

Anno 4 - Numero 1 - 2017

Ematologia **Oncologica**.it

Sindromi rare

Organo Ufficiale
della **Fondazione Matarrelli** - Milano

Con il supporto non condizionato di



Sindromi rare

Sindrome da iperviscosità

Valentina Giai, Marco Ladetto

7

Sindrome emofagocitica

Giulia Soverini, Francesco Onida

15

Sindrome da lisi tumorale

Gianpaolo Nadali

27

Sindrome di Stevens-Johnson

Vieri Grandi, Chiara Delfino, Nicola Pimpinelli

37

Sindrome metabolica

Claudio Annaloro, Lorena Airaghi, Gabriella Mometto, Diletta Maira

51

Ematologia Oncologica.it

Vol 4 - n.1 - 2017

Direttore Responsabile

Giorgio Maggiani

Direttore Scientifico

Giorgio Lambertenghi Deliliers

Fondazione Matarrelli, Milano

Comitato Editoriale

Sergio Amadori

Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Mario Boccardo

Università degli Studi, Torino

Alberto Bosi

Università degli Studi, Firenze

Michele Cavo

Università degli Studi, Bologna

Antonio Cuneo

Università degli Studi, Ferrara

Marco Gobbi

Università degli Studi, Genova

Cristina Mecucci

Università degli Studi, Perugia

Fabrizio Pane

Università degli Studi, Napoli

Francesco Passamonti

Università degli Studi, Varese

Gianni Pizzolo

Università degli Studi, Verona

Giorgina Specchia

Università degli Studi, Bari

Ematologia Oncologica.it

È una rivista quadrimestrale monotematica, di aggiornamento in lingua italiana, che ha essenzialmente lo scopo educativo di rendere disponibili le informazioni più aggiornate su argomenti pertinenti le malattie del sangue, in particolare quelle neoplastiche. Per raggiungere questo obiettivo la rivista desidera coinvolgere gli specialisti italiani più qualificati e informare il lettore sui più recenti progressi nel campo della ricerca di base, della clinica e della terapia.

La rivista si attiene alle raccomandazioni indicate dal World Association of Medical Editors (WAME) riguardante l'etica delle pubblicazioni in ambito sanitario.

Registrazione Tribunale di Milano

n. 348 del 19/11/2013

Progetto grafico

Dynamicom srl

Sito Internet

www.ematologiaoncologica.it

Coordinamento editoriale

Dynamicom - Milano

Tel. (+39)0289693750 - Fax (+39)02201176

Editore

Fondazione Matarrelli

Periodicità

Quadrimestrale

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Norme per gli Autori

- L'accettazione dei testi inviati è comunque subordinata al parere del Comitato Editoriale che deve verificare la loro compatibilità con le norme redazionali.

- Gli Autori dei testi sono gli unici responsabili del loro contenuto, e della riproduzione delle immagini allegate.

- Il primo Autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora utilizzi figure e/o tabelle già pubblicate altrove.

- La proprietà dell'articolo, una volta pubblicato, appartiene alla Fondazione Matarrelli, (Largo Crocetta, 2 - 20122 MI) che ha depositato il nome della rivista presso il Tribunale di Milano in data 19/11/2013

- Il manoscritto deve essere inviato a Dynamicom Edizioni (segreteria@ematologiaoncologica.it) che, dopo averlo controllato ed impaginato, lo invierà al Direttore Scientifico (giorgio.lambertenghi@unimi.it) per la revisione e il controllo della stesura secondo le norme redazionali. Le bozze di stampa verranno quindi rinviate all'Autore per le opportune correzioni, che dovrà provvedere entro cinque giorni lavorativi a rinviarle a: segreteria@ematologiaoncologica.it

Norme redazionali

Il contenuto dell'articolo, redatto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh, non deve superare le 30-35 cartelle dattiloscritte (2000 battute cad.) compresa la bibliografia, e corredato delle illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario, in file ad alta risoluzione (salvate in formato pdf, jpg o eps).

Lo stile del manoscritto, le citazioni bibliografiche e il loro riferimento nel testo del manoscritto devono seguire le raccomandazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Per le relative informazioni, gli Autori sono pregati di consultare il sito <http://www.icmje.org>.

L'articolo deve essere così strutturato:

- **Titolo conciso** e pertinente con il tema della rivista;
- **Prima pagina** con nome e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza, foto tessera a colori del primo Autore;
- **Introduzione iniziale** che esponga in maniera chiara lo scopo dell'articolo;
- **Corpo del testo** suddiviso in sottocapitoli a contenuto omogeneo;

Pagina finale:

- 1) nome e cognome del primo autore, con telefono, fax, e-mail al quale andrà indirizzata la corrispondenza;
- 2) eventuali **ringraziamenti** a persone e/o associazioni;
- 3) 3-5 parole chiave.

Bibliografia

Per lo stile nella stesura seguire le seguenti indicazioni o consultare il sito "International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals Sample References". Le **voci bibliografiche** non devono superare il numero massimo di 150, numerate secondo l'ordine di comparsa nel testo, citate tra parentesi con il testo in apice e con i numeri arabi, tenendo presente gli esempi sottostanti.

Articoli con 1-6 autori

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 2000;30(1):100-1.

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 2000;30(1):100-1.

Articoli con più di 6 autori

Bianchi AG, Rossi M, Patruno S, Miliani E, De Giglio I, Baldoni A, et al. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 2000;30(1):100-1.

Abstract e Congressi

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2000;100(10):1000.

Capitoli di libri

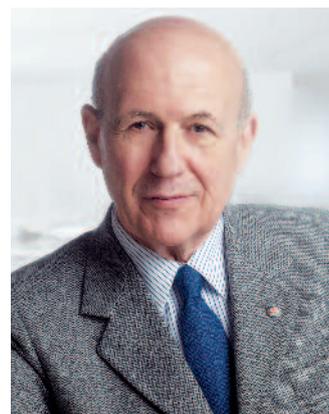
Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. In: Spagnoletti M. ed. *The Hemoglobin*, Vol 10. London: Raven Livingstone. 1980:10-15.

Bianchi AG. Immunologic effect of donor lymphocytes in bone marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 1980:10-15.

Editoriale

Giorgio Lambertenghi Delilieri

Fondazione Matarrelli - Milano



Ematologia Oncologica.it dedica questo numero alle sindromi, cioè a gruppi di malattie ematologiche accomunate da manifestazioni cliniche e segni di laboratorio, indipendentemente dall'eziologia che contraddistingue le singole entità. Spesso rappresentano delle emergenze cliniche per i disturbi secondari al danno tissutale progressivo e alle varie alterazioni metaboliche. Tra le più frequenti la sindrome da iperviscosità causata da un aumento della parte corpuscolata del sangue o delle proteine plasmatiche, come si verifica nelle paraproteinemie, nelle leucosi acute e croniche e nell'anemia falciforme. La gravità della sintomatologia clinica dipende dal tipo di malattia di base e soprattutto dal grado di compromissione del microcircolo. Analogamente, gli interventi aferetici devono essere valutati caso per caso in base alle condizioni cliniche del paziente, alle comorbidità e al grado di viscosità ematica. Viceversa la sindrome emofagocitica è una condizione patologica rara, caratterizzata da un'attivazione esasperata del sistema immunitario con produzione di elevate quantità di citochine. Le forme primarie sono dovute a mutazioni geniche che si riflettono sulla funzione citotossica delle cellule NK e T, ed a volte si associano a forme di immunodeficienza congenita. Viceversa nelle forme secondarie l'eccessiva produzione di citochine infiammatorie, innescata dall'attivazione dei linfociti T citotossici, si verifica in situazioni come infezioni, neoplasie, in particolare linfomi e leucemie acute, e malattie autoimmuni. Nonostante il progredire delle conoscenze eziopatogenetiche, la diagnosi di sindrome emofagocitica si basa principalmente sui segni e sintomi imputabili agli alti livelli di citochine circolanti, responsabili della febbre, della mielodepressione, della ipertrigliceridemia, della iperfibrinolisi e della iperferritinemia, ed in ultima analisi dell'insufficienza multiorgano. Una diagnosi tempestiva è l'unica premessa ad un intervento terapeutico risolutivo.

Tra le emergenze più frequenti sono da menzionare le sindromi dovute all'utilizzo di farmaci antiproliferativi, con conseguenze di ordine clinico e metabolico, potenzialmente mortali. Infatti la distruzione delle cellule neoplastiche è causa di gravi com-

promissioni a livello renale, cardiaco e neurologico, che sul piano laboratoristico si esprimono con un incremento dell'uricemia e con alterazioni elettrolitiche. Il rischio della sindrome da lisi tumorale è strettamente correlato alla quantità di massa neoplastica, alla sua chemiosensibilità, all'età avanzata dei pazienti e al concomitante utilizzo di farmaci che possono incrementare i livelli di uricemia. Nei soggetti a rischio il trattamento profilattico prima della chemioterapia e il monitoraggio biochimico sono in grado di ridurre l'incidenza e la gravità delle complicanze cliniche. Altre conseguenze, dovute all'introduzione di farmaci antineoplastici e a trattamenti continuativi con l'uso combinato di molecole, sono le reazioni avverse a livello cutaneo e mucoso. Si tratta di sindromi rare, ma molto impegnative, spesso associate ad un alto tasso di mortalità e morbidità, sia a breve che a lungo termine. Vengono distinte cinque entità sulla base delle caratteristiche istologiche delle lesioni e della percentuale di superficie cutanea coinvolta, ma tutte riconoscono un analogo meccanismo patogenetico mediato dai linfociti CD8+ responsabili dell'induzione dell'apoptosi cheratinocitaria. L'efficacia delle terapie adiuvanti è ancora discutibile, mentre è spesso indicato il rapido trasferimento del paziente in unità di terapia intensiva.

L'introduzione di terapie innovative in oncoematologia ha contribuito al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti, ma nello stesso tempo sono emersi effetti dismetabolici tra loro interconnessi dal fattore insulino-resistenza, responsabile della tardiva comparsa di malattie cardiovascolari e diabete mellito. Le prime segnalazioni riguardano casistiche di bambini lungo sopravvivenuti, affetti da leucemia linfoblastica acuta. In questi soggetti la sindrome metabolica riconosce come fattori patogenetici l'ipotiroidismo, l'insufficienza dell'ormone della crescita e i danni vascolari prodotti dalla radio-chemioterapia. Si tratta di complicanze che emergono da studi retrospettivi anche su pazienti adulti affetti da emopatie neoplastiche, in particolare quelli sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Sindrome da iperviscosità



Valentina Gai, Marco Ladetto

Ematologia, Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia

Introduzione

L'iperviscosità ematica è una manifestazione frequente di alcune malattie ematologiche. Può essere causata da un aumento della parte corpuscolata del sangue o delle proteine plasmatiche⁽¹⁾. Spesso rappresenta un'emergenza clinica che necessita di trattamento urgente. La definizione sindrome da iperviscosità (Hyperviscosity Syndrome, HVS) generalmente si riferisce alle patologie nelle quali è la porzione siero-plasmatica a conferire un aumento della viscosità ematica^(1,2), come accade nelle paraproteinemie: nel morbo di Waldenström (MW), per esempio, l'incremento delle IgM monoclonali sieriche è responsabile di HVS nel 10-30% dei pazienti. Clinicamente, si manifesta con la classica triade di sintomi: manifestazioni emorragiche, disturbi visivi e neurologici⁽³⁾. Altre condizioni che causano iperviscosità, dovute invece all'aumento della parte corpuscolata del sangue, sono le leucosi acute, leucemia mieloide cronica, poliglobulie e policitemia vera, trombocitemia essenziale e anemia falciforme.

HVS nel morbo di Waldenström

Il MW viene definito dalla classificazione WHO del 2016⁽⁴⁾ come linfoma linfoplasmocitico con componente monoclonale IgM; clinicamente, è caratterizzato da anemia, leucopiastrinopenia, linfadenopatie, epatosplenomegalia e HSV⁽⁵⁾. A causa dell'aumento delle diagnosi precoci, negli ultimi anni l'incidenza della HSV nel MW è in diminuzione⁽⁶⁾. La HVS è rara nei pazienti con livelli di IgM inferiori a 4000 mg/dl. L'HVS è causata da un aumentato *share stress* da elevate concentrazioni di IgM monoclonali a livello del microcircolo. Le IgM sono macropentameri proteici con peso molecolare di 925 kDa (le IgG hanno peso molecolare di soli 150 kDa e l'albumina di 65 kDa), pertanto non sorprende che un aumento della loro concentrazione plasmatica causi alterazioni nella viscosità. Le sottoclassi di IgM monoclonali, infatti, mostrano un ampio spettro di diversi valori di viscosità (0,106-0,162 dl/g)^(7,8). L'HVS deve essere sospettata quando la viscosità sierica supera 4 (con valori normali sierici di 1,8). Le tecniche di misurazione della viscosità plasmatica non sono molto cambiate nel corso dei decenni: infatti, già

Waldenström nel 1944 utilizzò una metodica di diffusione capillare basata sulla gravità (il cosiddetto viscosimetro di Ostwald⁽⁹⁾). La viscosità pertanto risultava proporzionale al tempo di diffusione capillare all'interno dello strumento. Ancora oggi questa metodica rappresenta il gold standard nella misurazione della viscosità plasmatica⁽¹⁰⁾, sebbene non routinariamente utilizzata nei laboratori di tutti i centri.

Aspetti clinici

I primi due pazienti con HVS da MW furono descritti da Jan Waldenström nel 1944⁽⁹⁾. L'HVS si manifesta con disturbi visivi, sintomi neurologici ed emorragie muco-cutanee, come epistassi e sanguinamento gengivale. Tipici sono i disturbi visivi, quindi risulta indicato nei pazienti un adeguato follow up oculistico⁽¹¹⁾. Comuni sono anche i sintomi neurologici come vertigini, senso di stordimento, astenia, cefalea, nistagmo, calo dell'udito e atassia⁽¹⁰⁾.

Pazienti con HVS severa possono presentare confusione, demenza, stroke e coma. Rare sono le manifestazioni cardiovascolari^(8,11,12).

È importante ricordare che in assenza delle manifestazioni emorragiche, la sintomatologia neurologica non deve essere attribuita d'emblée all'iperviscosità, ma devono essere escluse prima altre cause⁽⁵⁾.

I pazienti con MW mostrano inoltre un aumento del volume plasmatico, conseguente all'azione osmotica esercitata dalle IgM sieriche sui liquidi extravascolari; l'anemia, pertanto, è causata non solo dall'infiltrato midollare della malattia di base, ma anche dall'emodiluzione plasmatica. L'espansione plasmatica solitamente è proporzionale all'aumento della viscosità^(13,8,14). Frequenti risultano anche l'iponatremia, causata dall'iperparaproteinemia, e l'ipercalcemia⁽¹⁵⁾. Anche nel mieloma multiplo (MM) si possono osservare fenomeni da iperviscosità, soprattutto da iperparaproteinemia IgG: contrariamente a ciò che accade nella HVS da IgM, nella quale la sintomatologia e le manifestazioni aumentano esponenzialmente quando i valori di IgM > 4.000 mg/dl, la viscosità si può considerare direttamente proporzionale ai livelli di IgG⁽²⁾. La minor frequenza di questi fenomeni nel MM è dovuta al ridotto peso molecolare delle IgG in confronto alle IgM. Come già detto, non esistono valori unanimi di IgM che causino

la HVS ^(7,8,16). Esiste un *symptomatic threshold* paziente specifico dipendente da una determinata concentrazione di paraproteina ^(17, 11, 2).

Diagnosi

La HVS deve essere sospettata nei pazienti con diagnosi di MW con paraproteinemia e che presentano sintomi da iperviscosità. Dal punto di vista strumentale, l'esame di riferimento è lo studio del fondo dell'occhio che mostra il caratteristico *sausaging* delle venule retiniche (Figura 1) ^(11,18,19); possono essere presenti anche emorragie, essudati, microaneurismi retinici, papilledema, e, nei casi più severi, distacco di retina. Allo striscio di sangue periferico, sono visibili i *rouleaux* di emazie, dovuti all'adesione della paraproteina agli eritrociti che ne causa l'adesione. Possono talora essere presenti alterazioni della funzionalità piastrinica che contribuiscono al fenotipo emorragico.

Terapia

Storicamente, la terapia di prima linea per l'HVS è la plasmateresi. Aferesi dal greco significa togliere, eliminare. Infatti, già negli anni '50 dello scorso secolo, questo approccio terapeutico si dimostrò efficace nel miglioramento della retinopatia da iperviscosità ^(2,11,13,16,17,20,21). È un trattamento efficace anche in regime d'urgenza poichè circa l'80% delle IgM sono intraplasmatiche ⁽²²⁾. Risulta invece meno efficace nelle paraproteinemie IgG, poichè una più alta concentrazione di IgG è extraplasmatica ⁽²³⁾. Se indicata, pertanto, va intrapresa immediatamente ⁽²⁴⁾. In particolare, il trattamento va iniziato in caso di severi disturbi visivi, che possono portare anche a sequele non recuperabili ⁽²⁵⁾. Generalmente, sono necessarie almeno 2 o 3 sessioni di plasmateresi per ridurre le IgM sieriche del 30%-60%; inoltre, è consigliabile un completo *plasma-exchange* uti-



Figura 1 – Fotografia del fondo dell'occhio di un paziente affetto da MW e da crioglobulinemia mista con il caratteristico *sausaging* capillare. Il materiale di colore biancastro presente ai bordi delle venule è rappresentato dalle crioglobuline ^(11,31).

lizzando albumina come prodotto di rimpiazzo ⁽²⁴⁾. È necessario porre dovuta attenzione alle terapie di supporto, quindi a un'adeguata idratazione endovenosa e a non eccedere nel numero di unità di emazie transfuse che potrebbe peggiorare lo stato di iperviscosità ⁽²⁴⁾. La chemioterapia specifica per il MW deve essere iniziata non appena possibile, poichè l'effetto della plasmateresi sui livelli plasmatici di IgM dura solamente 4-5 settimane ⁽²²⁾. Negli ultimi anni, nuovi farmaci sono entrati a far parte dell'armamentario terapeutico del MW: per esempio, l'inibitore del proteasoma bortezomib ^(26,27) e l'anti bruton-chinasi ibrutinib, purtroppo non ancora approvato in Europa nel trattamento del MW, si sono mostrati efficaci poichè in grado di diminuire la componente secretoria plasmacellulare ^(28,29). Come precedentemente citato, alcune condizioni cliniche danno indicazione alla plasmateresi massiva/urgente ⁽²²⁾:

- alterazioni visive;
- presenza di crioglobulinemia: la crioglobulinemia causa un aumentato rischio di iperviscosità legata alle alte temperature. Infatti, circa il 70% delle crioglobulinemie sono miste (IgM monoclonali + IgG policlonali). Esse pertanto precipitano a più basse concentrazioni e a temperature più elevate ^(11,20,30,31);
- prevenzione del *flare* da rituximab: un transiente aumento delle IgM dopo terapia con rituximab può presentarsi nel 30-70% dei pazienti ⁽²⁴⁾. La plasmateresi deve essere considerata nei casi in cui le IgM > 4 g/dl. Non sono purtroppo disponibili studi randomizzati che valutino l'efficacia della plasmateresi nei pazienti con livelli di IgM < 3 g/dl;
- disfunzione d'organo causata da sindromi da autoanticorpi come la polineuropatia periferica ^(32,33). Infatti, le polineuropatie periferiche sono spesso associate alla presenza di Ig monoclonali, soprattutto IgM, che autoreagiscono con antigeni del tessuto nervoso periferico. Mancano però dati prospettici e randomizzati sull'utilità della plasmateresi in queste condizioni cliniche.

La plasmateresi, in conclusione, riveste un ruolo importante nel trattamento di alcuni pazienti con il MW. La diagnosi precoce della HVS è fondamentale. Non esistono tutt'ora dei valori di riferimento di IgM che pongano indicazione assoluta alla procedura; la valutazione clinica paziente-specifica risulta fondamentale nel processo decisionale di trattamento. Sono quindi necessari studi prospettici e randomizzati per poter stilare linee guida sulla terapia dell'iperviscosità nel MW ⁽²²⁾.

