

Corso di Clinica Medica 2005-06
Caso # 4: Paziente A.V., anni 42, maschio

Principali disturbi riferiti al ricovero

- *Febbre*
- *Astenia*
- *Tosse secca*
- *Sudorazione*
- *Artro-mialgie diffuse*
- *Tumefazione in regione mammaria-ascellare sinistra*

WWW.SUNHOPE.IT

1

Principali dati anamnestici

- Anamnesi familiare: Padre deceduto per infarto del miocardio; fratello affetto da ipertensione arteriosa.
- Anamnesi fisiologica: Fumatore (20 sigarette/die); buon mangiatore.
- Anamnesi patologica remota: Dall'età di circa 22 anni, comparsa di manifestazioni ipercheratosiche diffuse, interpretate come psoriasi e trattate con varie terapie (anche con ciclosporina A). Dall'età di 35 anni, riscontro di ipertensione lieve, non trattata farmacologicamente ma solo con dieta iposodica.

WWW.SUNHOPE.IT

2

Anamnesi patologica prossima

- Da circa 4 anni, comparsa di tumefazione in sede ascellare sinistra del diametro di circa 1,5 cm. Un'agobiopsia effettuata pochi mesi dopo la comparsa della tumefazione ha dimostrato la presenza di piccoli linfociti raccolti in nidi, con presenza di elementi reticolari (diagnosi: sospetta linfadenite reattiva).

WWW.SUNHOPE.IT

3

La tumefazione, non trattata, è aumentata progressivamente; in un successivo controllo clinico, per la sua consistenza parenchimatosa viene interpretata come fibrolipoma.

Nell'ultimo anno si è sviluppata una febbre serotina (37,5-38,5°C), associata a sudorazioni prevalentemente notturne, con tosse secca, artro-mialgie diffuse e astenia. Il medico curante ha prescritto, senza apprezzabili risultati, cicli di terapia antibiotica non meglio precisata, ipotizzando la presenza di una patologia bronco-polmonare.

WWW.SUNHOPE.IT

4

Per il persistere della febbre, con sudorazione, tosse secca, artromialgie diffuse, astenia e per l'aumento di volume della tumefazione in sede mammaria e ascellare sinistra, il paziente si ricovera presso la Divisione di Medicina Interna e Immunoallergologia.

WWW.SUNHOPE.IT

5

Esami di laboratorio al ricovero

Esame	Risultato	Valori normali
Glicemia	88,7 mg/dl	65-110
Azotemia	30,2 mg/dl	15-45
Creatininemia	1,2 mg/dl	0,7-1,3
Uricemia	6,8 mg/dl	2,4-5,7
Sodiemia	137 mmol/L	137-145
Potassiemia	4,7 mmol/L	3,6-5,0
Cloremia	103 mmol/L	98-110

WWW.SUNHOPE.IT

Esame	Risultato	Valori normali
Colesterolemia	223 mg/dl	110-200
Trigliceridemia	177 mg/dl	35-160
AST	26 U/L	5-40
ALT	52 U/L	7-56
ALKP	58 U/L	8-78
γGT	69 U/L	38-126
LDH	690 U/L	313-618
VES	40 mm 1° hr	10-14
PCR	44 mcg/ml	< 5
Fibrinogenemia	473 mg/dl	200-400
Sideremia	51 pg/dl	58-158
Transferrinemia	206 mg/dl	200-400
Ferritina	976 ng/ml	10-300

Esame	Risultato	Valori normali
RBC	4,8 x 10 ⁶ /μl	4,2-5,4 x 10 ⁶ /μl
HGB	13,2 g/dl	13-17
HCT	41,4 %	13-17 %
MCV	84,9 fl	82-97 fl
MCH	27 pg	27-33 pg
MCHC	31,8	32-36
PLT	300 x 10 ³ /μl	140-300 x 10 ³ /μl
WBC	10,77 x 10 ³ /μl	3,6-9,6 x 10 ³ /μl
NEUTR	72,8 %	42-75 %
LINF	16,0 %	20-51 %
MONO	7,8 %	1-10 %
EOS	1,7 %	0-1 %
BASO	0,7 %	0-1 %

Elettroforesi delle sieroproteine = lieve ipogammaglobulinemia

Dosaggio delle Ig e del complemento

IgG = 655 mg/dl (v.n. 598-1450)

IgA = 177 mg/dl (v.n. 79-377)

IgM = 19 mg/dl (v.n. 40-308)

C3 = 162 mg/dl (v.n. 64-130)

C4 = 62 mg/dl (v.n. 10-40)

LINFOCITOGRAMMA

Fenotipo	Subset linfocitario	Risultato	Valori normali
CD3+	Linfociti T	81 %	68-82
CD4+	T helper/inducer	56 %	35-55
CD8+	T citotossici	22 %	20-36
CD19+	Linfociti B	11 %	5-15
CD3- CD16+ CD56+	Linfociti NK	N.D.	5-15
CD3+ HLA-DR+	Linfociti T attivati	40 %	< 5

