti) , che è reversibile, cioè i valori delle piastrine tornano normali durante la settimana di riposo.

Velcade, attualmente, è oggetto di numerosi studi per valutare la possibilità di utilizzarlo in pazienti eligibili per il trapianto di midollo, da solo o in associazione con altri farmaci.

Tali studi hanno evidenziato che circa il 94% dei pazienti risponde e che non viene compromessa la possibilità di raccolta delle cellule staminali periferiche e quindi di eseguire successivamente il trapianto autologo.

LENALIDOMIDE (REVLIMID)

E' un farmaco che appartiene alla classe degli immunomodulatori. Deriva dalla Talidomide, ma rispetto a questa presenta minore tossicità e maggiore potenza terapeutica. Ha differenti meccanismi di azione: induce la morte delle plasmacellule, inibisce l'adesione cellulare allo stroma del midollo osseo, inibisce la produzione di citochine necessarie alla crescita e ala proliferazione delle plasmacellule ed ha attività antiangiogenetica. In ultimo stimola il sistema immunitario ad un'azione anti mieloma.

A chi viene dato? In Italia e in Europa viene prescritto ai pazienti refrattari o recidivati. E'stato valutato in diversi studi e si è osservato che la risposta complessiva era intorno al 37% ed aumentava fino al 41% se veniva associato al Desametasone.

Somministrazione e Dose. Revlimid viene somministrato per via orale in forma di compresse al dosaggio di 25 mg al giorno (ma può essere ridotto a 15 e 10 mg a seconda della funzione renale, della tollerabilità e degli effetti collaterali) e si associa a desametasone. Un ciclo di terapia dura 21 giorni poi c'è una settimana di pausa.

Quali sono gli effetti collaterali?

Gli effetti collaterali ematologici comprendono: **riduzione dei valori dei neutrofil**i (neutropenia), la piastrinopenia e l'anemia si possono verificare, ma sono meno frequenti.

Tra gli avventi avversi non ematologici: **reazioni allergiche, stanchezza, crampi muscolari, diarrea e rash cutanei**. Nel 12% dei pazienti, inoltre, è possibile avere complicanze trombotiche di tipo venoso (trombosi venose degli arti inferiori e embolie polmonari) ed è necessario eseguire una profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare o aspirinetta.

La **sonnolenza** e la **neuropatia** sono eventi molto rari.

Anche questo farmaco è **teratogeno**, non va somministrato a donne in gravidanza. Esiste un programma di sorveglianza gestito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che tende a prevenire i pericoli di eventuali errori di somministrazioni. Anche per Revlimid sono in corso diversi studi clinici per valutare la sua l'efficacia nei pazienti giovani e nei pazienti mai trattati prima e candidabili al trapianto autologo. Revlimd, infatti, non preclude la possibilità di raccolta di cellule staminali periferiche.

MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

di Paola Brasca

La MGUS è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza, isolata e del tutto asintomatica di una "componente monoclonale" (CM) rilevata all'elettroforesi sierica e/o urinaria.

Il termine CM indica la presenza di immunoglobuline monoclonali, cioè strutturalmente identiche tra loro, prodotte da plasmacellule monoclonali (cellule del midollo osseo derivanti da un'unica cellula madre patologica).

La presenza di una CM può tuttavia essere associata a numerose condizioni cliniche ematologiche e non.

Le cause: rimangono ancora oggi sconosciute.

Diagnosi : è fondamentale valutare: emocromo, funzionalità renale ed epatica, calcemia, studio delle proteine sieriche ed urinarie, PCR, VES, Beta-2-microglobulina, LDH,

Quadro clinico : il paziente con MGUS è del tutto asintomatico e l'unica alterazione è di laboratorio.

Prevalenza : Il riscontro di MGUS presenta un progressivo incremento con l'età e risulta pari al 3% in pazienti con età compresa tra 50 e 70 anni.

La percentuale di trasformazione in patologie ematologiche è pari all' 1% per anno.

Gli esami da monitorare nel tempo sono identici a quelli eseguiti per la diagnosi vanno aggiunti la valutazione midollare e le indagini radiologiche che vengono eseguite solo in presenza di segni e/o sintomi di trasformazione (aumento della componente monoclonale , comparsa di anemia , aumento della calcemia , aumento dei valori di creatinina o comparsa di dolori ossei)

La presenza di MGUS non richiede alcun trattamento ma solo periodici esami per valutare una possibile evoluzione.

la terapia di supporto

di Annalisa Citro

La terapia di supporto nel paziente affetto da Mieloma Multiplo aiuta a prevenire e curare gli effetti collaterali della terapia e le complicanze della malattia. In tal modo si riesce ad alleviare l'impatto fisico ed emotivo del MM migliorando la qualità della vita delle persone coinvolte.