Iperleucocitosi

L'iperleucocitosi è definita come incremento della conta dei leucociti (WBC) superiore a 100000/ μ l. Tipicamente, si presenta in caso di malattie ematologiche come la leucemia acuta mieloide (LAM), leucemia acuta linfoblastica (LAL), leucemia mieloide cronica (LMC) e nella leucemia linfatica cronica (LLC). Le manifestazioni cliniche sono strettamente dipendenti dalle caratteristiche dei WBC

atipici aumentati in circolo: segni di leucostasi si possono osservare nelle LAM già per valori di WBC pari a 50.000/ μ l, poichè i blasti mieloidi sono solitamente di grandi dimensioni e rilasciano un'elevata quantità di citochine vasoattive; al contrario, nella LLC i valori di WBC possono essere superiori ai 500.000/ μ l senza dare alcuna sintomatologia da iperviscosità e leucostasi⁽³⁴⁾. Per quanto concerne la LLC, è da segnalare che alcuni nuovi farmaci entrati nella pratica clinica negli ultimi anni, come l'ibrutinib, l'idelalisib o l'acalabrutinib (ancora sperimentale), possono peggiorare la linfocitosi a causa dell'azione decompartmentalizzante sui linfociti patologici. Generalmente, la linfocitosi rientra dopo alcune settimane di terapia e non causa leucostasi⁽³⁵⁾.

La sintomatologia è pertanto dipendente tanto dal livello di leucocitosi che dal tipo di emopatia. Inoltre, alcuni sottotipi di LAM, come i sottogruppi M4 e M5 FAB⁽³⁶⁾ tendono a presentare più frequentemente leucocitosi spiccata. In molti studi, è stato evidenziato che l'iperleucocitosi impatta la prognosi della malattia di base (come nelle LAM, LAL e LMC)⁽³⁷⁻³⁹⁾. L'iperleucocitosi può causare leucostasi, sindrome da lisi tumorale (TLS *tumor lysis syndrome*) e coagulazione intravascolare disseminata (CID):

- la leucostasi è definita come l'ostruzione dei piccoli vasi del microcircolo: si manifesta principalmente a livello polmonare provocando infiltrati alveolari e interstiziali portando a desaturazione e insufficienza respiratoria (Figura 2)⁽⁴⁰⁾, e del SNC, responsabile della sintomatologia neurologica (confusione, sonnolenza, rallentamento ideomotorio, disturbi visivi da emorragie retiniche, fino all'atassia e al coma). Dal punto di vista patogenetico, esistono due teorie sulla genesi della leucostasi: la prima teoria, fisica, si basa sull'ipotesi che l'aumento dei livelli di WBC aumenti la viscosità del sangue e quindi che meccanicamente ostruisca il microcircolo⁽⁴¹⁾; la seconda, invece, teorizza che le cellule leucemiche interagiscano con l'endotelio, attivandolo e scatenando una serie di processi vasoattivi e proinfiammatori⁽⁴²⁾. La leucostasi è più frequente nelle LAM, LAL e LMC con iperleucocitosi;
- la TLS è causata dalla distruzione delle cellule tumorali da chemioterapia, con conseguente febbre, iperuricemia, ipocalcemia, iperkaliemia e iperfosfatemia. Dal punto di vista clinico, si manifesta con insufficienza renale, aritmie, disfunzione multiorgano e morte. Il rischio di TLS è tanto più alto quanto è più elevata la leucocitosi⁽⁴³⁾;
- la CID, invece, è causata dal rilascio di citochine proinfiammatorie e vasoattive come, per esempio, il fattore tissutale che attiva la via estrinseca della coagulazione fattore VII mediata. Nell'iperleucocitosi, quindi, le manifestazioni emorragiche sono molto frequenti e molto temute, soprattutto nella leucemia acuta promielocitica (LAP)⁽⁴⁴⁾ dove è necessario un attento monitoraggio dei parametri coagulativi ed eventuale supporto con plasma ed emoderivati.

Leucaferesi

La leucaferesi è una procedura che permette di filtrare e eliminare i WBC dal torrente circolatorio. L'obiettivo della leucaferesi nell'iperleucocitosi è ridurre il rischio di leucostasi, TLS e CID nei pazienti affetti soprattutto da LAM, LAL e LMC con iperleucocitosi. Il rischio di CID e TLS aumenta con l'inizio della chemioterapia, pertanto la leucaferesi va tenuta in considerazione quando i valori di WBC sono superiori a 100.000/ μ l; come già detto, non esistono valori arbitrari di WBC che pongano indicazione alla terapia, ma è fondamentale la valutazione del paziente e delle sue condizioni cliniche e comorbidità⁽³⁴⁾. Un volume di scambio di sangue, pari a circa 5 litri, può rimuovere fino al 68% dei WBC, mentre lo scambio di 10 litri di sangue arriva a rimuovere l'87% dei WBC circolanti⁽⁴⁵⁾. Ovviamente è una procedura delicata che necessita di accorgimenti e di monitoraggio dei parametri vitali e della diuresi. In un adulto, solitamente si scambiano 2 volumi di sangue. Il volume di WBC prelevato al termine della procedura è di circa 600 ml e solitamente non è necessario reinfondere liquidi di ugual volume. È mandatorio monitorare attentamente la calcemia dopo la procedura perchè il sodio citrato, utilizzato come anticoagulante, può causare ipocalcemia. In caso, è indicata la supplementazione per via orale o endovenosa⁽³⁴⁾.

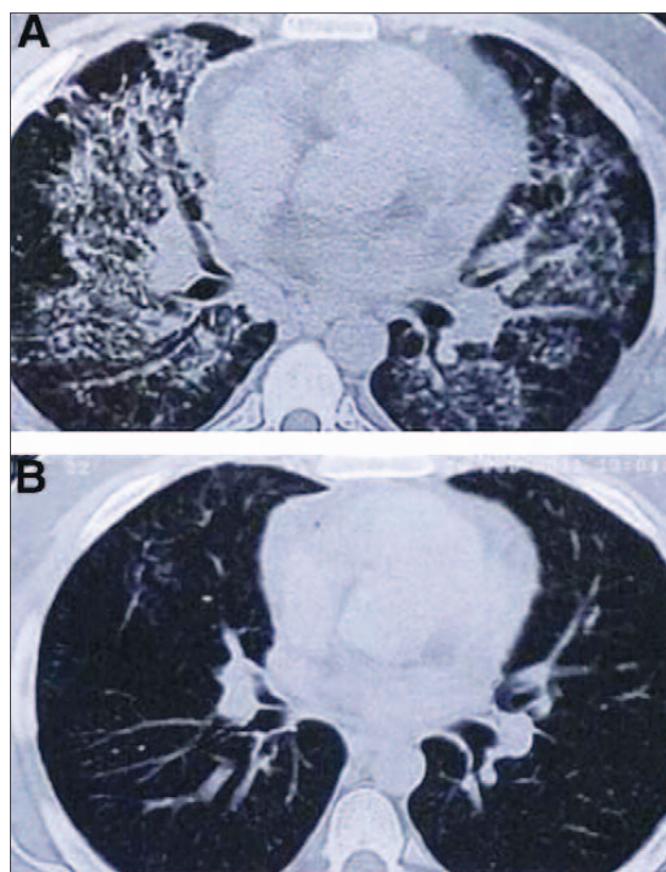


Figura 2 – A) infiltrati parenchimali e addensamenti a vetro smerigliato in un paziente con LAM monocitica, con WBC 110.000/ μ l. B) quadro polmonare dopo 3 leucaferesi e chemioterapia a basse dosi⁽⁴⁰⁾.

Non sono disponibili attualmente linee guida che indichino valori di WBC per i quali è consigliabile considerare la procedura leucaferetica. Generalmente è la clinica, in particolare la leucostasi, che pone indicazione al trattamento. Solitamente, i valori di WBC per i quali si prende in considerazione la aferesi sono 100.000/ μ l; alcuni Autori hanno considerato la procedura anche per valori di WBC più ridotti, proprio per ridurre al minimo il rischio di TLS e CID una volta avviata la chemioterapia⁽⁴⁶⁾. Caso particolare è LAP: in questo sottotipo di LAM, l'alto rischio è definito da valori di WBC > 10.000/ μ l. Poichè i blasti sono ricchi di citochine attivanti la cascata coagulativa, il rischio di CID è molto più elevato rispetto ad altri sottotipi. Non esistono però evidenze scientifiche che consiglino la leucaferesi con WBC > 10.000/ μ l⁽⁴⁷⁾.

In letteratura, mancano indicazioni unanimi sui valori di WBC da raggiungere post procedura, sebbene la maggior parte degli autori consigli di raggiungere WBC < 100.000/ μ l. Parallelamente alla leucaferesi è opportuno iniziare la chemioterapia citoriduttiva, all'inizio generalmente con idrossiurea, fino a raggiungere valori di WBC adeguati per intraprendere la chemioterapia specifica⁽⁴⁸⁾. Numerosi studi retrospettivi hanno valutato l'impatto della procedura leucaferetica sull'outcome delle LAM, LMC e LAL. In alcuni studi, la sopravvivenza a breve termine (nelle prime 2 settimane dalla diagnosi) era superiore nei pazienti che avevano effettuato la leucaferesi; non si è invece osservato nessun miglioramento nelle percentuali di risposte complete alla terapia di prima linea e dell'*overall survival* tra i pazienti sottoposti o meno alla procedura (Tabella 1)^(45,49-54). Sta pertanto al clinico valutare la necessità di effettuare o meno la leucaferesi in base alle condizioni cliniche del paziente, le comorbidità e, ovviamente, al grado di leucocitosi^(34,48).

Poliglobulie e trombocitosi

L'aumento della viscosità ematica può verificarsi anche in caso di aumento degli eritrociti e delle piastrine, come accade nella policitemia vera (PV), nelle poliglobulie secondarie e nella trombocitemia essenziale (TE)^(55,56). In particolare, nelle sindromi mieloproliferative croniche philadelphia-negative PV e TE, la presenza delle mutazioni di JAK-2 e MPL conferisce un aumento del rischio trombotico⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Attualmente, quindi, la terapia della PV e TE si basa sulla valutazione del rischio paziente-specifico, dato dall'età e dalla presenza di precedenti episodi trombotici⁽⁵⁶⁾. Il target di ematocrito da mantenere nei pazienti affetti da PV è < 45%⁽⁶⁰⁾; valore da raggiungere per i bassi rischi con sola salasso terapia o con terapia citoriduttiva per gli alti rischi. Negli studi finora disponibili e con l'attuale follow-up, non si è vista una riduzione del rischio trombotico nei pazienti con PV trattati con JAK-inibitore ruxolitinib⁽⁶¹⁾. Nella TE, invece, la terapia non deve mirare al raggiungimento di un valore target di piastrine, ma vanno valutati i

fattori di rischio, cioè l'età superiore a 60 anni e i pregressi episodi trombotici. In caso sia presente anche solo un fattore di rischio, è indicata la citoriduzione⁽⁵⁶⁾. Sia nella PV che nella TE è indicato l'utilizzo di aspirina a basse dosi (75 mg/die) come profilassi della trombosi⁽⁶²⁾. Nelle TE con valori di piastrine > 1.000.000/ μ l, l'antiaggregante deve essere sospeso per il rischio di emorragie. Infatti, le trombocitosi spiccate, causano un consumo del fattore di Von Willebrand, aumentando il rischio di sanguinamenti⁽⁵⁶⁾.

Anemia falciforme

L'aumento della viscosità ematica si può osservare anche in alcune patologie ereditarie degli eritrociti. L'anemia falciforme (*Sickle cell disease* - SCD) è una delle più severe malattie ereditarie monogeniche. La polimerizzazione dell'emoglobina che avviene in determinate situazioni (basse temperature, infezioni) porta alla falcizzazione delle emazie e conseguente rigidità eritrocitaria, causando crisi vaso-occlusive e la sindrome toracica acuta. Le crisi vaso-occlusive sono causate dall'intrappolamento degli eritrociti e dei leucociti nel microcircolo, che provocano ostruzione vascolare e ischemia tissutale (Figura 3). Sebbene sia necessaria la polimerizzazione dell'emoglobina S (HbS), l'evento che scatena l'ostruzione vascolare da parte degli eritrociti della SCD è spesso infiammatorio⁽⁶³⁾. Nei pazienti con SCD, se la percentuale di HbS supera il 30% con segni e sintomi da iperviscosità (manifestazioni neurologiche e crisi dolorose acute), è indicato il trattamento con eritrocitoferesi. Con tale procedura, si ottiene una rapida riduzione della percentuale di HbS e quindi della viscosità ematica^(64,65) con miglioramento della sintomatologia.

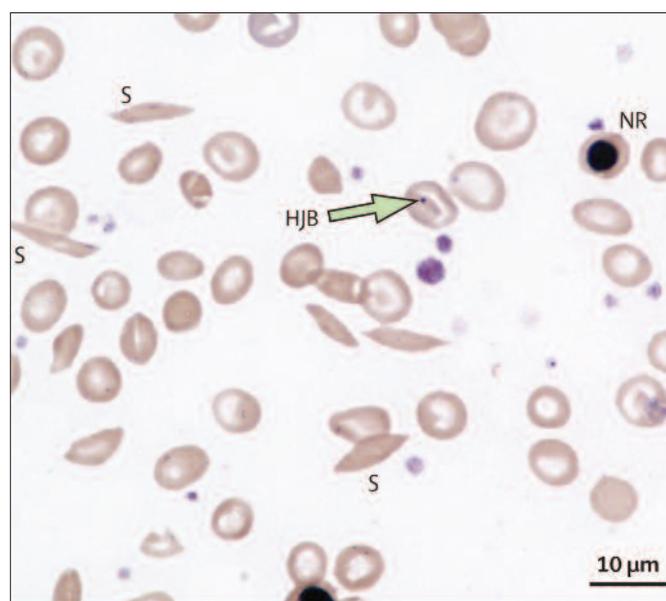


Figura 3 – Striscio di sangue periferico colorato con May-Grunwald-Giemsa di un paziente con SCD. Si notano le cellule falciformi (S), un eritrocita nucleato (NR) e un corpo di Howell-Jolly (HJB)⁽⁶⁵⁾.

AUTORE, ANNO	DEFINIZIONE DI IPERLEUCOCITOSI	NUMERO DI PAZIENTI LEUCAFERESI SI/NO		RISULTATI: LEUCAFERESI VS NO LEUCAFERESI	Tasso RC	OS
		SI	NO	Tasso di mortalità precoce		
Porcu 1997 ⁴⁴	100.000/μl	48	-	27%	NA	NA
Thiebaud 2000 ⁴²	100.000/μl	53	-	3.8%	55%	Mediana 8 mesi
Giles 2001 ⁴⁰	50.000/μl	71	75	diminuzione (p=0,006)	aumento (P=0,06)	diminuzione (P=0,06)
Tan 2005 ⁴⁵	100.000/μl	7	-	57%	NA	NA
Chang 2007 ³⁶	100.000/μl	27	37	uguale	NA	diminuzione
Bug 2007 ⁴¹	100.000/μl	25	28	diminuzione (p=0,015)	uguale	uguale
Santis 2011 ⁴³	50-100.000/μl	15	-	47%	NA	NA

Tabella 1 – Analisi retrospettive sull'efficacia della leucaferesi in pazienti adulti con AML alla diagnosi e iperleucocitosi⁽³⁴⁾.

RC= remissione completa, OS= overall survival, NA= non disponibile.

Conclusioni

Liperviscosità plasmatica, come si presenta nelle paraproteinemie, ed ematica dovuta a un aumento della porzione corpuscolata del sangue può presentarsi in diverse patologie di pertinenza ematologica. È fondamentale saper riconoscere le sindromi da iperviscosità perché potrebbero richiedere una terapia urgente e salva-vita. Purtroppo, ad

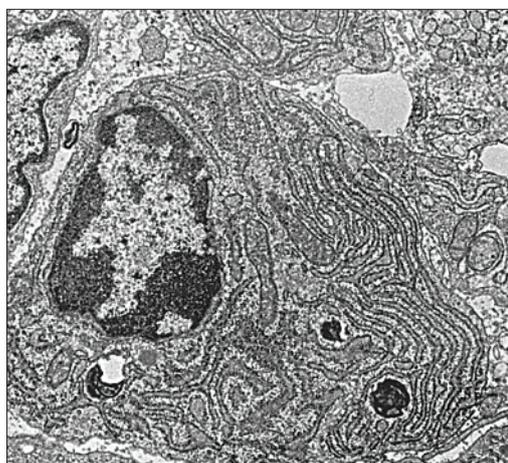
oggi, in letteratura sono ancora pochi gli studi randomizzati prospettici che valutino con precisione il timing e i parametri paziente-specifici per iniziare il trattamento. Ulteriori clinical trials sono perciò necessari per ottimizzare la terapia delle Iperleucocitosi permettendo una riduzione della mortalità legata a queste condizioni cliniche.

Bibliografia

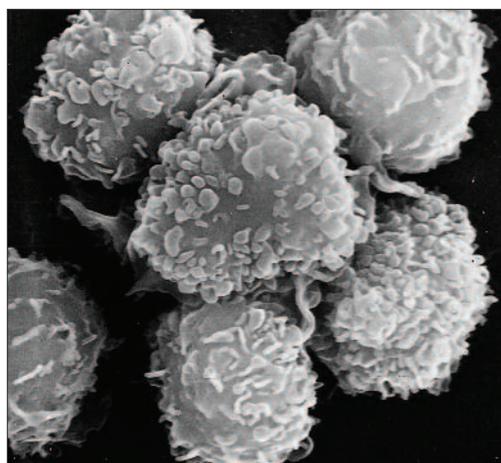
- Wells R. Syndromes of hyperviscosity. *N. Engl. J. Med.* 1970;283(4):183-186.
- Fahey JL, Barth WF, Solomon A. Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA.* 1965;192:464-467.
- Bekelman J, Jackson N, Donehower RC. Oncologic emergencies. In: Nilsson KR, Piccini JP, editors. *The Osler Medical Handbook*. 2 nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390.
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2017;92(2):209-217.
- Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulouopoulos LA, Sfikakis P, Dalakas M. Waldenström's Macroglobulinemia: Clinical Features, Complications, and Management. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(1):214-226.
- Metzger H. Structure and function of gamma M macroglobulins. *Adv. Immunol.* 1970;12:57-116.
- MacKenzie MR, Babcock J. Studies of the hyperviscosity syndrome. II. Macroglobulinemia. *J. Lab. Clin. Med.* 1975;85(2):227-234.
- Waldenström J. Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta Med Scand.* 1944;117:216-247.
- Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2012;119(10):2205-2208.
- Stone MJ. Waldenström's Macroglobulinemia: Hyperviscosity Syndrome and Cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma & Myeloma.* 2009;9(1):97-99.
- Rosencranz R, Bogen SA. Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity. *American Journal of Clinical Pathology.* 2006;125:S78-86.
- Mackenzie MR, Brown E, Fudenberg HH, Goodenay LS. Waldenström's Macroglobulinemia: Correlation Between Expanded Plasma Volume and Increased Serum Viscosity. *Blood.* 1970;35(3):394-408.
- Sigle JP, Buser A. Hyperviscosity syndrome. *Blood.* 2011;117(5):1446.
- Vitolo U, Ferreri AJM, Montoto S. Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenström's macroglobulinemia. *Critical Reviews in Oncology / Hematology.* 2008;67(2):172-185.
- Perry MC, Hoagland HC. The hyperviscosity syndrome. *JAMA.* 1976;236(4):392-393.
- Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(5):467-471.
- Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, Kyle RA, Leleu X, McMaster M, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.* 2016;175(1):77-86.
- Rajagopal R, Apte RS. Seeing through thick and through thin: Retinal manifestations of thrombophilic and hyperviscosity syndromes. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(2):236-247.
- Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2010;95(3):359-364.
- Schwab PJ, Fahey JL. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia by plasmapheresis. *N. Engl. J. Med.* 1960;263:574-579.