Altri esami

- Markers epatitici = negativi
- Anticorpi anti-HIV = negativi
- Beta-2-microglobulina = 5,9 mg/dl (V.N. 0,1-2)
- Tests di Coombs (diretto e indiretto) = negativi
- Test di ipersensibilità ritardata alla tubercolina = negativo

Problema n. 1: PSORIASI

- E' una malattia cutanea relativamente frequente (0,3 – 6% in differenti popolazioni), ad eziologia ignota e decorso cronico con fasi di miglioramento e di recidive; colpisce equamente i due sessi, prevalentemente fra la seconda e la quarta decade di vita.
- E' caratterizzata da chiazze eritemato-desquamative a limiti netti. L'eritema è di colore rosso acceso; la desquamazione è abbondante, pluristratificata, di colorito bianco argenteo (micaceo), ricopre la lesione eritematosa e si sfalda facilmente.

- Sedi più colpite sono il cuoio capelluto, la superficie estensoria degli arti, in particolare i gomiti e le ginocchia, la regione lombo-sacrale.

- In alcuni casi la psoriasi predilige le aree flessorie, il palmo delle mani e la pianta dei piedi, le pliche ascellari e inguinali, il solco intergluteo (*psoriasi invertita*) e può essere pruriginosa.

WWW.SUNHOPE.IT

13

- Importante variante clinica è la *psoriasi artropatica (o artrite psoriasica)*, associazione di psoriasi e di un'artropatia infiammatoria sieronegativa, a decorso cronico.

- Nella variante di *artropatia periferica* correla significativamente con gli antigeni HLA-B38 e B39, in quella *spondilitica* con il B27 e nella forma *erosiva* con l'antigene HLA-DR4.

WWW.SUNHOPE.IT

14

- Istologicamente la psoriasi si caratterizza per una flogosi dermica circoscritta, con aumento delle mitosi delle cellule epiteliali e conseguente iperplasia epidermica, acantosi e ipercheratosi.

WWW.SUNHOPE.IT

15

- Nei casi in cui la psoriasi si sviluppa in forma atipica per sedi ed entità delle manifestazioni o si rivela refrattaria alla terapia, è necessario sospettare la possibilità che il quadro cutaneo sia in relazione ad un linfoma cutaneo a cellule T (LCCT).

- I LCCT possono spesso mimare la psoriasi, presentandosi sotto forma di una dermatite con intensa componente desquamativa; essa tende a regredire fino a scomparire con l'esposizione ai raggi solari.

WWW.SUNHOPE.IT

16

Fattori scatenanti nella PSORIASI

- Traumi meccanici, ferite, stress psico-emotivi
- Farmaci (*litio, beta-bloccanti, indometacina, salicilati, composti iodati, antimalarici, cortisonici*)
- Traumi chimici irritanti o allergizzanti
- Infezioni virali (compresa l'infezione da HIV)
- Eccesso di radiazioni attiniche
- Fattori endocrini (*modificazioni ormonali in pubertà o in menopausa*)
- Dermatite seborroica (nell'infanzia)
- Alcool

WWW.SUNHOPE.IT

17

Problema n. 2: Febbre persistente di origine sconosciuta

Fisiopatologia della febbre

Numerosi agenti patogeni producono molecole che fungono da pirogeni esogeni e stimolano il release di pirogeni endogeni da parte delle cellule mononucleate (macrofagi e linfociti T). I pirogeni endogeni agiscono sui nuclei termoregolatori ipotalamici che determinano l'insorgenza della febbre mediante mediatori quali la prostaglandina E2 e il fattore induttore di corticotropina.

WWW.SUNHOPE.IT

18

Problema n. 2: Febbre persistente di origine sconosciuta

Cause di febbre di origine sconosciuta

(A) Infezioni

- Ascessi (epatici, sottoepatici, della cistifellea, subfrenico, splenico, periappendicolare, perirenale, pelvico o in altre sedi)
- Granulomatosi (tubercolosi extrapolmonare o miliare, micobatteriosi atipiche, infezioni fungine)
- Intravascolari (endocarditi da catetere, meningococcemia, gonococcemia, Listerie, Brucelle, febbre ricorrente)
- Virali, da rickettsie e clamidie (mononucleosi infettiva, citomegalovirus, HIV, Virus epatitici, febbre Q, psittacosi)
- Parassitarie (amebiasi extraintestinale, malaria, toxoplasmosi)

WWW.SUNHOPE.IT

19

Cause di febbre di origine sconosciuta

(B) Malattie infiammatorie non-infettive

- Malattie del connettivo e vascoliti (febbre reumatica, LES, artrite reumatoide – m. di Still-, vascoliti – tutte)
- Granulomatosi (sarcoidosi, epatite granulomatosa, morbo di Crohn)
- Danni tissutali (embolia polmonare, anemia falciforme, anemia emolitica)

WWW.SUNHOPE.IT

20

Cause di febbre di origine sconosciuta

(C) Neoplasie

- Leucemie/Linfomi (linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin, leucemie acute, sindromi mielodisplastiche)
- Carcinomi (rene, pancreas, fegato, tratto gastrointestinale, polmone, soprattutto quando metastatizzati)
- Mixomi atriali
- Tumori del sistema nervoso centrale