Il MM è una patologia molto complessa che colpisce oltre il sangue diversi organi vitali fra cui il rene e le ossa dello scheletro. E' necessaria una equipe costituita da personale qualificato che comprende oltre l'ematologo e l'infermiere professionale anche altri specialisti: ortopedici, nefrologi, neurochirurghi, fisioterapisti, odontoiatri, terapisti del dolore, psicologi.

In questo articolo vengono spiegati i principali problemi che dobbiamo affrontare, come pazienti e come medici, e le relative soluzioni.

Anemia e Infezioni

Le cellule del sangue sono prodotte nel midollo osseo e possono essere diminuite durante il decorso della malattia e della sua terapia. I globuli bianchi sono il nostro "esercito" che combatte contro le infezioni; i globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti dando energia al nostro corpo; le piastrine consentono l'aggregazione del sangue in caso di ferite.

L'*anemia* è la riduzione del numero dei globuli rossi e della concentrazione di emoglobina. Provoca nel paziente facile affaticabilità, stanchezza e pallore cutaneo. È causata dal mieloma stesso ma può essere anche conseguenza della chemioterapia. In caso di anemia grave possono essere necessarie trasfusioni di globuli rossi, attualmente molto sicure. Se invece l'anemia è di grado moderato è disponibile l'Eritropoietina, un nuovo farmaco che stimola la produzione dei globuli rossi, restituendo benessere al paziente.

Analogamente anche le piastrine possono essere ridotte (*piastrinopenia*). In caso di livelli molto bassi o in presenza di emorragie (sangue dal naso o dalle gengive) è possibile supportare il paziente con una trasfusione piastrinica.

Il sistema immunitario del paziente con MM risulta indebolito sia dalla malattia stessa che dalle terapie somministrate. Ecco i principali provvedimenti a nostra disposizione:

- il paziente deve evitare di esporsi al rischio di contrarre infezioni non frequentando luoghi chiusi molto affollati e persone con infezioni. È sempre utile portare la mascherina nei periodi più a rischio;
- un' adeguata terapia antibiotica per bocca o per via endovenosa, se necessario, risolve l'infezione. L'antibiotico può anche essere somministrato per profilassi, cioè per proteggere l'organismo dai batteri in modo preventivo. I farmaci che utilizziamo più frequentemente sono la levofloxacina e il trimetoprim-sulfametoxazolo. L'aciclovir è un antivirale che protegge l'organismo dalle riattivazioni di herpes simplex e zoster;
- la chemioterapia provoca la riduzione dei globuli bianchi, in particolare dei granulociti neutrofili (*neutropenia*). Un'arma a nostra disposizione è il fattore di crescita granulocitario (G-CSF) che stimola la produzione dei granulociti neutrofili che difendono l'organismo dalle infezioni batteriche;
- i pazienti che vanno incontro a frequenti infezioni possono trarre beneficio dall'infusione di gamma globuline.

Insufficienza renale

Circa un quinto dei pazienti affetti da MM ha una ridotta funzionalità renale. Il danno renale può essere provocato dal deposito della paraproteina prodotta dalle plasmacellule.

Altre cause sono l'ipercalcemia (aumento del calcio nel sangue a livelli pericolosi), la disidratazione, l'assunzione di alcuni farmaci nefrotossici, l'amiloidosi.

Il nefrologo e alcune regole di comportamento aiutano a curare questo organo così importante:

- bere almeno 2-3 litri di acqua al giorno ed evitare di assumere come antidolorifici gli antinfiammatori non steroidei (che danneggiano il rene);
- l'adeguata terapia dell'ipercalcemia, la correzione della disidratazione e degli squilibri elettrolitici, l'alcalinizzazione delle urine con il bicarbonato e il trattamento del MM aiutano il rene a recuperare la propria funzionalità;
- la *plasmaferesi* è una procedura che permette di rimuovere dal sangue l'eccesso di proteine prodotte dalle plasmacellule. Diminuisce la viscosità del sangue facilitando la funzionalità renale e cardiaca e togliendo sintomi quali formicolii, mal di testa, epistassi;
- in caso di insufficienza renale grave è necessaria la *dialisi*, un "rene artificiale" che pulisce il sangue dalle scorie.