22. Stone MJ, Bogen SA. Role of Plasmapheresis in Waldenström's Macroglobulinemia. *CLML*. 2013;13(2):238–240.
23. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:7–12.
24. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114(12):2375–2385.
25. Thomas EL, Olk RJ, Markman M, Braine H, Patz A. Irreversible visual loss in Waldenström's macroglobulinemia. *British Journal of Ophthalmology*. 1983;67(2):102–106.
26. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am. J. Hematol*. 2010;85(9):670–674.
27. Leleu X, Eeckhoutte J, Jia X, Roccaro AM, Moreau AS, Farag M, et al. Targeting NF-kappaB in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2008;111(10):5068–5077.
28. Castillo JJ, Palomba ML, Advani R, Treon SP. Ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia: latest evidence and clinical experience. *Ther Adv Hematol*. 2016;7(4):179–186.
29. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med*. 2015;372(15):1430–1440.
30. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *The Lancet*. 2012;379(9813):348–360.
31. Stone MJ. Pathogenesis and Morbidity of Autoantibody Syndromes in Waldenström's Macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2011;11(1):157–159.
32. Živkovi SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(9):1422–1433.
33. Ramchandren S, Lewis RA. An Update on Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;12(1):102–110.
34. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. *Blood Reviews*. 2012;26(3):117–122.
35. Walter HS, Salles GA, Dyer MJS. New Agents to Treat Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2016;374(22):2185–2186.
36. Cuttner J, Conjalka MS, Reilly M, Goldberg J, Reisman A, Meyer RJ, et al. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *Am. J. Med*. 1980;69(4):555–558.
37. Vaughan WP, Kimball AW, Karp JE, Dragon LH, Burke PJ. Factors affecting survival of patients with acute myelocytic leukemia presenting with high wbc counts. *Cancer Treat Rep*. 1981;65(11-12):1007–1013.
38. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, Ossenkoppele G, Verhoef GE, Vellenga E, et al. Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Blood*. 1997;90(8):2952–2961.
39. Hug V, Keating M, McCredie K, Hester J, Bodey GP, Freireich EJ. Clinical course and response to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. *Cancer*. 1983;52(5):773–779.
40. Piro E, Carillio G, Levato L, Kropp M, Molica S. Reversal of leukostasis-related pulmonary distress syndrome after leukapheresis and low-dose chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(26):e725–6.
41. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood*. 1982;60(2):279–283.
42. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood*. 2001;97(7):2121–2129.
43. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(19):1844–1854.
44. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, Kannan M, Choudhry DR, Mahapatra M, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2007;13(3):292–298.
45. Chang MC, Chen TY, Tang JL, Lan YJ, Chao TY, Chiu CF, et al. Leukapheresis and cranial irradiation in patients with hyperleukocytic acute myeloid leukemia: No impact on early mortality and intracranial hemorrhage. *Am. J. Hematol*. 2007;82(11):976–980.
46. Shelat SG. Practical Considerations for Planning a Therapeutic Apheresis Procedure. *Am. J. Med*. 2010;123(9):777–784.
47. Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, Eardley A, Heller G, Scheinberg DA, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood*. 1994;84(11):3843–3849.
48. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, Di Giovanni A, Metafuni E, Laurenti L, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev. Hematol*. 2017;10(2):147–154.
49. Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, Korbling MJ, O'Brien S, Anderlini P, et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell counts but does not improve long-term survival. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(1-2):67–73.
50. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, Bialleck H, Seifried E, Hoelzer D, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion*. 2007;47(10):1843–1850.
51. Thiébaud A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann. Hematol*. 2000;79(9):501–506.
52. De Santis GC, de Oliveira LC, Romano LG, Almeida Prado Bde P Jr, Simoes BP, Rego EM, et al. Therapeutic leukapheresis in patients with leukostasis secondary to acute myelogenous leukemia. *J Clin Apher*. 2011;26(4):181–185.
53. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, Gabig TG, McCarthy LJ, et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br. J. Haematol*. 1997;98(2):433–436.
54. Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytic leukaemias—the experience of a tertiary institution in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(3):229–34.
55. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: Clinical and molecular advances. *Blood Reviews*. 2016;30(6):453–459.
56. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2017;92(1):94–108.
57. Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2008;22(8):1494–1502.
58. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128–33.

59. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857–5859.
60. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2013;368(1):22–33.
61. Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(5):426–435.
62. Finazzi G, low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol. Biol.* 2004;52(5):285–288.
63. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr. Opin. Hematol.* 2002;9(2):101–106.
64. Eckman JR. Techniques for blood administration in sickle cell patients. *Seminars in Hematology*. 2001;38(1S1):23–29.
65. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018–2031.



Plasmacellula al ME a trasmissione
(Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).



Plasmacellule al ME a scansione
(Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).

Parole Chiave

Iperviscosità, IgM, leucostasi

Indirizzi per la corrispondenza

Valentina Giai
Ematologia, Azienda Ospedaliera
Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Via Venezia 16, 15121 Alessandria
vgiai@unito.it
Tel.: 0131-206156
Fax: 0131/261029

Sindrome emofagocitica



Giulia Soverini, Francesco Onida

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Università degli Studi di Milano

Introduzione

La sindrome emofagocitica (HLH), indicata più propriamente come linfocitopenia emofagocitica e conosciuta anche come sindrome da attivazione macrofagica (MAS), è una condizione patologica rara, potenzialmente letale, caratterizzata da un'attivazione esasperata del sistema immunitario e da un conseguente stato di infiammazione sistemica incontrollata, che a sua volta conduce verso un danno tissutale progressivo e verso un'insufficienza multi-organo⁽¹⁾. Segni e sintomi cardinali della sindrome sono febbre persistente, epatosplenomegalia, linfadenopatia e pancitopenia, associati ad alterazioni di laboratorio prevalentemente rappresentate da ipertrigliceridemia, iperferritinemia e bassi livelli di fibrinogeno. La HLH non rappresenta una singola malattia ma uno spettro di condizioni cliniche, accomunate da un'eccessiva attivazione dei linfociti e dei macrofagi con produzione di elevate concentrazioni di citochine (tempesta citochinica) e di uno stato di infiammazione patologica. Benché le conoscenze sull'eziologia e sulla patogenesi di questa condizione clinica siano notevolmente aumentate negli ultimi anni, la diagnosi di sindrome emofagocitica è ancora fondata su un insieme di segni e sintomi, che possono manifestarsi in circostanze cliniche diverse. Sebbene infatti i criteri diagnostici comprendano la presenza di alterazioni geniche associate alla HLH, i test genetici trovano utilità principalmente nella conferma della diagnosi clinica, nella capacità di predire le recidive nei soggetti affetti e nel definire la predisposizione alla malattia nei loro famigliari asintomatici⁽²⁾.

Il primo riconoscimento della sindrome emofagocitica clinica risale al 1952, quando Farquhar e Claireaux la descrissero come malattia pediatrica da disregolazione immunologica familiare, definendola Reticolitosi emofagocitica familiare⁽³⁾. In seguito venne descritta anche nei soggetti adulti, sia come condizione primitiva che in associazione a situazioni cliniche sottostanti di origine infettiva, tumorale o autoimmune. Attualmente, dal punto di vista classificativo vengono riconosciute forme primitive genetiche familiari (FHLH) e forme acquisite secondarie (sHLH) (Tabella 1). Le FHLH sono patologie a trasmissione autosomica recessiva, mentre le sHLH si

sviluppano in condizioni di forte attivazione immunologica, come quelle correlate ad infezioni sistemiche (prevalentemente virali), stati di immunodeficienza o sottostanti neoplasie maligne.

Epidemiologia

Trattandosi di una condizione patologica decisamente rara, caratterizzata da una presentazione clinica molto variabile e spesso di non facile riconoscimento a causa dell'assenza di segni o sintomi patognomici, la HLH ha un'incidenza che a tutt'oggi non è definita. Per quanto riguarda la forma primitiva familiare, dal registro nazionale svedese è stata riportata un'incidenza pari a 1,5 casi/milione abitanti/anno per il quinquennio 2007-2011⁽⁴⁾. Variazioni dell'incidenza della patologia su base territoriale sono comunque legate all'eterogeneità della distribuzione delle mutazioni genetiche predisponenti e dei fattori di rischio ambientali scatenanti. Per quanto riguarda le forme di HLH dell'adulto, l'incidenza riportata appare in costante incremento, verosimilmente per la crescente quantità di casi riconosciuti come tali. Attualmente i casi di HLH in età adulta ammontano a circa il 40% della totalità, con un'età mediana alla diagnosi compresa fra i 40 e i 60 anni⁽⁵⁾.

Eziologia

Dal punto di vista eziologico la HLH può derivare da alterazioni del sistema immunitario diverse, sia su base ereditaria che acquisita. Le forme genetiche, che insorgono più spesso entro il primo anno di età, includono forme familiari (FHLH), nelle quali la HLH è la manifestazione unica, e diverse sindromi da immunodeficienza in cui la HLH può rappresentare un evento sporadico fra diverse possibili manifestazioni; nelle forme acquisite, diagnosticate più frequentemente in età adulta, la maggior parte dei pazienti non ha un deficit immunitario noto sottostante⁽⁶⁾ (Tabella 1).

In realtà sia nelle forme familiari che in quelle acquisite la manifestazione clinica è spesso il risultato dell'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali, ed in molte forme secondarie sono state riconosciute alterazioni genetiche sottostanti predisponenti (mutazioni

in eterozigosi dei geni associati alla HLH familiare, polimorfismi nucleotidici). Per tale ragione né l'età di insorgenza né l'identificazione di un evento scatenante, come ad esempio uno specifico agente infettivo, permettono di distinguere con certezza le due condizioni. In questo senso la HLH appare sempre più come un *continuum* di condizioni cliniche che va da quadri caratterizzati da mutazioni genetiche responsabili dell'insorgenza della malattia pressoché costantemente durante l'età infantile, a quadri infettivi virali, come ad esempio quelli responsabili di febbri emorragiche, che provocano un quadro HLH-simile nella maggioranza dei pazienti.

Forme genetiche o primarie

Le forme genetiche familiari (FHLH) sono quelle con chiara causa genetica, con ereditarietà autosomica recessiva. Colpiscono circa uno su 50.000 nuovi nati, e si manifestano nel 70% dei casi tra pochi mesi e il primo anno di vita, meno frequentemente in epoca fetale o neonatale o in epoca adulta. In queste forme il fattore scatenante immunologico spesso non viene identificato. Ad oggi sono stati identificati cinque differenti loci aberranti, che danno origine a cin-

que differenti sottotipi della malattia (Tabella 1). Tutti i geni identificati codificano per proteine coinvolte nella via secretoria citolitica delle cellule NK e T, grazie alla quale i granuli che contengono perforina e granzima sono condotti alla giunzione tra la cellula effettrice e la sua cellula bersaglio⁽⁷⁾. Il difetto genetico può causare alterazioni del *trafficking*, dell'ancoraggio e del rilascio delle vescicole o un'alterata funzione della perforina stessa. Il tipo e la combinazione (ad esempio nei casi di eterozigosi composta) delle varie mutazioni, che si riflette nel loro impatto in vitro sulla funzione citotossica, correla con la severità del quadro clinico e con l'età di sviluppo della FHLH, e anche in pazienti di età superiore a 70 anni sono stati riscontrati mutazioni o polimorfismi nucleotidici predisponenti.

I pazienti con FHLH hanno elevatissimo rischio di recidiva e mortalità, e hanno una chiara indicazione al trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE)⁽⁷⁾.

Nella **FHLH di tipo 1** è presente un'alterazione cariotipica a carico del cromosoma 9 (9q21), anche se il gene responsabile e il relativo prodotto proteico non sono ancora stati identificati⁽⁸⁾. La FHLH di tipo 1 interessa circa il 10% di tutti soggetti con FHLH.

SOTTOTIPO HLH	GENE MUTATO/PROTEINA	CROMOSOMA	FUNZIONE
Primarie/genetiche			
FHLH tipo 1	Non noto	9q21.3-q22	Non nota
FHLH tipo 2	PRF1/perforina	10q21-22	Formazione di pori sulla cellula bersaglio
FHLH tipo 3	UNC13D/Munc13-4	17q25	Proteine coinvolte in trasporto intracellulare, fusione alla membrana ed esocitosi dei granuli citotossici
FHLH tipo 4	STX11/sintassina 11	6q24	
FHLH tipo 5	STXB2/sintassina binding protein 2	19p13.2-3	
Associate a stati di immunodeficienza			
S. di Chédiak-Hidashi	LYST/lysosomal trafficking regulator	1q42.1-q42.2	Proteine coinvolte in trasporto intracellulare, fusione alla membrana ed esocitosi dei granuli citotossici
S. di Griscelli tipo II	RAB27A/RAS associated protein 27A	15q21	
S. di Hermansky-Pudlak II	AP3B1/adaptor protein 3 subunità B1	10q2	
Sindrome linfoproliferativa X-linked tipo 1	SH2D1A/SLAM associated protein	Xq25	Riduzione dell'apoptosi indotta dall'attivazione
Sindrome linfoproliferativa X-linked tipo 2	BIRC4 o XIAP/X-linked inhibitor of apoptosis	Xq25	Non chiara
Altri: Immunodeficienza severa combinata (SCID), Deficit di T-cell chinasi inteleuchina-2-inducibile (ITK)			
Secondarie/Acquisite			
Infettive	EBV, CMV, HSV, VZV, morbillo, HHV8, H1N1, HIV, Brucellosi, Gram-neg, TBC, parassiti, funghi		
Autoinfiammatorie/Sindromi da attivazione macrofagica	LES, Artrite idiopatica giovanile, Malattia di Still		
Neoplasie maligne	Leucemia, Linfomi, NK-, T-cell, ALCL		
Immunosoppressione	HIV, Trapianto di organo		
Malattie metaboliche	Mucosulfatidosi, intolleranza alle proteine con lisinuria, galattosemia, malattia di Gaucher, sindrome di Pearson e galattosialidosi		

Tabella 1 – Classificazione della linfoistiocitosi emofagocitica (HLH)

La **FHLH di tipo 2** è dovuta ad una mutazione del gene codificante per la perforina (PRF1)^(9,10), proteina sintetizzata nei linfociti T citotossici ed NK che viene immagazzinata con il granzima B nei granuli intracellulari lisosomici, per essere poi liberata a livello della sinapsi immunologica nella cellula bersaglio attraverso la riorganizzazione dei microtubuli (MTOC – *Microtubule Organizing Complex*)⁽¹¹⁾. In presenza di calcio, la perforina forma dei pori sulla superficie della cellula bersaglio, permettendo così l'ingresso dei granzimi che, attraverso una cascata enzimatica, mandano in apoptosi la cellula bersaglio stessa⁽¹²⁾. In assenza di perforina, l'ingresso dei granzimi nella cellula bersaglio può avvenire ugualmente ma non viene prodotto un adeguato effetto citotossico. Le mutazioni nonsense di PRF1, causando la mancata produzione della perforina, si associano ad esordio in età infantile⁽¹³⁾, mentre le mutazioni missense del gene, responsabili di alterazioni conformazionali della molecola di perforina che ne inibiscono la sintesi in assetto funzionale, possono essere diagnosticate anche più tardivamente⁽¹⁴⁾. La FHLH di tipo 2 interessa circa il 20%-40% dei soggetti con FHLH.

La **FHLH di tipo 3** è dovuta alla mutazione del gene UNC13D, identificato nel 2003⁽¹⁵⁾, che è localizzato a livello della regione cromosomica 17q25. Il gene UNC13D codifica per la proteina Munc 13-4, che svolge un ruolo essenziale durante la fusione del granulo citotossico alla membrana nel processo di degranulazione a livello del sito di contatto fra la cellula T e la cellula bersaglio. Nella FHLH di tipo 3, che interessa circa il 20-25% dei soggetti con linfocitocitosi familiare, l'immagazzinamento dei granuli litici contenenti perforina e granzimi A e B sulla membrana cellulare appare normale, ma viene impedito il priming dei granuli durante la fusione e il conseguente rilascio degli enzimi citolitici.

La **FHLH di tipo 4** è dovuta ad una mutazione del gene STX11, localizzato a livello della regione cromosomica 6q24. Il gene STX11 codifica per la proteina integrale di membrana sintassina 11, che è un componente recettoriale di SNAP (*Soluble NSF Attachment Protein*), appartenente quindi alla famiglia delle proteine SNARE (*SNAREceptor*). La sintassina 11 viene espressa dai monociti, dalle cellule NK e dai linfociti T citotossici ed è coinvolta nel priming vescicolare e nella fusione di membrana, svolgendo pertanto un ruolo essenziale nel processo di degranulazione⁽¹⁶⁾. La FHLH di tipo 4 interessa circa il 14% dei casi non classificabili come FHLH di tipo 1.

La **FHLH di tipo 5** è associata ad una alterazione genetica identificata a livello della regione cromosomica 19p, che codifica per la proteina Munc 18-2 (chiamata anche STXBP2, syntaxin binding protein 2), che è coinvolta nella regolazione del *trafficking* intracellulare e nel controllo dell'assemblaggio/disassemblaggio del complesso SNARE^(17,18). Attraverso l'interazione con varie proteine SNARE nei differenti tipi cellulari, STXBP2 contribuisce al meccanismo dell'esocitosi dei granuli⁽¹⁹⁾. Nella FHLH di tipo 5, la cui frequenza è circa il 10% di tutte le forme familiari, viene quindi

impedita la degranulazione e la funzione citotossica delle cellule NK e dei linfociti T.

Nonostante l'eterogeneità genetica, i pazienti con FHLH hanno generalmente un fenotipo clinico omogeneo ed indistinguibile, che è indipendente dall'alterazione genetica sottostante. Sempre nell'ambito delle forme ereditarie, esistono almeno quattro forme di immunodeficienza congenita che possono essere alla base di una sindrome emofagocitica, clinicamente del tutto sovrapponibile alla FHLH (Tabella 1):

- la **sindrome di Chédiak-Hidashi (CHS)** e la **sindrome di Griscelli di tipo II (GS2)** sono disordini autosomici recessivi associati a albinismo parziale e immunodeficienza dovuta a difetti del trafficking lisosomico. La CHS è causata da mutazioni di un gene (*LYST*) localizzato sulla regione cromosomica 1q43 e la cui funzione sembra essere correlata ai passaggi finali della secrezione dei granuli citotossici⁽²⁰⁾. Nella GS2 sono state identificate mutazioni a carico del gene codificante per la proteina Rab27a, localizzato sulla regione cromosomica 15q21⁽²¹⁾. Rab27a interagisce con Munc 13-4 ed è coinvolta nell'esocitosi dei granuli citotossici⁽²²⁾;
- la **sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo II**, causata da mutazioni a carico del gene AP3B1, è caratterizzata da albinismo oculocutaneo, alterazioni della funzionalità piastrinica (deficienza del pool di riserva, ovvero un deficit nel contenuto dei granuli piastrinici) e neutropenia, con incrementata suscettibilità alle infezioni⁽²³⁾. La sindrome linfoproliferativa X-linked di tipo I, nota anche come sindrome di Duncan, è causata da mutazioni del gene SH2D1A⁽²⁴⁾, localizzato a livello della regione cromosomica Xq25, che codifica per la proteina SAP (*signalling lymphocyte activating molecule (SLAM)-associated protein*). Questa proteina svolge un ruolo molto importante nella trasduzione del segnale e nell'attivazione delle funzioni citotossiche dei linfociti T e delle cellule NK. Mutazioni a carico del gene SH2D1A sono quindi responsabili di alterazioni dei segnali intracellulari e conseguenti interazioni difettive fra cellule immunitarie a diversi livelli⁽²⁵⁾;
- la **sindrome linfoproliferativa X-linked di tipo 2 (XLP-2)** è associata a mutazioni nel gene BIRC4A, anch'esso localizzato nella medesima regione cromosomica Xq25, che codifica per la proteina XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis*). Il deficit di espressione di XIAP si associa a un aumento dell'apoptosi dei linfociti per stimoli diversi. La malattia si presenta tipicamente con una sindrome emofagocitica innescata dal virus di Epstein Barr (EBV), ma talora anche da altri agenti virali. Nel 60% dei pazienti, infatti, si sviluppa una mononucleosi fulminante, che nella maggior parte dei casi conduce a morte entro 1-2 mesi. In molti casi di XLP-2, tuttavia, la sindrome emofagocitica non si associa a cause infettive riconosciute, e i pazienti possono essere completamente asintomatici, talora fino all'età adulta⁽²⁶⁾.