WWW.SUNHOPE.IT

21

Cause di febbre di origine sconosciuta

(D) Febbre da farmaci

- Sulfamidici, penicilline, tiouracile, barbiturici, chinidina, lassativi (soprattutto la fenoltaleina)

(E) Malattie fittizie

- Iniezioni di sostanze tossiche, manipolazione o scambio di termometri

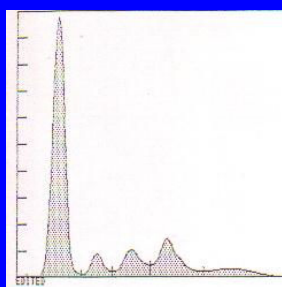
(F) Altre cause

- Febbre familiare mediterranea, malattia di Fabry, neutropenia ciclica

WWW.SUNHOPE.IT

22

Elettroforesi delle sieroproteine Quadro di ipogammaglobulinemia



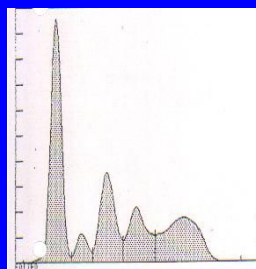
Proteine totali 5,06 g/dL

Frazione	%	g/dL
Albumina	62,87	3,18
Alfa 1	5,82	0,29
Alfa 2	10,07	0,51
Beta	15,08	0,76
Gamma	6,15	0,31

WWW.SUNHOPE.IT

23

Elettroforesi delle sieroproteine Quadro di iper-alfa 1,2 globulinemia



Proteine totali 8,66 g/dL

Frazione	%	g/dL
Albumina	38,92	3,37
Alfa 1	4,77	0,41
Alfa 2	19,57	0,51
Beta	14,42	1,25
Gamma	22,31	1,93

WWW.SUNHOPE.IT

24

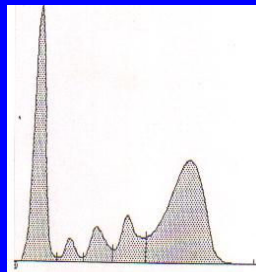
Proteine plasmatiche della risposta infiammatoria acuta

- Proteina C Reattiva
- Amiloide A sierica
- Alfa-1-glicoproteina
- Ceruloplasmina
- Alfa-2-macroglobulina
- Componenti del complemento (C1-C4, fattore B, C9, C11)
- Alfa-1-antitripsina
- Alfa-1-chimotripsina
- Fibrinogeno
- Protrombina
- Fattore VIII
- Plasminogeno
- Aptoglobina
- Ferritina
- Lipoproteine

WWW.SUNHOPE.IT

25

Elettroforesi delle sieroproteine Quadro di iper-gammaglobulinemia



Proteine totali 8,74 g/dL

Frazione	%	g/dL
Albumina	34,95	3,05
Alfa 1	3,16	0,28
Alfa 2	6,66	0,58
Beta	10,15	0,89
Gamma	45,08	3,94

WWW.SUNHOPE.IT

26

Problema n. 3

TUMEFAZIONE IN SEDE MAMMARIA E ASCELLARE SINISTRA

WWW.SUNHOPE.IT

27

PRINCIPALI CAUSE DI LINFADENOPATIA

- INFEZIONI
 - Batteriche (es. tutti i batteri piogeni, sifilide, tularemia)
 - Micobatteriche (es. tubercolosi, lebbra)
 - Fungine (es. istoplasmosi, coccidioomicosi)
 - Da Clamidio (es. linfogranuloma venereo)
 - Parassitarie (es. toxoplasmosi, tripanosomiasi, filariosi)
 - Virali (es. virus di Epstein-Barr, citomegalovirus, rosolia, virus erpetici, HIV)

WWW.SUNHOPE.IT

28

Cause infettive di Linfadenomegalia

- Batteriche (Antracosi, brucellosi, difterite, lebbra, infezioni da micobatteri atipici, listeriosi, tubercolosi, tularemia)
- Micotiche (Blastomicosi, coccidioomicosi, istoplasmosi, dermatofitosi, sporotricosi)
- da Spirochete (Leptosirosi, sifilide)
- Virali (Adenovirus, citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, herpes simplex, HIV, epatite virale, rosolia, morbillo, tracoma, linfogranuloma venereo)
- da Rickettsie (febbre Q, febbre maculosa delle Montagne Rocciose)
- Protozoarie (amebiasi, malaria, toxoplasmosi)
- Sconosciute (febbre da graffio di gatto, malattia di Kawasaki)

WWW.SUNHOPE.IT

29

ALTRE CAUSE DI LINFADENOPATIA

- Malattie benigne del sistema immunitario
 - Artrite reumatoide, LES, Malattia da siero, Reazioni a farmaci (es. fenitoina), Malattia di Castleman, Sindrome di Kawasaki, Anemia Emolitica Autoimmune
- Malattie maligne del sistema immunitario
 - Leucemie linfoidi o mieloidi (acute e croniche),
 - Linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin, Linfomi a cellule T
 - Macroglobulinemia di Waldenstrom
 - Istiocitosi maligna