Malattia ossea e dolore

Il MM è una malattia che colpisce anche le ossa provocando lesioni osteolitiche che indeboliscono il nostro scheletro o formando attorno alla colonna vertebrale manicotti che provocano la compressione dei fasci nervosi. Tali danni causano forti dolori, fratture, crolli vertebrali, che limitano le normali attività quotidiane.

Sono molti gli specialisti coinvolti nella terapia di supporto e i relativi provvedimenti terapeutici:

- il *terapista del dolore* aiuta il paziente a trovare la terapia antidolorifica più adeguata e meglio tollerata, restituendo benessere e migliorando la qualità della vita;
- i *bifosfonati* (acido pamidronico o zoledronico): farmaci che migliorano la deposizione di calcio nelle ossa evitando la formazione di fratture e il dolore e riducendo l'ipercalcemia. Uno degli effetti collaterali di questi farmaci è l'osteonecrosi della mandibola (data dalla mancata guarigione di lesioni alle gengive con successiva infezione ed esposizione di piccole parti dell'osso). Questa complicanza può essere evitata grazie all'aiuto dell'odontoiatra. L'ortopantomografia e la visita dentistica identificano i possibili fattori di rischio e ne permettono la cura prima di iniziare la terapia con questo farmaco. Durante il trattamento è necessaria una adeguata igiene orale e proseguire il follow-up odontoiatrico. In caso di insorgenza dell'osteonecrosi il chirurgo maxillo-facciale ripara il danno mediante un intervento chirurgico;
- la *radioterapia* localizzata alle sedi di malattia ossea ed extramidollare è efficace sia nel controllo della malattia che del dolore;
- l'ortopedico e il neurochirurgo, specialisti nelle patologie della colonna vertebrale possono prescrivere al paziente un busto o un collare per ridurre il dolore e sostenere il rachide. La *vertebroplastica percutanea* è una procedura che consiste nell'iniezione di cemento nel corpo vertebrale colpito dalla malattia e andato incontro a collasso, riducendo il dolore. La *cifoplastica* con palloncino comporta invece l'inserimento di un palloncino nella vertebra ripristinandone l'altezza prima di iniettare il cemento. Nel caso di compressione del midollo spinale che provoca formicolio o debolezza agli arti si rende necessario un intervento chirurgico di decompressione che "libera" i fasci nervosi;
- il fisiatra e i fisioterapisti insegnano al paziente appropriati esercizi con lo scopo di ridurre la perdita di calcio dalle ossa, rafforzare la muscolatura e diminuire il dolore. L'attività fisica dolce migliora il benessere del paziente e accelera la ripresa delle normali attività quotidiane.

Supporto psicologico

I pazienti possono avere bisogno di supporto psicologico durante il decorso del mieloma.

L'ematologo e gli specialisti della terapia di supporto sono coinvolti con la loro professionalità e disponibilità a dare rassicurazioni circa la malattia, la terapia e le relative complicanze. Quando necessario lo psicologo e lo psichiatra intervengono con colloqui e con farmaci per affrontare la malattia e i cambiamenti nella quotidianità che ne derivano al fine di migliorare la qualità della vita del malato e della sua famiglia.

il destino dei tappi

Abbiamo visitato uno degli stabilimenti dove i tappi subiscono le trasformazioni industriali che li rendono idonei al riciclo. Ci aiuta il Signor Giovanni, uno dei responsabili della produzione.

di Michele Nichelatti

I tappi – ci spiega – vengono trattati in più fasi: appena arrivati (foto 1), vengono immessi in una macchina trituratrice, da cui, dopo un processo di filtraggio che elimina gli oggetti indesiderati (tra cui pezzi di legno, tappi di metallo e di sughero e persino monetine!), escono sminuzzati in pezzi molto piccoli (foto 2) e pronti per le lavorazioni successive.

Il processo successivo consiste nel caricare i tappi così sbriciolati in appositi sili, da dove vengono poi veicolati nella macchina trafilatrice (foto 3), che, guidata da un controllo di processo computerizzato (foto 4), amalgama i pezzi di plastica e li trasforma in una pasta omogenea che viene portata alla temperatura di 220 °C e poi estrusa passando per dei filtri che danno al prodotto le dimensioni desiderate.