Altre condizioni di immunodeficienza nelle quali occasionalmente è possibile una manifestazione di sindrome emofagocitica sono rap-

presentati dalla sindrome di DiGeorge, dalla sindrome da immunodeficienza severa combinata (SCID) e dalla malattia granulomatosa cronica.

Forme acquisite o secondarie

Le forme acquisite di HLH possono essere scatenate da eventi patologici diversi, più spesso infezioni, patologie tumorali maligne e alcune malattie autoimmuni. Si manifestano generalmente negli adulti o nei bambini in età scolare, ma l'età di insorgenza della malattia non è di per sé indicativa di una forma acquisita. In particolare, forme primarie misconosciute devono essere sospettate in presenza di HLH recidivanti, soprattutto in assenza di un chiaro evento scatenante. Nell'adulto, la più estesa casistica riportata in letteratura (2.197 casi) ha identificato come fenomeno causale nella grande maggioranza dei casi un'infezione, più frequentemente da EBV e HIV, o una patologia tumorale maligna (nel 44% linfomi, quasi equamente suddivisi tra linfomi a cellule T/NK e a cellule B). L'associazione con patologie autoimmuni, per lo più sistemiche ma anche organo-specifiche, o con altre particolari condizioni, è invece osservata con minor frequenza (10-15% dei casi) ⁽²⁷⁾.

Infezioni

Le infezioni sono il più frequente evento scatenante associato alla HLH, e pressoché tutti gli agenti infettivi sono stati implicati nella sua insorgenza. Secondo una recente metanalisi, gli agenti infettivi più frequentemente riconosciuti responsabili di HLH dell'adulto sono EBV, CMV e HIV tra i virus, *M. tuberculosis* e *Rickettsiae* tra i batteri, *Leishmania* tra i parassiti e *Histoplasma* tra i funghi ⁽²⁷⁾. Per quanto riguarda le infezioni virali, un ruolo prominente è esercitato dall'EBV, in maniera più evidente nelle casistiche asiatiche e soprattutto in quelle giapponesi ^(28,29). Il ruolo patogenetico di EBV nella HLH si esplica attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione NFκB e la conseguente iperespressione di citochine di tipo Th1, che conduce all'attivazione dei linfociti T e delle cellule NK ⁽³⁰⁾. Per quanto riguarda i casi legati ad HIV, essi sono spesso una conseguenza di infezioni opportunistiche o dell'occorrenza di linfomi maligni, che agiscono da fattori scatenanti nelle fasi di malattia conclamata, ma la HLH è stata osservata anche nel contesto della sindrome da immunoricostruzione che può seguire l'introduzione della terapia di associazione *highly active-anti retroviral therapy* (HAART). Infine, casi di HLH sono stati riscontrati nel corso di infezioni severe da virus influenzali A del ceppo H1N1 durante una recente epidemia ⁽³¹⁾.

Neoplasie maligne

Le neoplasie maligne sono tra i principali eventi scatenanti della HLH dell'adulto e più raramente del bambino. In particolare, la HLH può manifestarsi come quadro d'esordio in corso di patologia tumorale (*malignancy-triggered* HLH) ma anche durante o

dopo trattamento chemioterapico, spesso in fase di remissione di malattia ⁽³²⁾. In particolare, sebbene la HLH associata alla chemioterapia rappresenti un evento spesso misconosciuto a causa del sovrapporsi delle caratteristiche cliniche con le alterazioni di laboratorio e gli effetti collaterali tipicamente osservati durante trattamento chemioterapico, il sospetto diagnostico deve essere sollevato in caso di neutropenia e piastrinopenia prolungate, sintomi polmonari e neurologici inattesi o alterazioni epatiche di rilievo ⁽³³⁾. Le neoplasie più frequentemente associate ad HLH sono senza dubbio quelle ematologiche, che possono indurre HLH tramite incremento della produzione citochinica, attivazione diretta da parte dei linfociti trasformati o tramite una perdita delle funzioni regolatorie dell'omeostasi immunologica in seguito alle disfunzioni dell'emopoiesi legate alla stessa neoplasia o alle terapie. I linfomi EBV-associati rappresentano un classico evento causale. Tuttavia non deve essere dimenticato che in un contesto immunitario alterato dalla patologia sottostante, anche gli eventi infettivi (batterici, virali o fungini) spesso associati ai trattamenti possono concorrere allo scatenamento di HLH. Fra le patologie oncoematologiche più frequentemente associate ad HLH nell'adulto sono compresi i linfomi a cellule T e NK, i linfomi a cellule B (soprattutto il linfoma B diffuso a grandi cellule), il linfoma di Hodgkin (in particolare quando associato a EBV) e le leucemie acute mieloidi e linfoidi ⁽²⁷⁾. In generale, poiché la probabilità che lo sviluppo di HLH sia legato ad un sottostante processo neoplastico aumenta con l'età, nei pazienti adulti con diagnosi di HLH deve sempre essere ricercata una eventuale neoplasia occulta ⁽³³⁾. In ogni caso, indipendentemente dall'età di esordio, le forme di HLH legate ai tumori maligni sono generalmente le forme a prognosi peggiore ⁽³⁴⁾. Nel contesto delle neoplasie ematologiche maligne, la HLH può talora insorgere in seguito al trapianto allogenico di CSE, favorita da regimi di condizionamento contenenti fludarabina, dalle infezioni e riattivazioni virali, dalla ricostituzione immunologica, e dalla malattia trapianto verso ospite (*graft-versus-host disease*, GvHD). In particolare, la HLH deve essere messa in diagnosi differenziale con la sindrome da attecchimento e con la GvHD in pazienti che manifestino febbre persistente senza apparenti cause infettive nell'immediato periodo post-trapianto; caratteristiche tipiche di questi quadri sono livelli estremamente elevati di ferritinemia e del recettore solubile dell'IL-2 (sCD25) oltre al riscontro anatomo-patologico di emofagocitosi tissutale ⁽³⁵⁾. Alcuni trattamenti immunomodulanti recentemente introdotti nella pratica clinica, quali le CAR-T cells, gli anticorpi monoclonali bi-specifici come il blinatumumab, e le cellule T citotossiche possono determinare una sindrome da rilascio citochinico clinicamente simile alla sindrome emofagocitica, che in genere appare responsivo al trattamento precoce con l'inibitore del recettore di IL-6 tocilizumab ⁽³⁶⁾.

Patologie autoimmuni

La patologie autoimmuni più frequentemente associate alla HLH

(in questo caso spesso definita MAS) sono il lupus eritematoso sistemico nell'adulto e l'artrite idiopatica giovanile nel bambino. Le manifestazioni cliniche includono tipicamente febbre, epatosplenomegalia, epatite, linfadenopatie e coagulazione intravascolare disseminata, mentre le citopenie sono spesso tardive. La MAS può essere scatenata da infezioni, flares di malattia o cambiamenti terapeutici. Se è vero che l'aumento della terapia immunosoppressiva o la somministrazione di immunoglobuline ad alte dosi possono talora essere sufficienti nell'arrestare il processo, recentemente sono state riportate evidenze di una rilevante efficacia terapeutica di anticorpi monoclonali diretti contro IL-1 e IL-6⁽³⁷⁾.

Patogenesi

Indipendentemente dalla causa e dal fattore scatenante, il processo patogenetico alla base della HLH si fonda su un'eccessiva concentrazione di citochine infiammatorie, che ne mediano tutti i sintomi e i segni. La produzione di tali citochine viene innescata dall'attivazione dei linfociti T citotossici, i quali, rilasciando IFN-gamma in elevate quantità, avviano le fasi successive della risposta infiammatoria e l'attivazione dei macrofagi, di fatto innescando un incremento progressivo e incontrollato della risposta infiammatoria (tempesta citochimica)⁽³⁸⁾. Il difetto di base consiste in un'alterazione della funzione citotossica delle cellule T e NK: in condizioni normali l'attivazione del T-cell receptor (TCR) da parte degli antigeni associati al complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC-I) provoca la polarizzazione cellulare e la migrazione dei granuli citotossici, i quali si fondono con la membrana citoplasmatica a livello della sinapsi immunologica e rilasciano il proprio contenuto nello spazio sinaptico; il granzima così rilasciato entra nella cellula bersaglio attraverso i pori creati dalla perforina e, agendo in sinergia con il legame tra FAS e FAS-ligando, attiva la via delle caspasi innescando il processo apoptotico⁽³⁹⁾. Il motivo per cui questa alterazione nella via secretoria citolitica delle cellule T e NK si risolve in un tale stato di infiammazione eccessiva e incontrollata non è perfettamente chiaro, ma sembra essere legato a un doppio meccanismo. Da un lato si evidenzia un'inefficienza nell'eliminazione dell'antigene responsabile della risposta immunitaria, con conseguente persistente attivazione delle cellule presentanti l'antigene (*antigen-presenting cells, APC*) e prolungamento della stimolazione immunitaria. Dall'altro, una volta eliminato il fattore scatenante, si verifica un'impossibilità al mantenimento dell'omeostasi immunologica tramite contrazione della risposta infiammatoria, evento in cui la perforina sembra giocare un ruolo critico; lo spegnimento della risposta infiammatoria, infatti, sembra almeno in parte legato al *killig* tramite citolisi delle APC e dei linfociti T da parte delle cellule NK. L'attivazione prolungata e eccessiva delle APC è quindi responsabile di una eccessiva proliferazione e migrazione tissutale dei linfociti T, con proliferazione e infiltrazione tissutale da parte delle cellule attivate e livelli

persistentemente elevati di citochine pro-infiammatorie⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Sebbene una comune disregolazione dei complessi meccanismi immunologici rappresenti la base di tutte le forme di HLH, in particolare per quanto concerne il comparto citotossico CD8+, un recentissimo studio promosso dalla *German Society for Paediatric Oncology and Hematology* suggerisce un possibile differente meccanismo patogenetico fra le forme di HLH primitive familiari, le forme secondarie non associate ad eziologia virale e le forme secondarie virus-associate, con un profilo di attivazione dei linfociti T CD4+ specifico per le forme famigliari⁽⁴¹⁾.

Diagnosi e clinica

La diagnosi di HLH si fonda su criteri elaborati nel 1994 e revisionati nel 2004 dalla *Histiocyte Society* sulla base dell'arruolamento dei pazienti nei trials clinici denominati HLH-94⁽⁴²⁾ e HLH-2004⁽⁴³⁾; benché non siano stati validati prospetticamente, i criteri individuati dallo studio HLH-2004 costituiscono oggi i criteri diagnostici *de facto* per la HLH (Tabella 2). La maggior parte di questi segni e sintomi è imputabile alla presenza di alti livelli di citochine circolanti, responsabili della febbre (tipicamente persistente e maggiore di 38,5°C), della mielosoppressione con relative citopenie periferiche (più frequentemente anemia e piastrinopenia), e della inibizione dell'enzima lipoprotein-lipasi (che idrolizza i trigliceridi sulla superficie cellulare permettendo l'ingresso nella cellula di acidi grassi e glicerolo), con conseguente aumento dei trigliceridi circolanti. I macrofagi attivati secernono inoltre grandi quantità di attivatore del plasminogeno, il quale provoca uno stato di iperfibrinolisi con riduzione del fibrinogeno sierico. La ferritina è una proteina di

Diagnosi molecolare: mutazione nota per indurre HLH	
oppure almeno 5 dei seguenti 8 criteri:	
Criteri clinici	- febbre - splenomegalia
Criteri di laboratorio	- citopenia in almeno due linee Hb < 9 g/dl Plt < 100x10 ⁹ /l ANC < 1x10 ⁹ /l - ipertrigliceridemia (≥ 265 mg/dl) e/o ipofibrinogenemia (≤ 150 mg/dl) - ferritinemia ≥ 500 ng/ml - sCD25 (sIL2R) ≥ 2400 U/ml
Criteri isto-citologici	- emofagocitosi midollare, splenica o linfonodale - funzionalità NK ridotta o assente
Criteri di supporto: sintomi di interessamento del sistema nervoso centrale, linfadenomegalie, ittero, edemi, rash cutaneo, aumento degli enzimi epatici, ipoprotidemia, iponatremia, aumento VLDL, riduzione HDL.	

Tabella 2 – Criteri diagnostici secondo protocollo HLH-2004⁽⁴³⁾

fase acuta, rilasciata dai macrofagi attivati. L'iperferritinemia è un indice di HLH molto sensibile la cui specificità aumenta con l'aumentare del suo livello. Valori superiori ai limiti di norma sono infatti tipici di molte condizioni infiammatorie, ma più essi sono elevati più diviene probabile una diagnosi di HLH: in assenza di cause di sovraccarico di ferro, valori di ferritinemia maggiori di 10.000 ng/ml nei bambini hanno una specificità superiore al 90%⁽⁴⁴⁾, che raggiunge il 100% quando superiori a 30.000 ng/ml⁽⁴⁵⁾; tale specificità è minore nell'adulto, in cui lo spettro di diagnosi differenziale è più vasto. In ogni caso, se è vero che pazienti affetti da HLH possono avere valori di ferritinemia solo modestamente aumentati, valori normali di ferritina possono ragionevolmente permettere di escluderne la diagnosi sia negli adulti che nei bambini⁽⁵⁾. La pressoché universale disponibilità del dosaggio di laboratorio della ferritina la rende il parametro infiammatorio più utile, benché sia meno specifica e sensibile del CD25 solubile⁽²⁾. I valori di sCD25 (o sIL2R) rispecchiano l'attivazione delle cellule T, e valori estremamente elevati sono piuttosto specifici per la HLH: un valore superiore a 2 deviazioni standard sopra la media ha infatti una sensibilità del 93% nei bambini, mentre negli adulti tale parametro non è stato studiato in maniera estesa⁽⁵⁾. I criteri diagnostici pongono un cut-off pari a 2400 U/ml, ma è stata dimostrata una variabilità legata all'età, con valori più alti durante l'infanzia⁽⁴⁶⁾, di cui bisognerebbe tenere conto nell'interpretazione del dato. Poiché sCD25 correla con l'attività di malattia più degli altri indici infiammatori⁽²⁾, i suoi livelli rappresentano un parametro che in casi particolari può essere molto utile per la diagnosi e il follow-up, la cui utilità appare tuttavia controbilanciata dalla non universale disponibilità del dosaggio di laboratorio. Un altro marcatore che si è mostrato affidabile è il CD163 solubile (sCD163), che rappresenta la porzione extracellulare del recettore per complessi emoglobina-apto globina. sCD163, che è espresso solamente da macrofagi e monociti, aumenta sensibilmente durante l'infiammazione e l'attivazione macrofagica⁽⁴⁷⁾; in corso di HLH i livelli di sCD163 sono infatti significativamente più alti che nelle altre condizioni infiammatorie⁽⁴⁸⁾, per cui possono rivelarsi utili nella diagnosi differenziale. Tuttavia, come per sCD25, la scarsa diffusione del dosaggio di laboratorio rende tale parametro poco fruibile nella maggior parte dei centri. Tra i criteri isto-citologici, l'emofagocitosi, considerata presente se evidente in 1-10/500 cellule, è un segno di attivazione dei macrofagi; dal punto di vista morfologico essa è caratterizzata dalla presenza nel midollo e in altri tessuti di macrofagi al cui interno possono essere inclusi eritrociti, leucociti, piastrine e i loro precursori. Sebbene abbia dato il nome alla sindrome, l'emofagocitosi non è un fenomeno specifico né sensibile, in quanto può essere riscontrata in assenza di HLH anche in seguito a emotrasfusioni o durante eventi infettivi e malattie autoimmuni, ed è quindi considerata uno dei criteri diagnostici meno importanti⁽⁴⁹⁾. È pre-

sente alla diagnosi solo in una minoranza dei casi, mentre si sviluppa in genere con la progressione di malattia. L'attività delle cellule NK, la cui misurazione è disponibile solo in laboratori specializzati (richiedendo in genere tempi troppo elevati per essere di supporto a una diagnosi rapida), appare persistentemente ridotta o assente nelle forme familiari di HLH, pur in assenza di una riduzione numerica delle cellule NK stesse; al contrario, riduzioni transitorie sia dell'attività che del numero delle cellule NK possono essere osservate nelle forme acquisite, con tendenza alla normalizzazione dopo la risoluzione del quadro⁽⁵⁾. Altre caratteristiche cliniche frequentemente riscontrate che vengono considerate criteri di supporto alla diagnosi di HLH comprendono sintomatologia neurologica e alterazioni degli indici di necrosi e di funzionalità epatica (Tabella 2). L'interessamento neurologico, che in genere si associa ad un decorso meno favorevole della sindrome emofagocitica, è stato riportato con frequenza variabile dal 62% al 73% nelle diverse casistiche pediatriche^(42,43). Nei soggetti adulti non sono disponibili dati attendibili di incidenza dell'interessamento neurologico, per la cui non infrequente occorrenza viene tuttavia richiesta un'attenta valutazione clinico-strumentale al momento della diagnosi⁽⁵⁰⁾ comprensiva di esame obiettivo neurologico, risonanza magnetica e rachicentesi⁽²⁾. Il sistema nervoso centrale può essere interessato da un'infiltrazione diffusa delle leptomeningi da parte di linfociti e istiociti, che nei casi più severi può estendersi fino agli spazi perivascolari e alla sostanza bianca, provocando aree di necrosi e demielinizzazione; i nervi periferici possono invece essere danneggiati dall'ingresso dei macrofagi nel citoplasma delle cellule di Schwann con conseguente dissociazione dei foglietti mielinici e sviluppo di polineuropatia periferica demielinizzante⁽⁵¹⁾. Le manifestazioni neurologiche conseguenti possono essere diverse e di gravità variabile, includendo encefalopatia, deficit dell'attenzione, disorientamento, alterazioni cognitive o del linguaggio, convulsioni, coma, e talora interessamento dei nervi periferici (fino all'emiplegia o alla tetraplegia). L'esame del liquor mostra in genere iperprotidorrachia, pleiocitosi linfocitaria e/o emofagocitosi, mentre l'*imaging* con RMN può mostrare lesioni focali, aumentato *enhancement* leptomeningeo o edema diffuso⁽⁵⁰⁾. Nella HLH il fegato è l'organo più frequentemente interessato, in genere per infiltrazione diretta da parte dei linfociti T citotossici, il cui trofismo per le vie biliari è responsabile dell'aumento della bilirubina diretta e del tipico quadro biotico di infiltrato periportale; altre alterazioni tipiche sono un aumento delle transaminasi e una riduzione dell'albumina sierica⁽⁵²⁾. Un difetto della funzione epatica è tanto frequente da suggerire di considerare altre diagnosi se non è presente almeno un rialzo delle transaminasi, e di sospettare la HLH in tutti i bambini che si presentano con insufficienza epatica di natura indeterminata. In corso di HLH anche il distretto cutaneo può essere interessato da diverse alterazioni, le cui manifestazioni comprendono più frequentemente

rash eritemato-maculopapulari, eritrodermia diffusa, edema sottocutaneo, panniculite e porpora; queste lesioni sono più spesso dovute alla diretta infiltrazione della cute da parte dei linfociti attivati^(2,33). Poiché i singoli criteri clinici, di laboratorio e istocitologici non sono specifici per HLH, è importante che essi vengano valutati anche per l'intensità di presentazione e la rapidità di progressione ed è fondamentale che la loro presenza venga considerata in combinazione⁽⁴⁵⁾. Infatti, sebbene diversi di questi elementi possano essere presenti nei pazienti immunocompetenti in risposta ad uno stimolo infettivo, essi sono in genere più accentuati nella HLH, il cui sospetto diagnostico viene fortemente suggerito dalla rapidità di progressione delle organomegalie, delle citopenie e delle alterazioni biochimiche. Il quadro clinico, pertanto, deve sempre essere valutato nel suo complesso, considerando la HLH come un possibile evento finale comune a molte condizioni iperinflammatorie⁽⁴⁵⁾. Per facilitare il corretto inquadramento clinico e favorire l'instaurarsi di terapie adeguate e tempestive, nel 2011 è stata proposta una revisione dei criteri diagnostici, che sono stati suddivisi sulla base del meccanismo fisiopatologico sottostante e al cui interno sono state aggiunte nuove caratteristiche cliniche e laboratoristiche⁽²⁾ (Tabella 3). In questa revisione sono state considerate tre categorie di elementi diagnostici in relazione alle attuali conoscenze sui meccanismi patogenetici: l'evidenza di uno stato di immunodeficienza predisponente, una condizione indicativa di rilevante attivazione immunitaria e la presenza di alterazioni immunopatologiche. Nella pratica clinica, la presenza di segni e sintomi appartenenti a tutte e tre le categorie permette di rafforzare il sospetto di HLH e facilita la diagnosi differenziale con altri stati infiammatori, nei quali tipicamente una funzione citotossica conservata limita l'attivazione immunitaria e la comparsa di un conseguente danno tissutale di rilievo⁽⁵³⁾. In questo ambito è opportuno ricordare che gli studi da cui sono stati derivati i criteri diagnostici della HLH sono stati condotti esclusivamente su popolazioni di pazienti pediatrici; negli anni più recenti si è assistito ad una crescente attenzione verso le mani-

festazioni della sindrome emofagocitica del paziente adulto, con evidenza di frequenze variabili di segni e sintomi nelle diverse classi di età. In generale nel paziente adulto viene più spesso osservata la presenza di febbre, citopenie, emofagocitosi, elevati livelli di ferritina e di sCD25, mentre il riscontro di splenomegalia, ipofibrinogenemia e ipertrigliceridemia appare meno frequente e sembra esservi una scarsa correlazione con la funzionalità ridotta o assente delle cellule NK⁽³⁴⁾.