WWW.SUNHOPE.IT

30

Altre cause di linfadenopatia

- Neoplasie solide
 - Carcinoma della mammella, del polmone, neoplasie della testa e del collo, neoplasie gastrointestinali, tumori a cellule germinali, sarcoma di Kaposi
- Malattie da accumulo (tesaurismosi)
 - Es. Malattia di Gaucher, Malattia di Niemann-Pick
- Patologie varie
 - Es. Sarcoidosi, Amiloidosi, Linfadenite dermatopatica
 - Endocrinopatie (Tiroidite, Iperitiroidismo, Insufficienza surrenalica)

WWW.SUNHOPE.IT

31

Elementi di valutazione clinica nelle linfadenopatie

- Età del paziente
- Sintomi sistemici associati
- Storia di infezioni, traumi, farmaci, viaggi, precedenti neoplasie, etc.
- Localizzazione/i (*cervicale, sovraclaveare, epitrocleare, ascellare, intratoracica -peri-ilare vs. mediastinica-, intra-addominale -retroperitoneale vs. mesenterica, iliaca, inguinale, femorale*)
 - Adenopatia localizzata vs. disseminata
- Adenopatia dolente / segni di infiammazione
- Dimensioni e consistenza dei linfonodi

WWW.SUNHOPE.IT

32

Approccio clinico al paziente con linfadenopatia

1. Il paziente è affetto da una malattia nota? *Trattare la malattia e controllare la regressione.*
2. Vi è una malattia plausibile, quale la mononucleosi infettiva? *Trattare e controllare la guarigione.*
3. Le linfoghiandole sono molto voluminose e/o fisse e fanno sospettare una neoplasia? *Effettuare la biopsia.*
4. Il paziente è molto preoccupato perché teme che si tratti di una neoplasia? *Effettuare la biopsia.*
5. Se non si rientra nei casi precedenti, controllare un emocromo completo; se questo è normale, controllare il paziente per 2-6 settimane. *Se la linfadenopatia non regredisce o c'è aumento di volume, effettuare la biopsia.*

WWW.SUNHOPE.IT

33

Metodi di valutazione dei linfonodi

ESAME FISICO

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Diagnostica per immagini, linfangiografia, ecocardiografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, scintigrafia con gallio, tomografia ad emissione di positroni

PRELIEVO DI CAMPIONE TESSUTALE (BIOPSIA ESCISSORIALE) ED ESAME ISTOLOGICO

WWW.SUNHOPE.IT

34

Esame radiografico del torace

Slargamento dell'ombra mediastinica a sinistra per tenue opacità paramediana che sembra estendersi in alto fino alla regione sottoclaveare omolaterale.

Bilaterale accentuazione-disordine del disegno polmonare senza evidenza di chiare immagini da riferire a lesioni parenchimali infiltrative a focolaio in atto.

Apprezzabile inzettatura pleuro-pericardica a destra. Opportuno approfondimento diagnostico.

Regolare il profilo diaframmatico con seni costofrenici liberi. Rapporto cardiovascolare conservato.

WWW.SUNHOPE.IT

35

Ecografia dell'addome

- Fegato aumentato di dimensioni, a margini arrotondati, ad ecostruttura diffusamente disomogenea di tipo steatosico.
- Non dilatate le vie biliari intra ed extraepatiche. Colecisti dismorfica, alitiasica.
- Vena porta di calibro lievemente aumentato (circa 13,5 mm) a decorso conservato.
- Nulla la pancreas esplorabile.
- Milza megalica (circa 16 mm), ad aspetto globoso.
- Reni in sede, nei limiti per dimensioni ed ecostruttura.

WWW.SUNHOPE.IT

36

TAC del torace con MDC

- Presenza di multiple formazioni linfonodali del diametro massimo di circa 3 cm. A livello mediastinico.
- A livello ascellare sinistro si apprezzano grossolane tumefazioni linfonodali, la più grande delle quali misura cm. 6, che presentano ipodensità contestuali specie dopo contrastografia venosa, da riferire a fenomeni colliquativi; tali linfonodi, in parte confluenti fra loro, si spingono fino alla parete toracica laterale e in basso arrivano fino ad un piano passante poco al di sopra dell'angolo scapolare inferiore ove si associa una tumefazione dei tessuti molli circostanti.