FOTO 2

I nostri ex-tappi sono diventati ormai irriconoscibili, e dopo il raffreddamento in acqua assumono l'aspetto di perline grigie translucide, del diametro di circa 5 mm, che dopo essere sottoposte ad essicazione vengono messe in apposite tramogge (foto 5), e quindi escono dalla filiera produttiva (foto 6), pronte per essere messe in sacchi e caricate su pallet, per venire quindi spedite alle industrie che si occuperanno di trasformare le perline grigie in nuovi materiali.

FOTO 1

Ma cosa diventeranno le perline grigie? Anche in questo caso, la risposta del signor Giovanni è immediata: principalmente cassette per la frutta, bancali per trasporto e materiali plastici per l'edilizia (tra cui le famose reti di plastica arancioni che vediamo in tutti i cantieri). Ma le perline ottenute dai tappi, aggiunge, potrebbero servire anche ad altri scopi, ad esempio per produrre i sacchetti neri per l'immondizia.

Ma perché riciclare proprio i tappi, chiediamo, e non – ad esempio – le bottiglie di plastica? Questione di scelte industriali, ci dice: nel mio stabilimento ci siamo specializzati nel riciclare polietilene, polipropilene, e politene ad alta densità, che sono proprio le materie plastiche che compongono i tappi, e che hanno proprietà tali da poterli rendere – volendo – riciclabili molte volte. Ma si riesce a riconoscere un tappo in polietilene da uno in polipropilene? Per riconoscerli al tatto o a vista, servono anni di esperienza, anche se, di regola, i tappi dei detersivi liquidi e degli ammorbi-

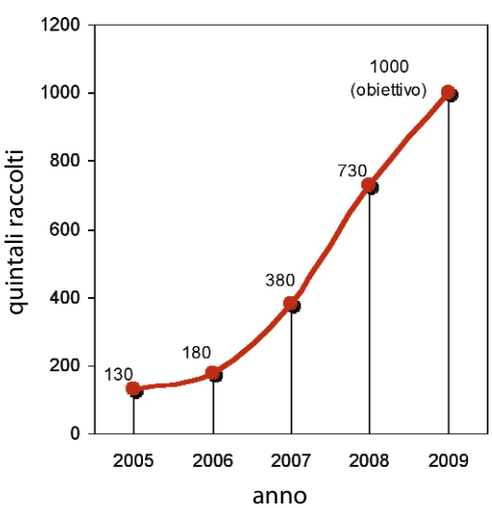


FOTO 3

FOTO 4

FOTO 5

FOTO 6

denti sono sempre fatti con politene ad alta densità.

Ed ora diamo la parola a Giuliano Angeletti, l'efficientissimo promotore ed organizzatore di questo sistema di raccolta: quanti tappi sono stati raccolti finora per l'AMS? Tanti, ci risponde: anzi, dato che per fare un kg di peso ne servono circa 600, possiamo calcolare di avere messo assieme ben 42 milioni di tappi in 4 anni. Abbiamo iniziato nel 2005, raccogliendone 130 quintali, e nel 2006 i quintali erano già diventati 180. Ma poi, nel 2007 abbiamo raccolto 380 quintali, e nel 2008 ben 730, per cui i quantitativi sono raddoppiati di anno in anno, e la crescita è diventata tumultuosa (si veda anche il grafico). E per il 2009, l'obiettivo è arrivare a 1.000 quintali: è un traguardo molto ambizioso, lo ammetto, ma sicuramente alla nostra portata. E qui devo aggiungere – continua Angeletti – che i risultati che abbiamo ottenuto sono dovuti agli sforzi congiunti delle tante persone che mi stanno dando una mano a livello pratico ed organizzativo. Proprio per questo, vorrei ringraziare ciascuno di loro, partendo da Franco Cagnola, Bruno Crivellari e Sergio Vignali di Cinisello, Rita Borghi di Barlassina, Silvia Cantoni di Milano, Moreno Fiumicelli di Paderno Dugnano, Giorgio Furlani di Monza, Gianfranco Viti di Como, Eliana Guasconi di Fombio, Romana Pagani di Canegrate, Paola Ferrario di Busto Arsizio, Mario Nonini di Sorico, Stefania Galli di Canzo, per finire con Dario Marzullo, di Aquilonia, in provincia di Avellino, che ci sta dando un grosso aiuto nella Campania.