Terapia

Nei bambini affetti da FHLH, che in assenza di trattamento hanno un'aspettativa di vita generalmente inferiore ai due mesi, il protocollo HLH-94 aveva documentato una sopravvivenza globale a 5 anni del 55%⁽⁵⁴⁾, con il 94% dei decessi verificatosi nelle prime 8 settimane di trattamento in pazienti con malattia non controllata. In questo stesso studio, dove il rapido aumento della bilirubina, l'alta conta cellulare nel liquor, un valore di ferritinemia superiore a 2000 ng/ml e la persistenza della febbre per più di due settimane dopo l'inizio della terapia erano stati identificati quali fattori associati ad una prognosi negativa⁽⁵⁴⁾, il trapianto allogenico di CSE aveva aumentato la probabilità di sopravvivenza fino al 62%. Successivamente, con l'introduzione dei regimi ad intensità ridotta e l'acquisizione di una maggior esperienza, la sopravvivenza post-trapianto è ulteriormente incrementata fino ad un attuale 92%⁽⁵⁵⁾. Per quanto riguarda le forme secondarie, la mortalità varia dall'8-22% per le forme associate a malattie autoimmuni al 18-24% per le forme associate ad infezione da EBV⁽⁵⁶⁾. Indipendentemente dalla causa di sindrome emofagocitica, l'inizio tempestivo di una terapia efficace è di importanza fondamentale per la sopravvivenza del paziente. Inoltre, dove possibile, alla diagnosi è molto importante identificare gli eventuali fattori scatenanti che possano essere eliminati, così da ridurre il carico antigenico che stimola il protrarsi dello stato infiammatorio. Ad eccezione dei casi associati a patologie autoimmuni o oncologiche, il trattamento iniziale è lo stesso per le forme genetiche e per quelle acquisite⁽²⁾.

Stato di immunodeficienza predisponente	Attivazione immunitaria	Alterazioni immunopatologiche
<ul style="list-style-type: none"> - Funzionalità NK ridotta o assente - Difetti di citotossicità genetici (storia familiare di HLH o episodi pregressi di HLH o di citopenie non spiegate) - Fattori scatenanti antigenici (infezioni, tumori, patologie autoimmuni) 	<ul style="list-style-type: none"> - Febbre - Splenomegalia/epatomegalia - Iperferritinemia - sCD25 aumentato - sCD163 aumentato 	<ul style="list-style-type: none"> - Citopenie - Ipofibrinogenemia o ipertrigliceridemia - Emofagocitosi - Epatite - Interessamento SNC
In evidenza i criteri HLH-2004.		

Tabella 3 – Proposta di revisione dei criteri diagnostici.⁽²⁾

L'eventuale presenza di un'infezione al momento della diagnosi se possibile non deve ritardare l'inizio della terapia immunosoppressiva, poiché la soppressione del processo infiammatorio rappresenta l'obiettivo principale della terapia di induzione. Sebbene la terapia di induzione non sia diversa, la differenziazione in forme genetiche e acquisite appare decisiva per stabilire la miglior terapia di consolidamento, in particolare per quanto riguarda le eventuali indicazioni al trapianto allogenico di CSE. Le attuali linee guida per il trattamento della HLH si basano sui due principali studi clinici, HLH-94⁽⁴²⁾ e HLH-2004⁽⁴³⁾, che prevedevano regimi di terapia incentrati su una combinazione di farmaci antiproliferativi, anti-infiammatori linfocitolitici e immunosoppressori, quali l'etoposide, gli steroidi, il siero antilinfocitario (ATG) e la ciclosporina A (CSA). L'etoposide fosfato (VP-16), inibitore dell'enzima topoisomerasi II utilizzato come antineoplastico, è il primo farmaco ad essersi dimostrato certamente efficace nei pazienti con sindrome emofagocitica. Dotato di spiccata tossicità nei confronti dei linfociti T attivati, il VP-16 sembra avere un'attività specifica nel caso della HLH associata ad EBV. L'etoposide è eliminato sia per via renale che per metabolismo epatico ed escrezione biliare. Poiché nei pazienti con insufficienza renale la clearance dell'etoposide è ridotta, il dosaggio deve essere aggiustato in base alla clearance della creatinina, con una riduzione del 25% per valori di clearance compresi fra i 10 e i 50 ml/min, del 50% per valori inferiori a 10 ml/min e del 75% in caso di clearance inferiore a 10 ml/min associata a iperbilirubinemia con bilirubina superiore ai 3 mg/dl. Al contrario, in caso di iperbilirubinemia isolata o di neutropenia con funzionalità renale conservata non viene consigliata una riduzione del dosaggio⁽²⁾. Inoltre la posologia deve essere adattata nei pazienti molto anziani, ove è consigliata una riduzione del 50% del dosaggio terapeutico⁽³³⁾. La somministrazione della prima dose di etoposide entro le prime quattro settimane dalla diagnosi è fondamentale nel prevenire il danno d'organo irreversibile bloccando la proliferazione dei linfociti CD8+ e dei macrofagi⁽⁵⁴⁾. In associazione alla terapia antiproliferativa, un ruolo fondamentale per interrompere il processo patogenetico della HLH è svolto dagli steroidi per le loro proprietà anti-infiammatorie e linfocitolitiche; tra questi, viene generalmente preferito il desametasone per la sua maggiore capacità di penetrazione nel sistema nervoso centrale⁽³⁸⁾.

Operativamente, il protocollo HLH-94⁽⁴²⁾ prevede una induzione della durata di 8 settimane includente l'associazione di desametasone, somministrato inizialmente alla dose di 10 mg/m² e successivamente ridotto del 50% ogni due settimane, etoposide 150 mg/m² somministrato due volte alla settimana per le prime 2 settimane e poi settimanalmente. Nei pazienti con evidenza di interessamento del SNC la fase di induzione deve prevedere anche la somministrazione intratecale settimanale di methotrexate e idrocortisone, fino alla normalizzazione del liquor e alla risoluzione dei sintomi neu-

rologici per un massimo di 4 settimane⁽⁵⁷⁾. Al termine della fase di induzione, i pazienti con forme secondarie interrompono il trattamento per riprenderlo solo in caso di recidiva, mentre i pazienti con forme familiari proseguono con una terapia di mantenimento come ponte verso un trapianto allogenico. Durante il mantenimento l'etoposide viene proseguito ogni due settimane, alternato a boli di desametasone (10 mg/m² per tre giorni consecutivi), in associazione a ciclosporina (a dosaggi personalizzati con l'obiettivo di ottenere una concentrazione sierica pari a 200 ng/ml. Nel protocollo HLH-94 i pazienti avviati a trapianto allogenico hanno ricevuto un condizionamento comprendente busulfano, ciclofosfamide ed etoposide, con l'aggiunta di ATG in caso di donatore non familiare⁽⁴²⁾. Insieme all'evidenza di una buona efficacia globale, l'analisi dei risultati del protocollo HLH-94 aveva mostrato una significativa proporzione di pazienti deceduti durante la fase di induzione per mancata risposta. Per tale ragione il protocollo HLH-2004 era stato disegnato con l'intento di rafforzare la terapia anticipando l'inizio della ciclosporina nella fase di induzione. Tale modifica terapeutica, tuttavia, essendosi associata ad un incremento della neurotossicità, non è stata recepita all'interno delle linee guida attualmente in essere. È importante sottolineare che entrambi i protocolli erano stati disegnati per pazienti pediatrici e non sono mai stati esaminati sotto il profilo di tossicità ed efficacia nell'adulto, contesto nel quale mancano trials mirati. Per tale ragione la *Histiocyte Society* ha avviato un apposito gruppo di lavoro focalizzato sulla HLH dell'adulto con lo scopo di creare un registro internazionale e di sviluppare raccomandazioni specifiche. Nel paziente adulto la diagnosi di HLH è frequentemente posta nei reparti di terapia intensiva in pazienti trattati per episodi settici gravi, in cui molte caratteristiche cliniche e laboratoristiche sono di difficile attribuzione causale. In questo contesto, infatti, la decisione di impostare un trattamento per la HLH si basa più su un elevato sospetto clinico che su una diagnosi di certezza, e nel singolo paziente l'attuazione di una terapia immunosoppressiva deve essere ponderata sul rapporto rischio-beneficio⁽³⁸⁾. Un tentativo terapeutico con sola terapia steroidea può essere indicato nei pazienti con HLH secondaria con quadro clinico stabile, per poi eventualmente intensificare il trattamento in caso di peggioramento o mancato miglioramento entro 24-48 ore. In generale, l'utilizzo dello schema di trattamento del protocollo HLH-94 nell'adulto può essere indicato nei casi di sindrome emofagocitica severa in assenza di un fattore scatenante noto, nei casi di HLH familiare a presentazione tardiva e nei casi di HLH recidivata⁽³³⁾.

Terapia di supporto

Nei pazienti con HLH, oltre al trattamento specifico, è di particolare importanza un'adeguata terapia di supporto. Dato l'elevato rischio di coagulopatia da consumo e di difetti di funzionalità piastrinica, è indicato mantenere una conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/l$ ⁽²⁾. L'infusione endovenosa di immunoglobuline può avere una du-

plice valenza: a dosaggio sostitutivo per compensare la ridotta immunità umorale legata alla patologia o alla terapia immunosoppressiva, e a dosaggio terapeutico come parte della terapia antinfiammatoria, in associazione al cortisone, con l'intento di bloccare il recettore Fc, di inibire l'attivazione del complemento e di neutralizzare le citochine. I due aspetti possono essere combinati, associando l'infusione di immunoglobuline a dosaggio terapeutico alla terapia steroidea nella fase di induzione, e proseguendo con l'infusione a dosaggio sostitutivo nei casi in cui sia dimostrato un deficit di immunoglobuline sieriche⁽³³⁾. Di particolare importanza, oltre ad una adeguata profilassi antifungina e contro *Pneumocystis jirovecii*, è il trattamento tempestivo dell'ipertensione arteriosa nei pazienti in terapia con ciclosporina, per la dimostrata associazione di tali fattori con lo sviluppo di PRES (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)⁽⁵⁷⁾.

Contesti particolari

Sindrome emofagocitica associata a neoplasie maligne

Nell'ambito delle HLH secondarie, la sindrome emofagocitica associata a neoplasie maligne (*malignancy-associated* HLH, MAHLH) rappresenta la forma a prognosi peggiore. In questo contesto mancano studi clinici prospettici, per cui non è chiaro se l'approccio iniziale debba mirare primariamente alla risoluzione della HLH o al trattamento della neoplasia. Nel caso delle neoplasie linfoproliferative, viene suggerita l'aggiunta di etoposide ai normali schemi di trattamento chemioterapici (ad esempio utilizzando schemi CHOEP o CHOEP-*like*). Nel caso di HLH ad esordio in corso di chemioterapia, qualora venga riconosciuta una concausa di natura infettiva, appare fondamentale l'attuazione di un tempestivo trattamento antimicrobico mirato. In tali casi sia l'aggiunta di ulteriore immunosoppressione che la somministrazione dei successivi cicli chemioterapici devono essere ben ponderate⁽⁵⁸⁾.

Sindrome emofagocitica associata a malattie autoimmuni

Nella sindrome emofagocitica associata a malattie autoimmuni (MAS) la terapia standard di prima linea consiste in boli di metilprednisolone (30 mg/kg per 3 giorni seguiti da 2-3 mg/kg die suddivisi in 2-4 dosi)⁽⁵⁹⁾; in caso di fallimento, possono essere utilizzati con successo gli inibitori di calcineurina (CSA o tacrolimus), o un anticorpo diretto contro il recettore dell'interleuchina 1 denominato anakinra⁽³³⁾.

Sindrome emofagocitica associata a infezione da EBV

Nelle forme di HLH correlate a infezione da EBV è fortemente indicato associare al trattamento standard l'anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab somministrato settimanalmente al dosaggio di 375 mg/m² per 2-4 settimane, per la sua capacità di eliminare i linfociti B in cui il virus si replica. Dal momento che in vari casi di HLH è stata dimostrata una proliferazione di EBV anche in cellule T e NK, in caso di persistenza di EBV DNA dopo trattamento con rituximab e in assenza di linfociti CD20+ può essere considerato l'uso dell'anticorpo monoclonale anti-CD52 alemtuzumab⁽⁶⁰⁾. Peraltro, poiché la mole-

cola CD52 è espressa anche sulla superficie delle cellule istiocitarie, l'alemtuzumab come singolo agente è stato utilizzato con successo in alcuni pazienti con HLH refrattaria⁽⁶¹⁾.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto di CSE è l'unica terapia risolutiva per la HLH genetica. Esso è inoltre indicato nei pazienti con coinvolgimento del SNC, nei pazienti con malattia refrattaria o recidivata (ricomparsa di tre o più criteri di malattia dopo una iniziale risposta) e in caso di persistente disfunzione NK. Quando indicato, una volta ottenuta la remissione, il trapianto deve essere eseguito il prima possibile, sia per l'elevato rischio di infezioni, sia per la possibile riattivazione della malattia. Il tempo dalla diagnosi al trapianto, infatti, rappresenta un importante fattore di morbilità e mortalità. Nei bambini e nei soggetti adulti candidabili a trapianto, la ricerca di un donatore HLA-compatibile deve quindi iniziare al momento della diagnosi di HLH, prima che l'eziologia precisa venga stabilita. Nel caso della FHLH, nella scelta del donatore è cruciale lo *screening* familiare, per la ricerca delle eventuali mutazioni responsabili della patologia; quando non siano identificate mutazioni note, nel donatore familiare può essere utile valutare la funzionalità NK. Poiché le FHLH sono tutte sostenute da mutazioni autosomiche recessive, la presenza di un'alterazione genetica in eterozigosi nel donatore familiare non costituisce criterio di esclusione⁽⁶²⁾. Poiché la presenza di malattia attiva aumenta notevolmente il rischio di mancato attecchimento (*graft failure*) e di mortalità, lo stato di remissione al trapianto rappresenta un importante fattore prognostico, determinante nella scelta del timing per il trapianto stesso. A tal scopo, può essere utile un monitoraggio seriato del sCD25, in quanto marker dell'attività di malattia. Le prime esperienze trapiantologiche nella HLH si sono basate sull'utilizzo di regimi di condizionamento mieloablativi, in genere contenenti busulfano, ciclofosfamide ed etoposide, con o senza ATG. Negli anni più recenti si è sempre più sviluppato l'utilizzo di regimi di condizionamento a intensità ridotta (RIC), generalmente contenenti alemtuzumab, fludarabina e melphalan. Tale approccio, infatti, associandosi ad una marcata riduzione della morbilità e mortalità, rappresenta attualmente lo standard di cura anche per i pazienti pediatrici⁽⁶²⁾. Il principale problema legato ai regimi di condizionamento a intensità ridotta è l'ottenimento di un chimerismo misto, che può preludere a una perdita dell'attecchimento richiedendo quindi una rapida riduzione dell'immunosoppressione o l'infusione successiva di linfociti del donatore. Nel decorso post-trapianto il monitoraggio del chimerismo è pertanto molto importante, e la sua gestione deve essere valutata caso per caso⁽⁶³⁾. In generale i risultati del trapianto utilizzando donatori famigliari HLA-identici e donatori da registro sembrano essere sovrapponibili, mentre mancano evidenze sul trapianto da donatore aploidentico e da cordone ombelicale.

Terapia di salvataggio

Nel caso in cui il paziente con HLH risponda alla terapia di induzione e poi presenti una recidiva al momento dello scalo o della sospensione del trattamento, spesso si ottiene una nuova risposta re-intensificando la terapia. In caso di refrattarietà alla terapia di induzione (in letteratura 25-50%) sono invece spesso necessarie terapie alternative. Al momento non esiste un consenso sulla terapia di salvataggio, e le esperienze riportate in letteratura sono decisamente scarse. Fra queste devono essere segnalate anakinra (usato in tre pazienti con MAS), ATG di coniglio, e alemtuzumab, mentre infliximab, daclizumab e vincristina sono stati oggetto di *case-report* (2). Di un certo interesse sono i risultati di un recente studio prospettico multicentrico condotto su pazienti adulti con HLH refrattaria: in tale studio uno schema di trattamento immuno-chemioterapico comprendente doxorubicina liposomiale, etoposide e metilprednisolone (DEP) ha permesso di ottenere un 27% di risposte complete e un 49% di risposte parziali (65). Trial prospettici per valutare l'uso di nuove strategie terapeutiche comprendenti tocilizumab (anti-IL-6), ruxolitinib (inibitore di JAK1/2) ed un nuovo anticorpo monoclonale diretto contro IFN gamma sono attualmente in corso.

Bibliografia

- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPS) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016;30(6):411-420.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2011;118(15):4041-52.
- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial haemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952;27(136):519-25.
- Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson YT, Henter JL. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(2):346-352.
- Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:183-9.
- Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007 Feb;166(2):95-109.
- Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC and Gaspar HB. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol* 2011;163(3):271-283.
- Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, et al. Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet.* 1999 Jan;64(1):165-71.
- Dufourcq-Lagelouse R, Jabado N, Le Deist F, Stéphane JL, Souillet G, Bruin M, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to 10q21-22 and evidence for heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1999;64(1):172-9.
- Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science.* 1999;286(5446):1957-9.
- Stinchcombe JC, Griffiths GM. Secretory mechanisms in cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2007;23:495-517.
- Voskoboinik I, Smyth MJ, Trapani JA. Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(12):940-52.
- Risma KA, Frayer RW, Filipovich AH, Sumeji J. Aberrant maturation of mutant perforin underlies the clinical diversity of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Invest.* 2006;116(1):182-92.

Conclusioni

La sindrome emofagocitica è un grave disordine della regolazione immunitaria, spesso misconosciuto, caratterizzato da una condizione di iperattivazione dei T linfociti e dei macrofagi con produzione eccessiva di citochine e da un conseguente stato di infiammazione sistemica incontrollata, che a sua volta conduce verso un danno tissutale progressivo e verso un'insufficienza multiorgano. Una diagnosi tempestiva appare cruciale per l'attuazione di misure terapeutiche potenzialmente risolutive. Nei bambini la terapia combinata e sequenziale con etoposide, corticosteroidi e immunosoppressori seguita da trapianto allogenico di CSE ha condotto ad un significativo aumento della sopravvivenza e rappresenta lo standard di trattamento di prima linea. Nella popolazione adulta, ove la sindrome emofagocitica può manifestarsi in associazione a diverse condizioni patologiche sottostanti, non sono disponibili risultati di trial clinici che possano permettere di attuare trattamenti basati sull'evidenza e le decisioni diagnostico-terapeutiche sui singoli pazienti derivano prevalentemente dall'esperienza clinica.