WWW.SUNHOPE.IT

37

- Piccoli linfonodi del diametro massimo di 1,5 cm. Si apprezzano a livello ascellare destro.
- Presenza di stria similfibrotica in territorio polmonare destro; omolateralmente a livello dello sfondato cardiorenico, si segnala una formazione nodulare solida (diametro massimo 3 cm.) di possibile natura linfonodale.
- Nelle scansioni di transizione toraco-addominale si evidenziano a livello epatico aree di ipodensità relativa, rotondeggianti e a margini abbastanza definiti di non univoca interpretazione.
- Altra area, di ipodensità simile, si apprezza a livello lienale

WWW.SUNHOPE.IT

38

TAC addome-pelvi con MDC

- Fegato ingrandito, diffusamente steatosico, con presenza nel suo contesto di multiple formazioni di ridotta attenuazione tessutale, che presentano enhancement disomogeneo dopo MDC e.v.; la maggiore di esse (circa 7 cm. di diametro) si rileva al IV segmento.
- Milza ingrandita, densitometricamente inhomogenea per la presenza di aree ipodense intraparenchimali.

WWW.SUNHOPE.IT

39

- Surreni e pancreas regolari. Reni in sede a buona funzionalità escretoria, senza segni di stasi urinaria. Vescica distesa a pareti regolari e a contenuto omogeneo. Nulla a carico di prostata e vescicole seminali.
- Presenza di tumefazioni linfonodali in sede lombo-aortica pararenale, a livello dell'anello inguinale esterno di destra e all'angolo cardiorenico di destra.
- Persistono immutate le tumefazioni ascellari a sinistra, già segnalate nel precedente esame

WWW.SUNHOPE.IT

40

Scintigrafia total-body con Ga67

- Al controllo con Ga-67 si documentano multiple aree di intenso accumulo del tracciante in sede ascellare e supraclavicolare sinistra, ascellare destra, mediastinica, in campo mediopolmonare sinistro e alcune vertebre dorsali, all'articolazione sacro-iliaca sinistra, al fegato, alla milza.
- **Conclusioni:** Il quadro scintigrafico depone per lesioni focali a diffusione sovra e sottodiaframmatica

WWW.SUNHOPE.IT

41

Diagnosi istocitopatologiche

- Cute braccio destro: *Dermatite psoriasiforme ricoperta da scaglie paracheratosiche con occasionali raccolte di neutrofili tipo ascessi di Munro e perdita parziale dello strato granuloso nelle sedi dell'esocitosi leucocitaria a partire dall'apice delle papille dermiche allungate.*
Conclusioni: *Quadro morfologico compatibile con una psoriasi "varietà guttata"*

WWW.SUNHOPE.IT

42

Esame istologico di linfonodo da cavo ascellare sinistro

- L'esame istologico rivela: a) sovvertimento totale dell'architettura linfoghiandola; b) iperplasia delle venule ad endotelio alto; c) compartimentalizzazione dello stroma fibroso d) popolazione cellulare prevalentemente costituita da cellule ad ampio citoplasma chiaro, spesso vacuolizzato, talora contenente detriti nucleari; e) i nuclei di tali cellule appaiono talora dotati di nucleoli e di uno spiccato pleomorfismo; f) rare cellule giganti plurinucleate; g) occasionalmente figure mitotiche atipiche.

(cont.)

WWW.SUNHOPE.IT

43

Esame istologico (cont.)

- Con il metodo PAS si apprezza in maniera più evidente la compartimentalizzazione fibrillare dello stroma e la presenza di PAS positività nel citoplasma.
- L'analisi immunoistochimica ha evidenziato: PAN B = neg.; CD45RO = +++; HCHL1 = +++; CD68 = +++; Lisozima = +++; S100 = ++
- *Conclusioni: I dati morfologici e immunoistochimici orientano la diagnosi verso un vero linfoma istiocitico ("true histiocytic lymphoma")*

WWW.SUNHOPE.IT

44

Fattori prognostici nei linfomi non-Hodgkin

- CATATTERISTICHE TUMORALI
 - MASSA TUMORALE – ESTENSIONE DELLA MALATTIA
 - *Stadiazione sec. Ann Arbor*
 - *Malattia "bulky"*
 - *Numero delle sedi coinvolte*
 - *Sedi particolari (midollo osseo – SNC)*
 - *Livelli di LLDH*
 - *Sintomi sistemici*

WWW.SUNHOPE.IT

45

Fattori prognostici nei linfomi

- CATATTERISTICHE TUMORALI
 - ATTIVITA' PROLIFERATIVA
 - *Istologia (presenza di grandi cellule – cellule di Burkitt)*
 - *Attività mitotica*
 - *Reattività Ki-67*
 - *Indice di marcatura o citometria a flusso (fase S + G₂M)*
 - PROGRESSIONE TUMORALE
 - *Resistenza o lenta risposta ai farmaci*
 - *Acquisizione di anomalie cariotipiche*
 - *Capacità di infiltrazione e di metastatizzazione*

WWW.SUNHOPE.IT

46

Fattori prognostici nei Linfomi

- CARATTERISTICHE DELL'OSPITE
 - Età
 - Performance status
 - Co-morbidità
 - Infezione da HIV o HTLV-1
- CARATTERISTICHE DELLA TERAPIA
 - Dosaggio farmacologico e intensità della dose
 - Combinazione di farmaci mielosoppressori
 - Chemioterapia a cicli alternati
 - Rapporto efficacia/sicurezza