Mario Biondi sings Carlo Alberto Rossi

AMS finanzierà un progetto avanzato di genetica, articolato in tre anni, che mira a migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza di tutti i pazienti con Leucemia Linfatica Cronica (LLC).

Grazie all'uso di sofisticate strumentazioni, che mirano ad individuare dell'espressione dei geni, si è in grado di disegnare, nel singolo paziente, una sorta di identikit della malattia. Ciò permetterà di adottare le terapie più appropriate ed efficaci, anche per i pazienti a prognosi più severa.

Il Gran Galà Musicale "Mario Biondi sings Carlo Alberto Rossi", in cartellone il prossimo 25 maggio al Teatro degli Arcimboldi di Milano, sosterrà una raccolta fondi per il nostro progetto sulla LLC.

Carlo Alberto Rossi ha il merito di "avere messo in smoking la canzone italiana". Le sue canzoni sono state tradotte e portate in scena oltre oceano da Tom Jones, Bing Crosby, Sara Vaughan e ancora da artisti come Ray Charles e Eartah Kitt. Senza contare gli interpreti di casa nostra, come Mina, Dalida, Ornella Vanoni, Renzo Arbore e Milva. Chi non ricoda " Le mille bolle blu", "Nun è peccato", "E se domani" o "Se tu non fossi qui"...

Mario Biondi è l'artefice del ritorno nelle classifiche italiane della musica jazz e soul, la sua voce è potente e raffinata, il suo timbro vocale molto vicino a quello di Barry White e Lou Rawls riuscendo a dar vita ad un soul caldo e appassionato, influenzato da notevoli coloriture jazz. Sul palco la "**Duke Orchestra**" e gli "**Hight Five Quintet**" diretti dal Maestro Peppe Vessicchio.

Preventita biglietti: Punti vendita TicketOne oppure **www.ticketone.it** sia per l'acquisto online sia per conoscere il punto vendita più vicino a te.

Marco Brusati

festa di Natale 13 dicembre 2008

Il giorno 13 Dicembre del 2008, presso l'Istituto "Villa Luce" di Affori si è tenuta una MEGA festa natalizia per raccogliere fondi a favore dell'Associazione Malattie del Sangue, organizzata da suor Teresa Gospar, sostenitrice dell'AMS, insieme a Piera, infermiera del Centro Trapianti di Midollo.

Hanno partecipato oltre 160 persone, che hanno contribuito attivamente, fornendo oggetti che hanno consentito di effettuare una "tombolata natalizia" e pagando un biglietto d'ingresso. Il tutto senza spese: il ricavato è andato per intero all'AMS, in quanto lo straordinario catering è stato realizzato e offerto da suor Gospar.

Durante la serata sono stati messi all'asta anche oggetti di valore, offerti da imprese, istituzioni e società calcistiche del milanese, che hanno consentito di raggiungere una cifre considerevole: oltre 9000 Euro. Ad intrattenere i partecipanti alla cena con tombola, la musica de "Gli Accordini", da anni nostri sostenitori, e da una esplosiva Wilma De Angelis che si è esibita con un medley dei suoi successi. Infine, dolce della serata, oltre che al classico panettone, l'esibizione di alcuni atleti della scuola di ballo "Il Fontanile" di Cologno Monzese con giri di valzer e sincopati jive.

Grazie a suor Gospar e alle sue 'girls' per la bellissima occasione di incontro e di aiuto alla nostra associazione.

Marco Brusati

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 su c/c Banca Popolare di Milano BPM - Ag. 15
  IBAN: **IT 63 D 05584 01615 000000043254** da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- bonifico bancario sul c/c Banca Intesa San Paolo
  IBAN: **IT 73 C 03069 09400 000048982157** 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 Banca Popolare di Milano BPM - Ag. 15 - IBAN: IT 63 D 05584 01615 000000043254

❑ versamento sul c/c Banca Intesa San Paolo - IBAN: IT 73 C 03069 09400 000048982157

❑ 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 questa autorizzazione.

Banca _____ Indirizzo _____ Agenzia n° _____

IBAN _____

Data _____ Firma _____

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

❑ Presto il consenso ❑ Nego il consenso

Data _____ Firma _____

ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

c/o Divisione Ematologia Ospedale di Niguarda - Ca'Granda - Piazza Ospedale Maggiore 3 - 20162 - Milano - tel. 02/6444-4025 - tel. e fax: 02/6425891