- Ueda I, Kurokawa Y, Koike K, Ito S, Sakata A, Matsumora T, et al. Late-onset cases of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with missense perforin gene mutations. *Am J Hematol.* 2007;82(6):427-32.
- Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, Certain S, Bacq D, Dumont C, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115(4):461-3.
- zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JL, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet.* 2005;14(6):827-34.
- Cote M, Menager MM, Burgess A, Mahlaoui N, Picard C, Schaffner C, et al. Munc18-2 deficiency causes familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 and impairs cytotoxic granule exocytosis in patient NK cells. *J Clin Invest.* 2009;119(12):3765-73.
- zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, Koch F, Grieve S, Pagel J et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet.* 2009;85(4):482-92.
- Brochetta C, Vita F, Tiwari N, Scanduzzi L, Soranzo MR, Guérin-Marchand C, et al. Involvement of Munc18 isoforms in the regulation of granule exocytosis in neutrophils. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783(10):1781-91.
- Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, Holmgren L, Bork P, Misumi DJ, et al. Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet.* 1996;14(3):307-11.
- Stinchcombe JC, Barral DC, Mules EH, Booth S, Hume AN, Machesky LM, et al. Rab27a is required for regulated secretion in cytotoxic T lymphocytes. *J Cell Biol.* 2001;152(4):825-34.
- Neeft M, Wieffer M, de Jong AS, Negroiu G, Metz CH, van Loon A, et al. Munc13-4 is an effector of rab27a and controls secretion of lysosomes in hematopoietic cells. *Mol Biol Cell* 2005;16(2):731-41.
- Wei ML. Hermansky-Pudlak syndrome: a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res.* 2006;19(1):19-42.
- Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, Oohashi T, Howell GR, Bye JM, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet.* 1998;20(2):129-35.

25. Ma CS, Nichols KE, Tangye SG. Regulation of cellular and humoral immune responses by the SLAM and SAP families of molecules. *Annu Rev Immunol* 2007;25:337-79.
26. Nichols KE, Ma CS, Cannons JL, Schwartzberg PL, Tangye SG. Molecular and cellular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2005;203:180-99.
27. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383(9927):1503-16.
28. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 2007;86(1):58-65.
29. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(2):100-5.
30. Beutel K, Gross-Wieltsch U, Wiesel T, Stadt UZ, Janka G, Wagner HJ. Infection of T lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children of non-Asian origin. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):184-90.
31. Beutel G, Wiesner O, Eder M, Hafer C, Schneider AS, Kielstein JT, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 2011;15(2):R80.
32. Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann W, Müller I, Suttorp M, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol* 2015;170(4):539-49.
33. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:190-6.
34. Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:183-9.
35. Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood Res* 2015;50(3):131-9.
36. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):567-572.
37. Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29(5):927-41.
38. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:605-11.
39. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-31.
40. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 2016;58(9):817-25.
41. Ammann S, Lehmborg K, Zur Stadt U, Janka G, Rensing-Ehl A, Klemann C, et al. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis have different patterns of T-cell activation, differentiation and repertoire. *Eur J Immunol* 2017;47(2):364-373.
42. Henter JL, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(5):342-7.
43. Henter JL, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124-31.
44. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(6):1227-35.
45. Weitzman S. Approach to Hemophagocytic Syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:178-83.
46. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S82-9.
47. Møller HJ. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(1):1-13.
48. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, Imhof A, Bächli E, Fehr J, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74(1):6-10.
49. Gupta A, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):402-4.
50. Gratton SM, Powell TR, Theeler BJ, Hawley JS, Amjad FS, Tornatore C. Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood. *J Neurol Sci* 2015;357(1-2):136-42.
51. Kamila W, Teresa R, Patrycja MG, Andrzej S. Neurological presentation of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurol Neurochir Pol* 2015;49(5):329-31.
52. Lin S, Li Y, Long J, Liu Q, Yang F, He Y. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(47):e5431.
53. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood* 2011;118(3):618-26.
54. Henter JL, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100(7):2367-73.
55. Marsh RA, Vaughn G, Kim M-O, Li D, Jodele S, Joshi S, et al. Reduced intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010 Dec 23;116(26):5824-31.
56. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:35-39.
57. Thompson PA, Allen CE, Horton T, Jones JY, Vinks AA, McClain KL. Severe neurologic side effects in patients being treated for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(5):621-5.
58. Lehmborg K, Nichols KE, Henter JL, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica* 2015;100(8):997-1004.
59. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28(2):277-92.
60. Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(1):35-9.
61. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):101-9.
62. Seo JJ. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood Res* 2015;50(3):131-9.
63. Marsh RA, Jordan MB, Filipovich AH. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *Br J Haematol* 2011;154(5):556-63.
64. Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, Nichols KE, Kumar A, Naqvi A, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the published experience. *Pediatr Blood Cancer* 2017 Apr;64(4) e 2638.
65. Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2015;126(19):2186-92.

Parole Chiave

Sindrome emofagocitica, linfoistocitosi, HLH, sindrome da attivazione macrofagica

Indirizzi per la corrispondenza

Francesco Onida

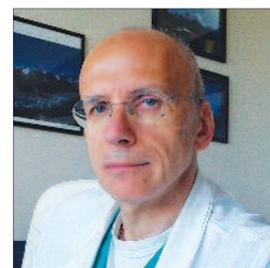
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano

Tel.: (+39) 02 55033435

Fax: (+39) 02 55033335

E-mail: francesco.onida@unimi.it

Sindrome da lisi tumorale



Gianpaolo Nadali

Unità Operativa Complessa di Ematologia - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Introduzione

La sindrome da lisi tumorale (SLT) è una delle più frequenti emergenze che si possano verificare in pazienti adulti e pediatrici affetti da patologie oncoematologiche^(1,2). Sebbene la SLT si verifichi più frequentemente in pazienti con linfomi non Hodgkin (LNH) e leucemie acute (LA), essa può complicare anche il trattamento di altre neoplasie solide o insorgere spontaneamente⁽³⁾. Negli ultimi anni sono divenuti disponibili numerosi nuovi e più efficaci trattamenti per molte patologie ematologiche, tuttavia il loro rischio di indurre una SLT non è stato ancora completamente valutato.

Questa rassegna raccoglie le più recenti strategie di stratificazione del rischio, profilassi e trattamento della SLT in oncoematologia.

Definizione

La SLT si configura come una serie di anormalità metaboliche che derivano dalla distruzione acuta delle cellule neoplastiche con il conseguente rilascio di elettroliti e acidi nucleici nel circolo, spontaneamente o in seguito a trattamento antineoplastico. Queste alterazioni possono progressivamente portare a gravi effetti tossici quali insufficienza renale, aritmie, convulsioni, fino alla morte per disfunzione multiorgano. Si verifica soprattutto in malattie rapidamente proliferanti e chemio-sensibili, con grande massa tumorale (*bulky*), come ad esempio nel linfoma/leucemia di Burkitt (LLB) e nella leucemia acuta linfoide (LAL) con alta conta cellulare. Attualmente dal punto di vista classificativo⁽⁴⁾ vengono distinte una SLT clinica e una SLT laboratoristica (Tabella 1). La diagnosi di SLT clinica viene posta in presenza di una o più delle seguenti 3 condizioni: insufficienza renale acuta (IRA) (definita come incremento della creatininemia di 1,5 volte il limite superiore), insorgenza di aritmie cardiache, (compresa la morte improvvisa) e convulsioni. Un quadro di IRA si può manifestare anche con la contrazione della diuresi, alterazione del sensorio secondaria all'uremia o con l'uropatia ostruttiva da cristalli o insorgenza di artralgie da *flare* gottoso. La diagnosi di SLT laboratoristica si basa sulla presenza di due o più delle seguenti alterazioni: uricemia ≥ 8 mg/dl, potassiemia ≥ 6 mEq/l, fosfatemia

$\geq 6,5$ mg/dl o incremento $>25\%$ dei rispettivi valori basali, calcemia ≤ 7 mg/dl o decremento $>25\%$ del valore basale. La severità della SLT è stata definita sulla base di quattro gradi a seconda della gravità delle complicanze (Tabella 2)⁽⁵⁾.

Fisiopatologia

Sebbene il rapido rilascio di elettroliti dai depositi intracellulari nello spazio extracellulare possa avere conseguenze fatali, usualmente i meccanismi omeostatici riescono a compensare tali squilibri purchè la funzione renale rimanga conservata. Pertanto, l'insorgenza di IRA è un evento centrale nello sviluppo della SLT. Il danno renale è spesso causato dalla nefropatia acuta da urati ma può essere mediato anche da meccanismi indipendenti dall'acido urico che includono il deposito parenchimale e tubulare di sali di fosfato di calcio.

Nefropatia acuta ostruttiva da urati

Le purine adenina e guanina sono metabolizzate, attraverso una serie di passaggi, a xantina (Figura 1). La xantina viene successivamente trasformata dalla xantina-ossidasi in acido urico. Nell'uomo, diversamente da altri mammiferi, è assente l'enzima urato-ossidasi che trasforma l'acido urico in allantoina, sostanza molto più solubile. La

SLT clinica
Incremento della creatininemia di 1,5 volte il limite superiore
Insorgenza di aritmie cardiache compresa la morte improvvisa
Convulsioni
SLT laboratoristica
Uricemia ≥ 8 mg/dl o incremento $>25\%$ del valore basale
Potassiemia ≥ 6 meq/l o incremento $>25\%$ del valore basale
Fosfatemia $\geq 6,5$ mg/dl o incremento $>25\%$ del valore basale
Calcemia ≤ 7 mg/dl o decremento $>25\%$ del valore basale
<i>Nota: 2 o più criteri laboratoristici devono essere presenti nei 3 gg precedenti il trattamento o entro 7 gg dall'inizio del trattamento citoriduttivo.</i>

Tabella 1 – Definizioni di SLT secondo la classificazione di Cairo-Bishop.⁽⁴⁾

nefropatia da urati è causata principalmente dalla precipitazione di cristalli di acido urico (Figura 2) nei tubuli renali con conseguente micro-ostruzione e riduzione del filtrato glomerulare. Tuttavia altri meccanismi intervengono nel determinare la nefrotossicità. L'acido urico ha effetti sull'emodinamica renale e sui livelli di pressione tubulare e svolge un'azione scavenger nei confronti dell'ossido nitrico con conseguente azione ischemizzante⁽⁶⁾. Infine l'acido urico inibisce la proliferazione delle cellule tubulari prossimali potenzialmente prolungando il danno renale una volta instaurato⁽⁶⁾.

Iperpotassiemia

La concentrazione intracellulare di potassio può raggiungere i 120 meq/l. L'iperpotassiemia, dovuta al rilascio di potassio dalle cellule neoplastiche lisate, può determinare livelli sovralfisiologici partico-

larmente in caso di neoplasie ematologiche con elevata massa tumorale. L'eccesso di potassio viene fisiologicamente eliminato per via renale o attraverso il tratto gastrointestinale, tuttavia nei pazienti con IRA l'eliminazione del potassio è ridotta e l'iperpotassiemia rappresenta lo squilibrio metabolico più pericoloso dal punto di vista clinico per la possibile comparsa di aritmie cardiache anche fatali.

Iperfosfatemia e ipocalcemia

A causa delle elevate concentrazioni intracellulari di fosfati, la SLT può portare al rilascio di elevati carichi di fosfati nello spazio extracellulare. Analogamente al potassio, in caso di IRA l'eliminazione renale può essere limitata. L'iperfosfatemia può essere meno comune nei casi di SLT spontanea rispetto a quella indotta da chemioterapia in quanto le cellule attivamente proliferanti catturano rapidamente

Complicanze	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Insufficienza renale	Creatinina=1,5 UNL o clearance 30-45 ml/min	Creatinina=1,5-3 VNS o clearance 10-30 ml/min	Creatinina=3-6 VNS o clearance 10-20 ml/min	Creatinina >6 VNS o clearance <10 ml/min
Aritmia	Trattamento non indicato	Trattamento indicato ma non urgente	Trattamento sintomatico e non controllato, necessario device (defibrillatore)	Rischio di vita (sincope, shock, ipotensione ecc.)
Convulsioni	Nessuna	Episodio singolo breve, controllato farmacologicamente	Episodi ripetuti, generalizzati scarsamente controllabili farmacologicamente	Episodi prolungati e ripetuti (stato di male epilettico)

Tabella 2 – Gradi di severità della SLT definiti in base alla gravità delle complicanze. VNS = Valore Normale Superiore.

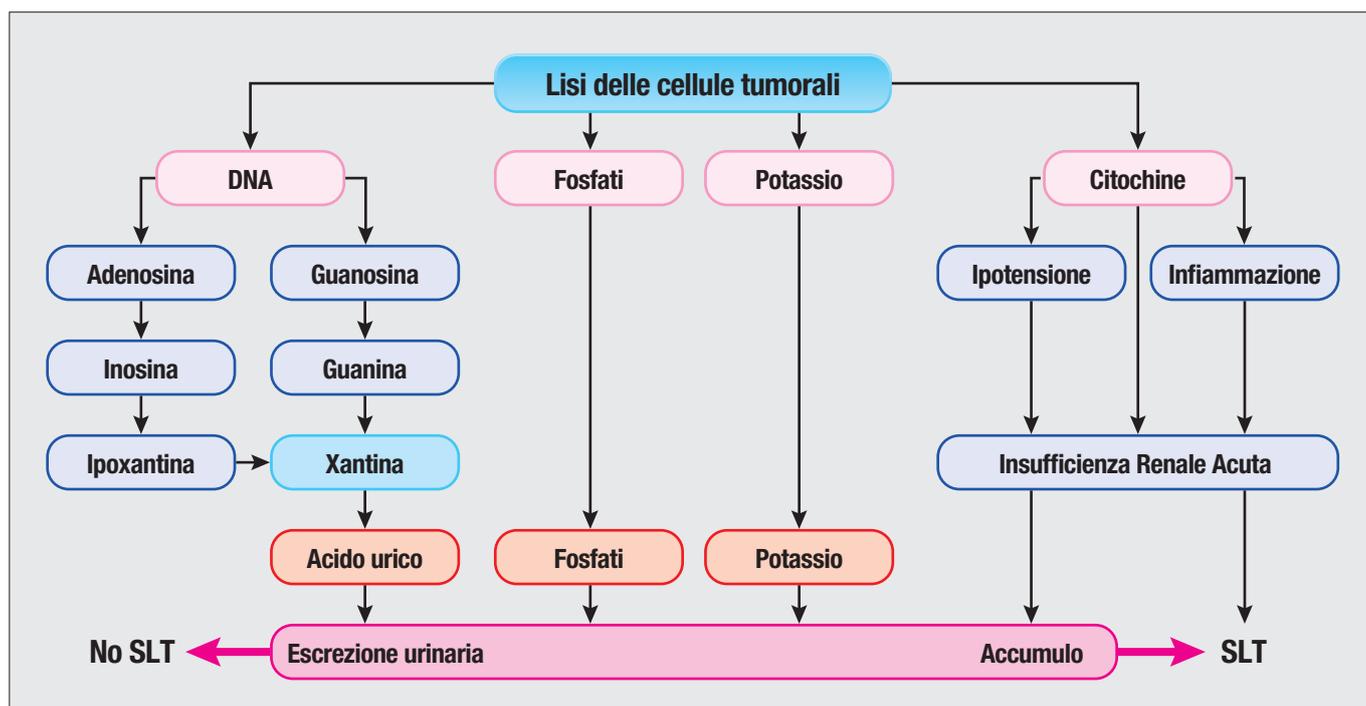


Figura 1 – Modificato da Howard et al. NEJM 2011.

il fosfato liberato dalle cellule in necrosi, con bilancio netto neutro. All'aumentare della concentrazione, i fosfati si combinano con il calcio e precipitano nei tubuli renali e nei diversi tessuti molli con conseguente sviluppo di insufficienza renale e ipocalcemia. Infatti, una SLT con IRA è stata documentata anche in animali che esprimono la urato ossidasi, presumibilmente pertanto per nefrocalcinosi (7). È infatti possibile che nonostante l'attuale disponibilità di urato ossidasi ricombinante, la SLT possa determinare IRA su base non acido urico mediata. L'ipocalcemia, conseguente all'iperfosfatemia, clinicamente si può manifestare con agitazione, tetania e dolore osseo. L'ipocalcemia può persistere anche dopo la normalizzazione dei livelli di fosfati probabilmente per una carenza acuta di 1,25-vitamina D.

Epidemiologia

L'incidenza di SLT varia significativamente sulla base della patologia ematologica sottostante. Le neoplasie ematologiche con grandi masse di cellule neoplastiche rapidamente proliferanti e chemiosensibili (LAL, linfomi ad alta cinetica proliferativa) comportano il rischio maggiore. Oltre il 25% dei casi di LAL pediatrica sviluppa SLT dopo il trattamento (8). Negli adulti la SLT è di solito un evento che si verifica prevalentemente dopo il trattamento di LAL, leucemie acute mieloidi (LAM) e LLB (9). Sebbene solitamente la SLT si verifica più frequentemente in seguito a trattamento polichemioterapico, essa può manifestarsi anche precedentemente (SLT spontanea), oppure dopo radioterapia (3), trattamento steroideo (10) o con nuovi agenti terapeutici (11).

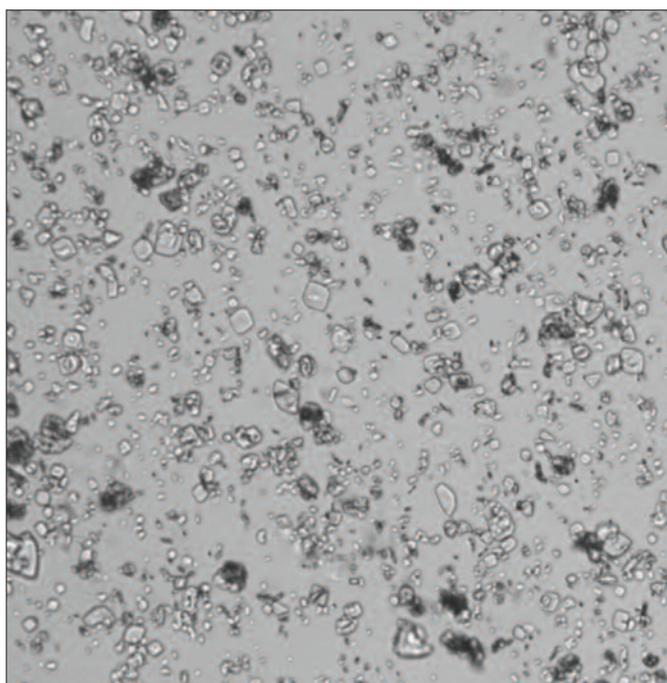


Figura 2 – Sedimento urinario con numerosi cristalli di urato in un caso di SLT (per gentile concessione, Dott. G. Brocco).

SLT in oncoematologia

La determinazione dell'incidenza di SLT nei diversi sottotipi di leucemie e linfomi è piuttosto difficile per le differenze tra le popolazioni analizzate e i criteri diagnostici utilizzati nei diversi studi. Le evidenze disponibili suggeriscono una incidenza approssimativa tra il 3 e il 7% nelle LA e tra il 4-11% nei linfomi (12). Tuttavia in alcuni sottotipi di LA quali le LAL a precursori B e i LLB, vengono riportate incidenze fino al 25% (8,13).

Diversi fattori di rischio sono ben conosciuti. In sintesi essi sono correlati alla quantità di massa neoplastica e alla rapidità della lisi cellulare. Essi includono:

- elevata massa tumorale (forme *Bulky*);
- neoplasie a elevata cinetica cellulare (Ki67 index >50%);
- preesistente riduzione della funzionalità renale o infiltrazione neoplastica renale;
- età avanzata;
- trattamento altamente efficace con farmaci ciclo-specifici;
- concomitante utilizzo di farmaci che possono incrementare i livelli di uricemia (alcol, acido ascorbico, aspirina, caffeina, cisplatino, tiazidici, adrenalina, levodopa, metildopa, fenotiazine, teofillina).