WWW.SUNHOPE.IT

47

Stadiazione dei linfomi

- **Stadio I**
 - Interessamento di un'unica stazione linfonodale
- **Stadio II**
 - Interessamento di due o più stazioni linfonodali da un solo lato del diaframma (II); possibile interessamento di una sede extranodale contigua (II_E)
- **Stadio III**
 - Interessamento di più stazioni linfonodali da entrambi i lati del diaframma (III); possibile interessamento splenico (III_S)
- **Stadio IV**
 - Interessamento di sedi entranodali con o senza interessamento linfonodale

WWW.SUNHOPE.IT

48

Localizzazioni extranodali

- **Principali sedi extranodali** (poco frequenti nei linfomi non-Hodgkin, molto rare nei linfomi di Hodgkin)
 - Sistema nervoso centrale
 - Tessuto faringeo
 - Ghiandole salivari
 - Timo
 - Midollo osseo
 - Polmoni
 - Cute
 - Milza
 - Tratto gastrointestinale
- Sedi poco frequenti di interessamento

WWW.SUNHOPE.IT

49

Terapia citostatica e sua tossicità

Terapia praticata

Farmaco	Dosaggio	Tempi di somministrazione
Adriamicina	50 mg/m ² e.v.	Primo giorno della 1°, 3°, 7°, 9°, 11° settimana
Ciclofosfamide	350 mg/m ² e.v.	Primo giorno della 1°, 5°, 9° settimana
Vincristina	1,2 mg/m ² e.v.	Primo giorno della 2°, 4°, 6°, 8°, 10°, 12° settimana
Bleomicina	10 U/m ² e.v.	Primo giorno della 2°, 4°, 6°, 8°, 10°, 12° settimana
Etoposide	50 mg/m ² e.v.	Primo giorno della 3°, 7°, 11° settimana
Etoposide	100 mg/m ² p.o.	Secondo e terzo giorno della 3°, 7°, 11° settimana
Prednisone	45 mg/m ² p.o.	Tutti i giorni per una settimana e successivamente a gg. alterni

WWW.SUNHOPE.IT

50

Profilassi delle complicanze infettive

- Cotrimossazolo + trimetoprim (1cpr bid p.o., per 14 gg.)
- Ketoconazolo (200 mg/die p.o., per 1 settimana e successivamente a gg. Alterni)

WWW.SUNHOPE.IT

51

Possibili effetti tossici della terapia praticata

ADRIAMICINA (agente antibiotico)

- **Tossicità acuta** (nausea, vomito, diarrea; colore rosso delle urine in assenza di ematuria; grave danno tissutale locale e necrosi in caso di stravasato extravasale del farmaco; rialzo termico; alterazioni transitorie ECG, aritmie ventricolari, reazione anafilattoide)
- **Tossicità tardiva** (**depressione midollare, cardiotoxicità** se la dose cumulativa supera i 550 mg/m², alopecia, anoressia, congiuntivite, pigmentazione acrale, eritrodissiestesia acrale, iperuricemia)

WWW.SUNHOPE.IT

52

Possibili effetti tossici della terapia praticata

CICLOFOSFAMIDE (agente alchilante)

- **Tossicità acuta** (nausea, vomito; ipersensibilità di tipo I anafilattoide; bruciore al volto e sapore metallico dopo somministrazione e.v.; annebbiamento della vista)
- **Tossicità tardiva** (**depressione midollare**; alopecia; cistite emorragica, sterilità anche temporanea; infiltrati polmonari e fibrosi; iposodiemia; aumentato rischio di leucemia; carcinoma vescicale; inappropriata secrezione di ADH; tossicità cardiaca per peri-miocardite)

WWW.SUNHOPE.IT

53

Possibili effetti tossici della terapia praticata

VINCRISTINA (farmaco di derivazione vegetale)

- **Tossicità acuta** (danno tissutale in caso di stravasato extravasale del farmaco durante la somministrazione)
- **Tossicità tardiva** (**neuropatia periferica, sensoriale e motoria**; alopecia; depressione midollare; lieve stipsi; ileo paralitico; dolore mandibolare; inappropriata secrezione di ADH; atrofia ottica)

WWW.SUNHOPE.IT

54

Possibili effetti tossici della terapia praticata

BLEOMICINA (agente antibiotico)

- Tossicità acuta (nausea e vomito; febbre; anafilassi e altre reazioni allergiche; flebite in sede di iniezione)
- Tossicità tardiva (polmonite e fibrosi polmonare); rash cutanei e iperpigmentazione; stomatite; alopecia; fenomeno di Raynaud; granulomi; cistite emorragica)

WWW.SUNHOPE.IT

55

Possibili effetti tossici della terapia praticata

ETOPOSIDE (farmaco di derivazione vegetale)

- Tossicità acuta (nausea e vomito; diarrea; febbre; ipotensione; reazioni da ipersensibilità; flebite in sede di infusione)
- Tossicità tardiva (depressione midollare, rash cutanei; alopecia; neuropatia periferica; mucosite e danno epatico ad alte dosi; aumentato rischio di leucemia)

WWW.SUNHOPE.IT

56

Complicanze cliniche in corso di terapia

- Il paziente, ricoveratosi per praticare la terapia prevista per la 5^a settimana del protocollo VACOP-B, riferisce di aver presentato nei giorni precedenti dolori crampiformi diffusi all'addome, per i quali ha fatto uso di farmaci antispastici.
- Riferisce stitichezza negli ultimi due giorni prima del ricovero, con emissione di gas intestinali.
- Al ricovero l'addome è trattabile; non si apprezzano masse intestinali, né significative modificazioni della preesistente epato-splenomegalia. Riduzione dei borborigmi intestinali. (cont.)