Sia negli adulti che nei bambini, il LLB rappresenta la forma istologica che più frequentemente può presentare uno o più dei suddetti fattori. La elevata massa tumorale può essere presente come forma iperleucocitica (leucociti periferici > 50.000/mm³ o ampia sostituzione midollare) (Figura 3) ma anche con presenza di grandi masse linfonodali superficiali o profonde oppure con peculiari infiltrazioni di organi o apparati (Figura 4).

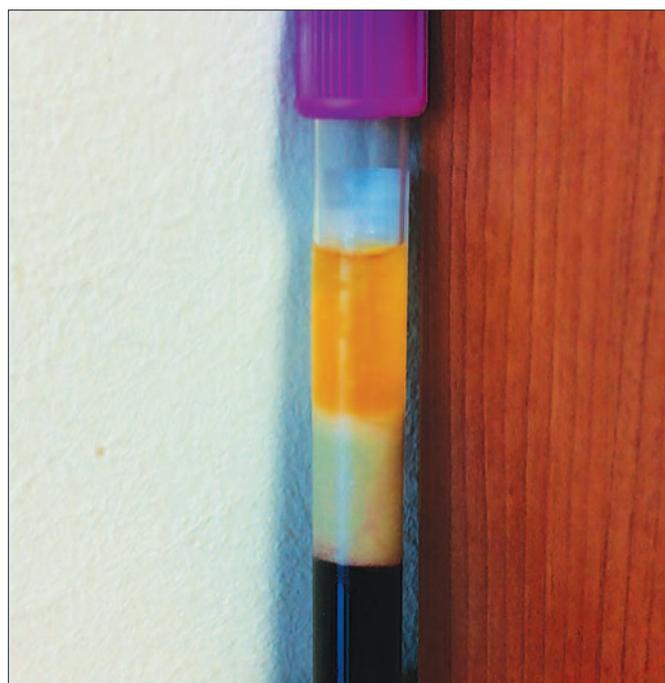


Figura 3 – Evidente buffy coat spontaneo in un caso di LAL con iperleucocitosi (GB 520.000/mm³) (per gentile concessione, Prof. A. Ambrosetti).

SLT spontanea

Il termine SLT spontanea si riferisce a manifestazioni di SLT in pazienti che non hanno ricevuto terapia citoriduttiva. Sebbene la SLT spontanea sia più frequente nelle patologie oncoematologiche, essa viene riportata anche nei tumori solidi (carcinoma mammella, gastrico, a cellule squamose del polmone, prostatico metastatico). L'iperfosfatemia è meno frequente nella SLT spontanea rispetto a quella secondaria, verosimilmente perché la liberazione dei fosfati avviene principalmente durante la fase citolitica da chemioterapici. Il meccanismo scatenante questa particolare forma di SLT, descritta principalmente nel LLB, non è ben descritto; è stato ipotizzato che una preesistente e misconosciuta nefropatia da urati possa essere alla base della IRA ^(14,15).

SLT e nuovi farmaci

I trattamenti con nuovi farmaci si sono moltiplicati negli ultimi anni ma l'incidenza di SLT non è ben conosciuta. Le informazioni in proposito sono piuttosto carenti e gli studi pubblicati che riportano dati di incidenza e dettagli sui regimi di profilassi e terapia della SLT impiegati sono poco numerosi. L'incremento di efficacia terapeutica potrebbe incrementare il rischio di SLT e sono stati riportati casi anche fatali durante lo sviluppo clinico di alcune nuove molecole ⁽¹⁶⁾.

Alvocidib (flavopiridolo)

Si tratta di un inibitore ad ampio spettro della chinasi ciclina-dipendente (CDKI) che induce l'apoptosi dei linfociti e risulta attivo in diverse patologie linfoproliferative e mieloproliferative. In uno studio di fase II in pazienti con LAM ad alto rischio in cui alvocidib è stato impiegato in associazione con mitoxantrone e citarabina, è stata ri-

portata una incidenza di SLT del 42% ⁽¹⁶⁾. In questo studio la profilassi della SLT era orale e costituita da allopurinolo e sevelamer cloridrato. Una strategia profilattica più aggressiva (allopurinolo, idratazione, alcalinizzazione urinaria, chelanti del fosforo e rasburicase) è stata impiegata in uno studio di fase I con alvocidib in associazione con vorinostat in pazienti con LAM recidivati/refrattari. L'assenza di casi di SLT in questo studio è stata motivata dall'impiego di tale profilassi ⁽¹⁷⁾.

Dinaciclib

È un inibitore multi-CDK studiato clinicamente in diverse neoplasie solide ed ematologiche. In uno studio di fase II con dinaciclib in monoterapia in pazienti con LLA e LMA avanzate, è stata riportata una incidenza di SLT del 15%. Un paziente ha richiesto emodialisi per IRA a cui è seguito il decesso. In questo caso tuttavia segni di SLT erano presenti prima dell'inizio del trattamento e il paziente aveva ricevuto profilassi con rasburicase, sevelamer e iperidratazione ⁽¹⁸⁾.

Ibrutinib

È il primo potente inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) impiegato nel trattamento di diverse patologie linfoproliferative (LLC, linfoma mantellare (LM), macroglobulinemia di Waldenström). Pochi sono tuttavia gli studi che riportano dati relativi alla SLT. In un trial di fase II l'utilizzo in monoterapia in pazienti anziani con LLC, non ha evidenziato casi di SLT ⁽¹⁹⁾. In un secondo studio di fase Ib/II in pazienti con LLC recidivata refrattaria trattati con ibrutinib in associazione con bendamustina e rituximab ha riportato una incidenza di SLT del 6,7% ⁽²⁰⁾. Non sono state tuttavia riportate le misure di profilassi impiegate.

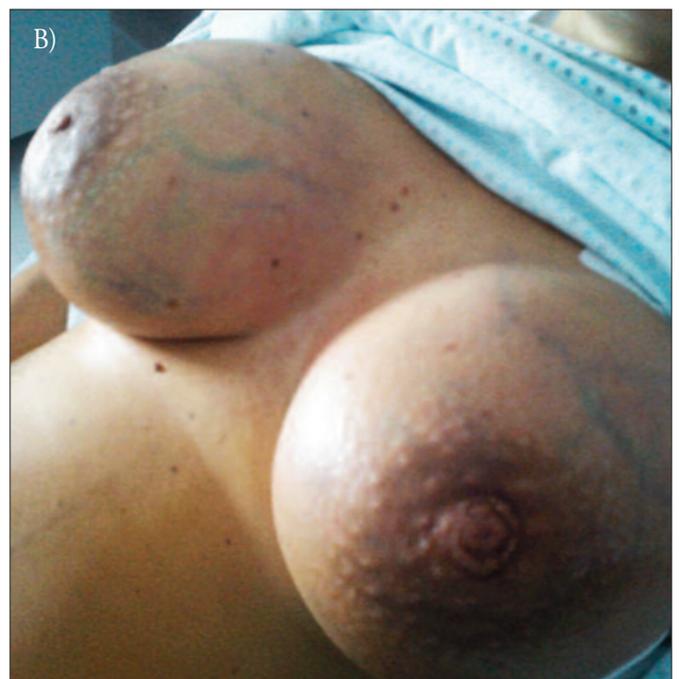
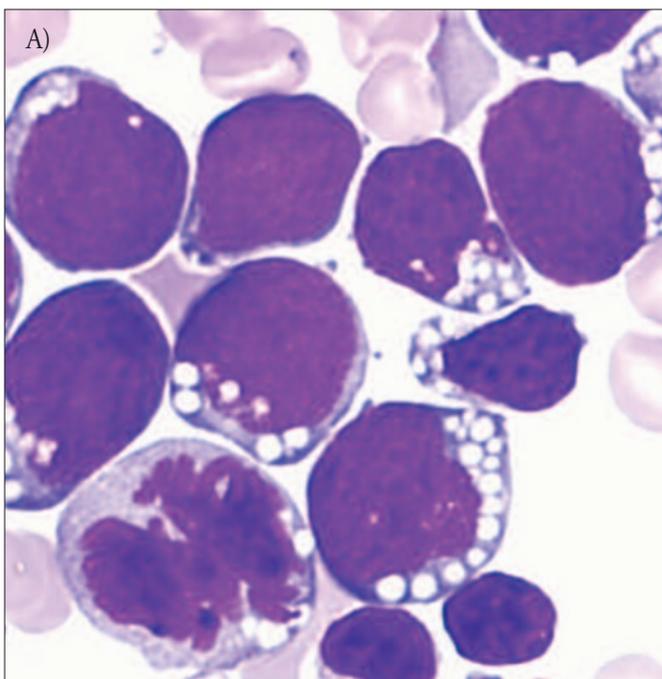


Figura 4 – Localizzazione midollare (A) e peculiare tumefazione mammaria da infiltrazione (B) in un caso di LLB.

Idelalisib

È un inibitore dell'isoforma delta della fosfoinositide-3-chinasi (PI3K), che è indicato nel trattamento di LLC e LNH. Nei tre studi pubblicati relativi a pazienti con LM, LLC e LNH indolenti recidivati/refrattari non sono stati riportati casi di SLT^(21,22,23). Tuttavia, anche in questi studi, non sono riportate le misure di profilassi impiegate.

Venetoclax (ABT-199)

Farmaco orale, ha come suo bersaglio la proteina antiapoptotica BCL-2. Nel principale studio di fase I *dose escalation* in 56 pazienti con LLC recidivata o refrattaria l'incidenza riportata di SLT è stata del 18% (10/56)⁽²⁴⁾. Si è trattato di SLT clinica in 3 pazienti e laboratoristica, senza sequele cliniche, in 7 pazienti. Dei 3 pazienti con SLT clinica, 2 hanno avuto sequele severe con IRA e necessità di emodialisi in un caso e morte improvvisa in un secondo caso. Il terzo paziente ha avuto transitorio incremento di creatinemia e successiva normalizzazione in 48 ore. Dopo la risoluzione della SLT, 9/10 pazienti hanno ripreso il trattamento e di questi 8/9 non hanno mostrato segni di recidiva. Nel successivo gruppo di 60 pazienti inclusi nella coorte allargata sono stati considerati 21 casi ad alto rischio di SLT e per questo ospedalizzati per il trattamento che è stato modificato secondo una schedula più progressiva. Tra questi, un singolo paziente ha manifestato una SLT laboratoristica senza successive sequele cliniche grazie ad una più graduale citoriduzione.

Carfilzomib

Carfilzomib è il primo inibitore irreversibile e altamente selettivo del proteasoma utilizzato nel mieloma multiplo (MM). Negli studi che hanno visto l'impiego di carfilzomib in monoterapia nel MM recidivato/refrattario, l'incidenza di SLT è riportata tra lo 0,4% e il 4,3%^(25,26). In tutti gli studi era utilizzata la profilassi con allopurinolo.

Brentuximab vedotin

È un anticorpo monoclonale chimerico (brentuximab), attivo sull'antigene CD30, coniugato a un agente antimitotico, il monometil auristatin E (MMAE), responsabile delle attività anti-tumorali. In uno studio di fase II è stato impiegato in monoterapia nel linfoma Anaplastico a grandi cellule e l'incidenza di SLT è stata del 1,7%⁽²⁷⁾.

Obinutuzumab

È un anticorpo monoclonale anti-CD20 di seconda generazione, umanizzato e glicoingegnerizzato, progettato in modo da legarsi selettivamente e con alta affinità al dominio extracellulare della proteina CD20 sulla superficie dei linfociti B, al fine di aumentare la citotossicità cellulo-mediata. L'incidenza di SLT riportata da diversi studi di fase I/II in pazienti con LNH e LLC è compresa tra 3,0 e 4,8%^(28,29). Uno studio di fase II in pazienti con LNH B a grandi cellule recidivati/refrattari riporta una incidenza del 5% (2/40 pazienti)⁽³⁰⁾.

Ofatumumab

È un anticorpo monoclonale umano (IgG1) che si lega in modo specifico ad un epitopo distinto della molecola CD20 e induce il reclu-

tamento e l'attivazione della via del complemento sulla superficie cellulare, portando a citossicità complemento-dipendente. Ofatumumab induce una lisi cellulare apprezzabile anche in cellule con alta espressione di molecole inibitorie del complemento. Utilizzato in monoterapia in 81 pazienti con LNH B a grandi cellule recidivati/refrattari non sono stati riportati casi di SLT⁽³¹⁾.

CAR-T cells

I linfociti T ingegnerizzati con recettori diretti contro antigeni tumorali vengono impiegati in protocolli di immunoterapia in pazienti affetti da diverse patologie oncoematologiche, incluse le LAL, LAM, LLC ed i linfomi. In uno studio di fase II in pazienti con neoplasie linfoidi B recidivate post trapianto allogenico è riportato un caso di SLT su dieci pazienti, nonostante la profilassi con allopurinolo. È stato successivamente necessario introdurre nella profilassi anche rasburicase⁽³²⁾.

Mortalità

In generale la SLT è più frequente nei pazienti con patologie più severe o avanzate ma essa costituisce paradossalmente anche un segno di efficacia terapeutica. Non sono disponibili studi randomizzati con la mortalità come end-point primario, tuttavia l'insorgenza di IRA costituisce il principale fattore di rischio. In uno studio relativo a 63 pazienti oncoematologici con SLT, la mortalità a 6 mesi è stata del 21% per quelli senza IRA e del 66% per quelli con IRA (p=0,0006) e tale differenza è rimasta statisticamente significativa anche dopo analisi multivariata⁽³³⁾. Pertanto, anche in considerazione di questa chiara associazione, la prevenzione dell'IRA costituisce oggi il principale obiettivo per la riduzione della mortalità da SLT.

Profilassi

L'IRA rappresenta l'evento più conclamato della SLT e si associa ad elevata morbilità e mortalità. Diversi modelli predittivi del rischio di insorgenza di SLT sono stati sviluppati sia per pazienti adulti che in ambito pediatrico^(34,35,36) ma in nessuno studio erano presenti criteri omogenei di standardizzazione per quanto riguarda la diagnosi e la profilassi. I principali fattori di rischio per l'insorgenza della SLT sono pertanto attualmente da considerare gli elevati valori di acido urico pre-trattamento, l'inadeguata idratazione, il deficit nella funzionalità renale e gli elevati livelli di LDH. È stato proposto un algoritmo, basato su criteri clinici e laboratoristici, che permette di classificare, alla diagnosi, pazienti a rischio pressochè nullo, basso, intermedio e alto e applicare ad essi strategie diversificate di profilassi⁽³⁷⁾, (Figura 5). Il trattamento profilattico rappresenta l'atteggiamento terapeutico più importante prima dell'inizio della chemioterapia, dopo l'identificazione dei pazienti a rischio di SLT. Nella scelta del trattamento profilattico i pazienti vengono solitamente distinti in:

- a basso rischio: è indicata esclusivamente l'osservazione
- a rischio intermedio: idratazione e allopurinolo (rasburicase solo

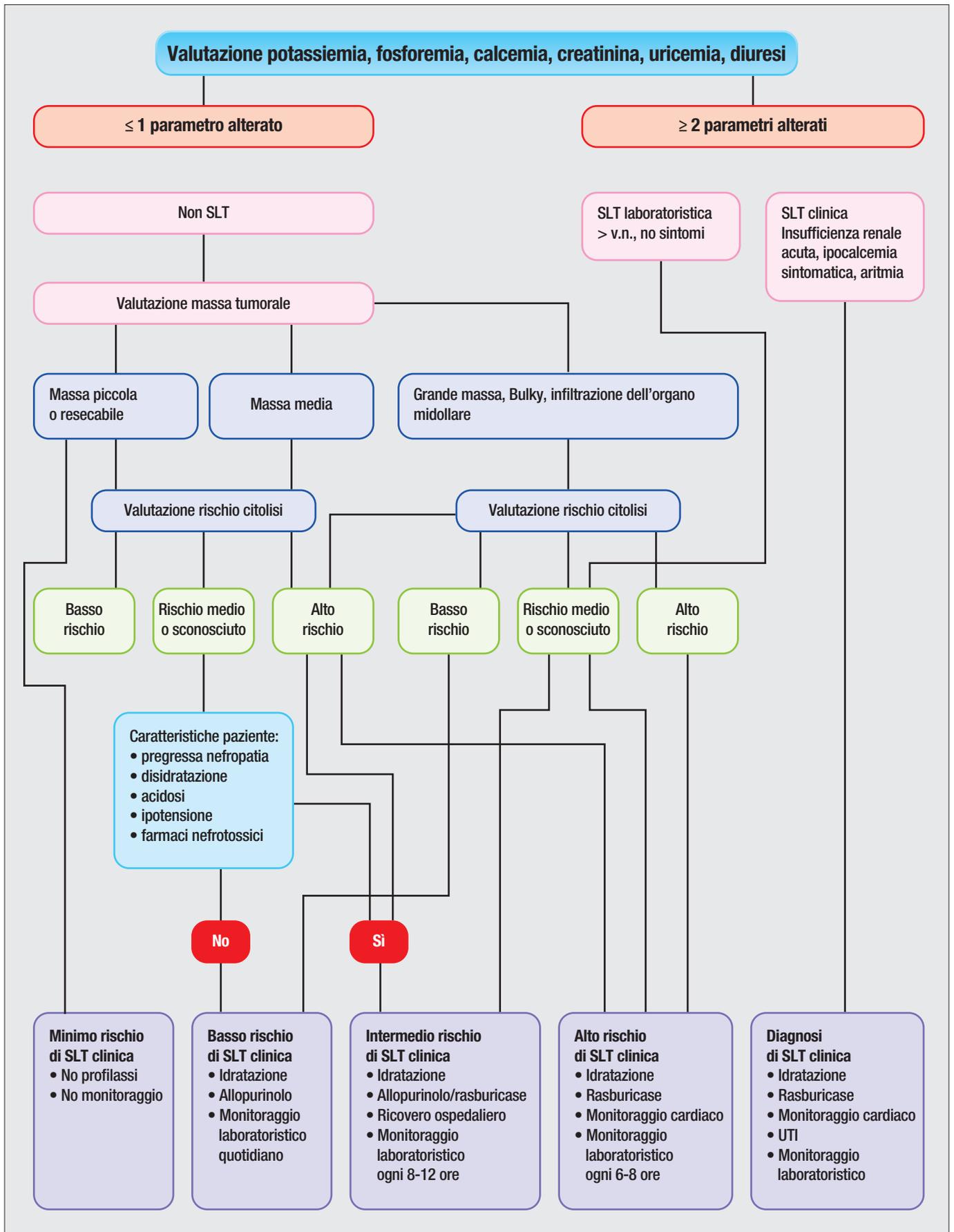


Figura 5 – Modificato da Howard et al. NEJM 2011.

se sviluppo di iperuricemia in corso di trattamento con allopurinolo e idratazione)

- a rischio alto: da trattare *ab initio* con idratazione e rasburicase.

Nelle fasi iniziali nei pazienti ad alto rischio è necessario il monitoraggio dei valori biochimici e della pressione arteriosa ogni 4-6 ore e del bilancio idrico e peso corporeo ogni 12 ore.

Non sono disponibili studi clinici in grado di dimostrare la superiorità di uno specifico regime di profilassi rispetto ad un altro. Pertanto tutti i metodi che prevedono un incremento del GFR e del volume urinario sono comunque appropriati a prescindere dalla categoria di rischio. In linea generale per la profilassi della SLT è raccomandata la somministrazione di circa 3000 ml/die (o 2000 ml/m²) di liquidi per via orale/parenterale il giorno prima di iniziare la chemioterapia, se non controindicazioni all'espansione del volume circolante. Inoltre vanno accuratamente evitati farmaci/sostanze ad azione vasocostrittiva renale quali FANS e/o mezzo di controllo iodato e.v.