WWW.SUNHOPE.IT

57

Complicanze in terapia (cont.)

- L'esame emocromocitometrico mette in evidenza leucopenia ($1,7 \times 10^3/\mu\text{l}$) con normalità della serie rossa e del numero di piastrine.
- Un controllo ecografico dell'addome mette in evidenza un "fegato notevolmente aumentato di volume, ad ecostruttura diffusamente disomogenea, iperecogena come da steatosi, con presenza a livello del IV segmento di una formazione di natura ipo-anecogena del diametro massimo di cm. 7,4. Vie biliari intra- ed extraepatiche non dilatate. Milza aumentata di volume (diametro long. di cm. 14,4), ad ecostruttura disomogenea per presenza di aree ipoecogene a margini irregolari. (cont.)

WWW.SUNHOPE.IT

58

Insorgenza delle complicanze ...

- Il giorno seguente il paziente appare in condizioni generali peggiorate, con vomito biliare a digiuno, alvo chiuso alle feci, ma non ai gas.
- *L'ECG dimostra tachicardia sinusale, con onda P aumentata di voltaggio come da sovraccarico atriale. P.A. 100/70 mmHg.*
- Si inizia la terapia citostatica prevista, con premedicazione anti-emetica (Ranitidina fl. + Granisetron -Kytril- fl. 3 mg. + infusione di Doxorubicina, 100 mg in soluzione glucosata al 5% e Ciclofosfamide, 700 mg, in 250 cc. di soluzione reidratante.

WWW.SUNHOPE.IT

59

- Dopo circa 40 minuti il paziente incomincia a presentare sudorazione profusa, calo pressorio (P.A. 80/60 mmHg) e tachicardia (130 bpm). Viene sospesa l'infusione di ciclofosfamide e somministrato 2 g. di Idrocortisone ed Emagel, con progressivo miglioramento dei valori pressori e riduzione della frequenza cardiaca.
- *L'esame emocromocitometrico mette in evidenza un aumento dei leucociti ($7,7 \times 10^3/\mu\text{l}$), del numero di globuli rossi, dell'ematocrito, del contenuto di emoglobina e del numero di piastrine. Sono documentati iponatremia e modesta ipocloremia, con lieve aumento di transaminasi e di LDH. (cont.)*

WWW.SUNHOPE.IT

60

- Nelle successive 24 ore, pur in presenza di un miglioramento delle condizioni cardio-circolatorie, il paziente riferisce un alvo chiuso a feci e gas, con contrazione della diuresi.

- L'esame obiettivo rivela timpanismo in regione epigastrica, mesogastrica e ipocondriaca sn.

- *Rx diretta-addome: Visibilità in sede centro-addominale superiore e all'ipocondrio di sn. di anse addominali dilatate e livellate. Scarsa rappresentazione del meteorismo intestinale sui restanti quadranti addominali.*

- *Esami emato-chimici: urea 111,58 mg/dl; creatinina 3,09 mg/dl; acido urico 9,53 mg/dl; sodio 125,1 mmol/L; cloro 80,4 mmol/L; ALT 124 U/L; LDH 869 U/L*

WWW.SUNHOPE.IT

61

-Viene sospettata una condizione di "occlusione intestinale"; una consulenza chirurgica avvalorata tale ipotesi diagnostica.

- Terapia praticata: Clistere evacuativo, con applicazione di sonda rettale + Applicazione di sondino naso-gastrico + Neostigmina metilsolfato (Prostigmina), 0,5 mg s.c., dose ripetuta dopo circa 6 ore.

- Dal sondino naso-gastrico vengono drenati in circa 90 minuti litri 3,5 di liquido di colorito verdastro (contenuto gastrico, misto a bile) (cont.)

WWW.SUNHOPE.IT

62

-Nelle ore successive il paziente presenta un miglioramento delle condizioni generali e cardio-circolatorie. Compare singhiozzo.

- Dal sondino naso-gastrico vengono drenati altri 1000 ml di liquido di colore giallo-verdastro.

- *Sulla cute, a livello della superficie anteriore sinistra del torace, del fianco sinistro e della regione dorsale omolateralmente, si osserva la comparsa di lesioni vescicolari multiple, talvolta a grappolo, con contenuto sieroso.*

WWW.SUNHOPE.IT

63

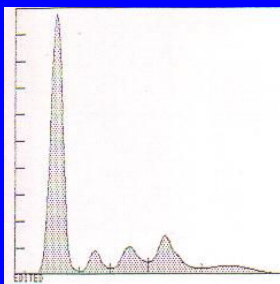
-Nelle 24 ore successive si documenta una ripresa, fino a normalizzazione, della diuresi.

Esami emato-chimici: Urea 109 mg/dl; creatinina 2,24 mg/dl; acido urico 10,06 mg/dl; sodio 128 mmol/L; cloro 81 mmol/L; ALT 97 U/L; LDH 611 U/L.

WWW.SUNHOPE.IT

64

Elettroforesi delle sieroproteine Quadro di ipogammaglobulinemia



Proteine totali 5,06 g/dL

Frazione	%	g/dL
Albumina	62,87	3,18
Alfa 1	5,82	0,29
Alfa 2	10,07	0,51
Beta	15,08	0,76
Gamma	6,15	0,31

WWW.SUNHOPE.IT

65

ILEO

- Per ileo si intende la compromissione del transito in senso caudale del contenuto intestinale.

In relazione alle cause si distingue:

- A) Ileo adinamico o paralitico, secondario a
 - Interventi chirurgici o traumi addominali esterni
 - Peritoniti da tossine batteriche, bile, sangue, enzimi pancreatici o da contatto con il contenuto intestinale
 - Gravi squilibri elettrolitici
 - Alterazioni vascolari intra-addominali
- B) Ileo meccanico da cause extramurali, intramurali o endoluminali

WWW.SUNHOPE.IT

66

Pur in assenza di cause note di *ileo paralitico* o *meccanico*, alcuni pazienti possono andare incontro ad episodi di ostruzione intestinale ad andamento acuto o cronico/ricorrente.

In tali casi si può ipotizzare una condizione di "PSEUDO-OSTRUZIONE INTESTINALE", entità nosologica che, a sua volta, può riconoscere differenti cause.

- In caso di un unico episodio di "pseudo-ostruzione intestinale", questo può essere interpretato come un ileo adinamico o paralitico

WWW.SUNHOPE.IT

67

Pseudo-ostruzione intestinale ad andamento cronico o ricorrente

In relazione alle possibili cause sarà possibile distinguere:

- Pseudo-ostruzione idiopatica cronica* (da causa sconosciuta, non identificabile)
- Pseudo-ostruzione intestinale "secondaria" a:*
 - Miopatie intestinali (collagenopatie vascolitiche, amiloidosi o miopatie primitive)
 - Neuropatie intestinali (morbo di Chagas, malattia di Hirschprung, disfunzioni familiari del sistema nervoso autonomo, morbo di Parkinson)
 - Malattie endocrine (ipotiroidismo, diabete mellito, ipoparatiroidismo, feocromocitoma)
 - Farmaci (fenotiazine, antidepressivi triciclici, farmaci anti-parkinsoniani, clonidina, bloccanti gangliari)

WWW.SUNHOPE.IT

68

Quale la causa dell'ostruzione addominale presentata dal paziente?

- Abuso di farmaci antispastici ?
- Effetti collaterali di farmaci citostatici ?
- Squilibri elettrolitici ?
- Alterazioni neuro-muscolari intestinali ?
- Altre ?

WWW.SUNHOPE.IT

69

Pseudo-ostruzione acuta del colon, in assenza di ostruzione organica, da cause extra-addominali

- E' stata descritta in letteratura una sindrome (*sindrome di Ogilvie*) caratterizzata da una pseudo-ostruzione acuta del colon, nel contesto di associate patologie mediche, in assenza di ostruzione organica.
- Le patologie mediche associate possono essere numerose e sono extra-addominali.
- Il trattamento è di solito sintomatico e finalizzato a rimuovere o correggere la malattia associata.
- Solo in caso di perforazione del colon, può rendersi necessaria una cecostomia.

WWW.SUNHOPE.IT

70

Condizioni patologiche associate alla sindrome di Ogilvie

- Alterazioni elettrolitiche (*ipokaliemia*)
- Malattie metaboliche (*ipotiroidismo*)
- Neoplasie non ostruttive addominali ed extra-addominali
 - Traumi extra-addominali
- Malattie cardiache (*scompenso cardiaco*)
 - Sepsi e shock
 - Alcolismo acuto e cronico
 - Patologie pancreatiche (*pancreatite*)
- Stati post-operatori (*ortopedici o sulla pelvi*)
 - Insufficienza renale

71

Criteri di diagnosi differenziale

Criterio	S. di Ogilvie	Pseudo-ostruzione intestinale cronica
Insorgenza e durata	Acuta e autolimitantesi	Cronica da cause sconosciute, miopatiche o neuropatiche
Patologie associate	Gravi, sistemiche	Nessuna
Alterazioni associate della motilità	Nessuna	Può interessare tutto il tratto GI, uretere e vescica
Quadro radiologico	Distensione intestinale e/o colica	Ostruzione ileale o intestinale
Istopatologia	Normale	Possibili alterazioni muscolari o neurologiche
Prognosi	Buona	Negativa, spesso secondaria alla malattia di base

WWW.SUNHOPE.IT

72