Nei pazienti a medio ed alto rischio dovrebbe essere inoltre somministrato un inibitore della xantina ossidasi. Anche nei pazienti a basso rischio è opportuno considerarne l'impiego soprattutto in presenza di elevati livelli di urati o di LDH prima dell'inizio del trattamento. Nei pazienti con neoplasie ad alto rischio di SLT alcune linee guida suggeriscono l'utilizzo profilattico di urato ossidasi ricombinante prima della chemioterapia. Sebbene tale trattamento sia sicuramente in grado di ridurre i livelli di uricemia, non vi sono chiare evidenze che ciò possa influire sulla sopravvivenza. Tuttavia l'impiego di rasburicase è indicato nei casi in cui un eventuale ritardo dell'inizio della chemioterapia, a causa dell'iperuricemia, potrebbe compromettere l'esito clinico ⁽¹²⁾.

	Allopurinolo	Rasburicase
Uricemia	Normale	Elevata
Neoplasia	Non ematologica Linfoma di Hodgkin Leucemia mieloide cronica	Linfoma di Burkitt Linfoma Linfoblastico LAL, LAM
Massa tumorale GB LDH	≤ 50.000/mm ³ ≤ 2X normale	> 50.000/mm ³ > 2X normale
Intensità citoriduzione	Moderata	Elevata
Infiltrazione renale	Assente	Presente

Tabella 3 – Raccomandazioni per l'impiego di farmaci ipouricemizzanti.

Terapia

Idratazione

Una volta che la SLT si è instaurata, è necessario ristabilire al più presto una normale concentrazione dei soluti extracellulari. Se la funzionalità renale rimane conservata, l'espansione del volume circolante al fine di aumentare l'output urinario dei soluti è considerato il caposaldo del trattamento della SLT. In tal modo, oltre ad aumentare l'escrezione di potassio, fosfato e acido urico, l'incremento del flusso urinario riduce il prodotto calcio-fosfato nei tubuli renali, riducendo il rischio di formazione di cristalli e micro-ostruzione. L'idratazione per via endovenosa deve essere adeguata (>2000 ml/m²/die) con valutazione di flusso urinario corrispondente.

Diuretici

Sebbene l'utilizzo di diuretici incrementi il flusso urinario e possa ridurre il rischio di precipitazione di sali di calcio-fosfato, non vi sono specifici studi al riguardo. Inoltre, le conseguenze emodinamiche del loro impiego potrebbero ulteriormente compromettere la funzione renale. Pertanto, il loro utilizzo dovrebbe essere riservato ai casi con documentata ipervolemia.

Allopurinolo

È un isomero strutturale dell'ipoxantina. Viene metabolizzato dalla xantina ossidasi a oxipurinolo ed agisce pertanto come suo inibitore competitivo. L'oxipurinolo viene eliminato dal rene e pertanto necessita di adeguamento del dosaggio in caso di IRC e IRA. L'inibizione della xantina ossidasi blocca la trasformazione delle xantine e delle ipoxantine in acido urico e pertanto l'allopurinolo può elevare i livelli sierici e urinari di xantine. Le xantine risultano scarsamente solubili e possono a loro volta portare alla formazione di cristalli nei tubuli renali, peggiorando il GFR. Sebbene l'allopurinolo sia efficace nel ridurre la formazione di acido urico, non è in grado di ridurre una persistente iperuricemia. Il suo ruolo è pertanto principalmente riservato alla profilassi dei pazienti a rischio di SLT piuttosto che al trattamento. Deve essere somministrato a partire da qualche giorno prima del trattamento citolitico in associazione all'idratazione, per evitare la formazione di cristalli di xantina a livello tubulare. Tra le limitazioni del suo impiego è da ricordare il fatto che l'allopurinolo riduce la secrezione di chemioterapici (purine) quali la 6-mercaptopurina e l'azatioprina, con la necessità di ridurre il dosaggio di tali farmaci se somministrati in contemporanea. Da segnalare inoltre che allopurinolo e oxipurinolo sono associati a diverse reazioni da ipersensibilità che vanno da modesti rash cutanei fino a gravi sindromi costituite da rash, epatite ed eosinofilia. L'allopurinolo viene somministrato al dosaggio di 100 mg/m²/dose ogni 8 ore o 10 mg/kg/die diviso in tre somministrazioni (massimo 800 mg tot die).

Febuxostat

Si tratta di un inibitore della xantina ossidasi che non risulta avere

il profilo di ipersensibilità dell'allopurinolo. Inoltre viene metabolizzato in forma inattiva nel fegato, ovviando al problema dell'aggiustamento di dosaggio in caso di insufficienza renale. In uno studio randomizzato di fase III di confronto con allopurinolo, febuxostat si è dimostrato non inferiore per sicurezza ed efficacia⁽³⁸⁾. In un più recente studio di fase III, denominato *Florence*, è stato dimostrato che febuxostat 120 mg/die è significativamente superiore ad allopurinolo 200-600 mg/die nel ridurre i livelli di uricemia in diverse patologie oncoematologiche⁽³⁹⁾. In considerazione dei maggiori costi, febuxostat potrebbe pertanto essere riservato ai casi a rischio di SLT con riduzione della funzionalità renale e/o ipersensibilità all'allopurinolo.

Rasburicase

È un urato ossidasi ricombinante in grado di convertire l'acido urico in allantoina, anidride carbonica e perossido d'idrogeno. Quest'ultimo può avere gravi effetti collaterali come metaemoglobinemia e anemia emolitica in soggetti con difetto congenito di G6PD. Rasburicase è attivo anche in vitro: i campioni di sangue per la determinazione dell'uricemia devono pertanto essere mantenuti in ghiaccio fino a processazione avvenuta, per evitare errori di determinazione nella fase preanalitica. Rasburicase è indicato per il trattamento dell'iperuricemia associata a SLT e per la profilassi della SLT in pazienti ad alto rischio che iniziano il trattamento chemioterapico (Tabella 3). In numerosi studi è stata dimostrata una elevata efficacia di rasburicase in termini di riduzione dei livelli di uricemia⁽⁴⁰⁾. In una recente metanalisi tale efficacia è stata confermata, senza tuttavia dimostrarne una chiara superiorità clinica⁽⁴¹⁾. Una revisione Cochrane del 2010 concludeva che, sebbene il rasburicase si confermasse efficace nella riduzione dell'uricemia, nessuno studio era stato in grado di dimostrare un vantaggio in termini di prevenzione dell'IRA o della mortalità⁽⁴²⁾. Rasburicase viene indicato al dosaggio di 0,15-0,2 mg/kg/die una volta al giorno per via endovenosa per 5 gg, appena prima o contemporaneamente all'inizio della chemioterapia. In considerazione degli elevati costi di tale trattamento, numerosi studi sono stati incentrati su diverse schedule di impiego. In particolare, uno studio randomizzato ha dimostrato che una singola dose di 0,15 mg/kg prima dell'inizio del trattamento citoriduttivo, con una eventuale successiva dose *on demand*, è risultato efficace nel normalizzare i livelli di uricemia analogamente alla classica schedula di 5 gg.⁽⁴³⁾

Alcalinizzazione delle urine

La solubilità dell'acido urico è dipendente dal pH. Con pH urinario di 5, la solubilità dell'acido urico è 15 mg/dl mentre con pH 7 risulta di 200 mg/dl⁽⁴⁴⁾. Tuttavia l'alcalinizzazione delle urine (e del siero) può favorire la precipitazione, nei tessuti molli e nei tubuli renali, di sali di fosfato di calcio, potenzialmente peggiorando la funzionalità renale. Pertanto, nell'era dell'urato ossidasi, l'incremento dell'urico-

suria non costituisce più una priorità. L'alcalinizzazione delle urine dovrebbe essere pertanto riservata ai casi con elevata uricemia e indisponibilità di rasburicase.

Calcio parenterale/enterale

Il trattamento dell'ipocalcemia associata a SLT è generalmente controindicato in assenza di chiari segni clinici (tetania, alterazioni ECG, convulsioni). Poiché l'ipocalcemia risulta secondaria all'iperfosfatemia, la somministrazione di calcio incrementa il prodotto calcio-fosforo e la precipitazione tissutale con successivo peggioramento dell'IRA. Pertanto, l'obiettivo primario risulta essere la rimozione dei fosfati prima della somministrazione del calcio, salvo che la situazione clinica lo renda indispensabile.

Modalità dialitiche

La terapia dialitica può essere indicata in caso di insufficienza renale grave con oligo-anuria ma anche per il trattamento della grave disidria (iperfosfatemia e iperpotassiemia) in caso di SLT in atto. Il trattamento dialitico precoce, prima dello sviluppo di IRA, è correlato con un più frequente rapido ripristino della normale ionemia e quindi con la possibilità di procedere con il trattamento chemioterapico nei tempi stabiliti. Poiché la rimozione del fosfato con terapia dialitica è tempo dipendente, la terapia sostitutiva renale continua (CRRT) può essere la modalità di scelta per pazienti con severa iperfosfatemia anche per la riduzione del rischio di rebound rispetto alle modalità intermittenti⁽⁴⁵⁾. Non vi sono tuttavia chiare dimostrazioni di vantaggi, in termini di riduzione della mortalità, tra le diverse metodiche dialitiche⁽⁴⁵⁾. Il trattamento può richiedere un numero variabile di sedute ma l'IRA secondaria a SLT può essere temporanea e reversibile.

Conclusioni

L'insorgenza di SLT può pregiudicare il successo del trattamento di molte patologie oncoematologiche. Sebbene in passato si ritenesse che la SLT fosse peculiare solo di alcune patologie, attualmente è chiaro che essa può insorgere in pazienti sottoposti a diversi tipi di trattamento. Tra le nuove molecole, recentemente introdotte nel trattamento di patologie oncoematologiche e per le quali vi siano dati disponibili, venetoclax comporta la più alta probabilità di indurre SLT in pazienti con LLC. La percentuale di SLT con alvocidib in pazienti con LAM, raggiunge il 50%⁽³⁷⁾. Anche per dinaciclib vi è una incidenza rilevante (15%) in pazienti con LAM, LAL e LLC⁽¹⁸⁾. Negli studi con carfilzomib nel MM sono state riportate incidenze tra 1 e 4%. Nessun caso viene riportato con l'impiego di idelalisib o ofatumumab. Tuttavia, molti di questi nuovi farmaci sono stati finora impiegati in monoterapia e in pazienti politrattati e/o resistenti, pertanto con scarsa probabilità di essere rapidamente responsivi. Il rischio potrebbe essere ulteriormente aumentato quando queste molecole vengano utilizzate in

prima linea e/o in associazione con altri farmaci potenzialmente sinergici. Per i pazienti classificabili ad alto rischio di SLT può essere indicato un iniziale trattamento chemioterapico a bassa intensità (talora denominato pre-fase in molti protocolli terapeutici) per ottenere una più graduale e progressiva citolisi tale da consentire ai meccanismi omeostatici renali di intervenire efficacemente nella clearance dei metaboliti, evitando il danno d'organo. L'IRA costituisce infatti il maggior fattore di rischio per la mortalità e pertanto ogni sforzo deve essere fatto per la sua prevenzione. Sebbene la di-

sponibilità dell'urato ossidasi ricombinante abbia modificato il panorama del trattamento della SLT, riducendo l'incidenza e la severità di questa complicanza, tuttavia frequentemente le tecniche dialitiche risultano indispensabili per la correzione delle gravi disidrazioni. L'utilizzo appropriato di queste metodiche e una sempre più stretta collaborazione tra i diversi specialisti coinvolti nella gestione di questi pazienti (ematologo, oncologo, nefrologo) costituisce il principale strumento per la riduzione della mortalità di questa grave emergenza oncologica.

Bibliografia

- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578-86.
- McBride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Oncol.* 2012;13:5:75.
- Noh GY, Choe DH, Kim CH, Lee JC. Fatal tumor lysis syndrome during radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):6005-6.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica.* 2008;93(12):1877-85.
- Shimada M, Johnson RJ, May WS Jr, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):2960-4.
- Martin A, Acierno MJ. Continuous renal replacement therapy in the treatment of acute kidney injury and electrolyte disturbances associated with acute tumor lysis syndrome. *J Vet Intern Med.* 2010;24(4):986-9.
- Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 2003;82(3):160-5.
- Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(5):287-314.
- McDonnell C, Barlow R, Campisi P, Grant R, Malkin D. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. *Anaesthesia.* 2008;63(6):652-5.
- Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol.* 2016;95(4):563-73.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):77-83.
- Stapleton FB, Strother DR, Roy S 3rd, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1988;82(6):863-9.
- Jasek AM, Day HJ. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Hematol.* 1994;47(2):129-31.
- Akoz AG, Yildirim N, Engin H, Dagdas S, Ozet G, Tekin IO, et al. An unusual case of spontaneous acute tumor lysis syndrome associated with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *Acta Oncol.* 2007;46(8):1190-2.
- Karp JE, Blackford A, Smith BD, Alino K, Seung AH, Bolaños-Meade J, et al. Clinical activity of sequential flavopiridol, cytosine arabinoside, and mitoxantrone for adults with newly diagnosed, poor-risk acute myelogenous leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(7):877-82.
- Holkova B, Supko JG, Ames MM, Reid JM, Shapiro GI, Perkins EB, et al. A phase I trial of vorinostat and alvocidib in patients with relapsed, refractory, or poor prognosis acute leukemia, or refractory anemia with excess blasts-2. *Clin Cancer Res.* 2013;19(7):1873-83.
- Gojo I, Sadowska M, Walker A, Feldman EJ, Iyer SP, Baer MR, et al. Clinical and laboratory studies of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (SCH 727965) in acute leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(4):897-908.
- Farooqui MZ, Aue G, Valdez J, Saba N, Herman S, Lipsky A, et al. Rapid decrease in overall tumor burden on ibrutinib (PCI-32765) in CLL despite transient increase in ALC indicates a significant degree of treatment induced cell death. *Blood.* 2012;120(21):2899.
- O'Brien SM, Barrientos JC, Flinn IW. Combination of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 with bendamustine (B)/rituximab (BR) in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: interim results of a phase Ib/II study (abstract). *J Clin Oncol* 2012;30(15):6515.
- Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, Flinn IW, Coutre SE, Brown JR, et al. A phase I study of the PI3K inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood.* 2014;123(22):3398-405.
- Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase- γ , as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014;123(22):3406-13.
- Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 γ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(22):3390-7.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311-22.
- Jagannath S, Vij R, Stewart AK, Trudel S, Jakubowiak AJ, Reiman T, et al. An open-label single-arm pilot phase II study (PX-171-003-A0) of low-dose, single-agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12(5):310-8.
- Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood.* 2012; 120(14):2817-25.
- Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2190-6.
- Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, et al. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood.* 2012;119(22): 5118-25.
- Salles GA, Morschhauser F, Solal-Celigny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2920-6.

30. Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, Solal-Céligny P, Haioun C, Bouabdallah R, et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2912-9.
31. Coiffier B, Radford J, Bosly A, Martinelli G, Verhoef G, Barca G, et al. A multicentre, phase II trial of ofatumumab monotherapy in relapsed/progressive diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013;163(3):334-42.
32. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):540-9.
33. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):221-7.
34. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93(1):67-74.
35. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abl O, Maloney AM, Weitzman S, et al. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer*. 2007;115(8):1832-9.
36. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(5):877-83.
37. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1844-54.
38. Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, et al. Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: a phase III, randomized, multicenter trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(5):996-1003.
39. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2155-61.
40. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97(10):2998-3003.
41. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, Salahudeen A. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;(3):481-92.
42. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;14(8):CD006945.
43. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, Pro B, Rodriguez A, Hagemester FB, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1640-5.
44. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):18-26.
45. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):164-76.

Parole Chiave

Lisi tumorale, insufficienza renale, chemioterapia,

Ringraziamenti

Sono grato al Dott. Giorgio Brocco dell'UOC di Laboratorio Analisi e al Prof. Achille Ambrosetti dell'UOC di Ematologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona per l'iconografia fornita.

Un particolare ringraziamento va al Prof. Giovanni Pizzolo che ha contribuito a migliorare il testo con correzioni, suggerimenti ed esortazioni.

Indirizzi per la corrispondenza

Gianpaolo Nadali

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

U.O.C. di Ematologia

Policlinico GB Rossi

Piazzale L.A. Scuro, 10 - 37134 Verona

Tel: 045 8124420 - Fax: 045 8027488

E-mail: gianpaolo.nadali@univr.it

Sindrome di Stevens-Johnson



Vieri Grandi, Chiara Delfino, Nicola Pimpinelli

Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

Introduzione

Il miglioramento progressivo della qualità delle terapie, soprattutto in ambito oncologico, ha determinato l'allungamento della sopravvivenza media e la cronicizzazione di numerose patologie una volta incurabili e dalla prognosi infausta. L'aumento dei principi attivi disponibili e l'uso combinato di molteplici molecole determina peraltro una popolazione sempre maggiore di pazienti trattati cronicamente con terapie polifarmacologiche. Tra le conseguenze più ovvie, l'aumento del rischio di reazioni avverse a farmaco (*Adverse Drug Reaction*, ADR), di cui l'impegno cutaneo rappresenta la tipologia più frequente⁽¹⁾, con una incidenza stimata intorno al 2-3 % nei pazienti ospedalizzati⁽²⁾. Tra le varie tipologie di reazioni cutanee a farmaco, le ADR mucocutanee gravi rappresentano evenienza rara ma molto impegnativa, e si caratterizzano per l'impegno simultaneo di cute e membrane mucose e per il tempo d'insorgenza variabile tra alcuni giorni e alcune settimane dall'assunzione del farmaco causale⁽³⁾. Tra le ADR mucocutanee, le tre maggiori entità cliniche sono l'eritema multiforme (EM) farmaco-indotto, la sindrome di Steven-Johnson (*Steven-Johnson Syndrome*, SJS) e la necrolisi epidermica tossica (*Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN). Soprattutto le ultime due forme, SJS e TEN, sono associate ad un alto tasso di mortalità e morbidità, sia a breve che lungo termine⁽⁴⁾. Per far fronte alle numerose difficoltà nel corretto inquadramento e nella gestione di queste ADR gravi è stato istituito ormai da alcuni anni un gruppo europeo per lo studio delle reazioni avverse cutanee gravi a farmaci (www.regiscar.org). Nonostante gli enormi passi avanti, le ADR mucocutanee gravi sono ancora caratterizzate da una carenza di studi controllati randomizzati (*Randomised Controlled Trial*, RCT) in grado di fornire adeguata evidenza scientifica alle varie terapie adiuvanti proposte in letteratura. Di conseguenza, non esistono attualmente linee guida internazionali per la gestione di questi casi.

Definizione e cenni storici

Gli aspetti clinici tipici dell'EM furono descritti nel 1866 dal dermatologo tedesco Ferdinand von Hebra, che definì la localizza-

zione acroposta bilaterale, la morfologia delle papule eritemato-cianotiche che confluiscono a dare placche a *coccarda*, l'associazione con l'impegno lieve delle mucose e la scarsa sintomatologia generale⁽⁵⁾. Come osservato da Hebra, e riconfermato ripetutamente negli anni, sia l'EM in forma *minor* (impegno delle mucose assente o lieve) che in forma *major* (coinvolgimento di almeno due mucose) sono quadri a buona prognosi e autorisolutivi secondari nella grande maggioranza dei casi a infezioni virali, o da *Mycoplasma pneumoniae*. Nel 1922 Stevens e Johnson descrissero due casi pediatrici con presenza di lesioni cutanee simili all'EM, con importante impegno del cavo orale e congiuntivite, associati però a febbre e astenia⁽⁶⁾. La somiglianza morfologica delle lesioni cutanee targetoidi della SJS, il coinvolgimento analogo delle mucose, la stessa comparsa eruttiva del quadro hanno fatto sì che nei decenni molti lavori pubblicati abbiano utilizzato in maniera erroneamente intercambiabile i termini EM e SJS per descrivere due patologie con una presentazione clinica, una eziopatogenesi, una epidemiologia e soprattutto una prognosi profondamente distinte⁽⁷⁾. Alan Lyell coniò infine nel 1956 il termine *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) per descrivere un quadro clinico caratterizzato dall'ampia distruzione epidermica simile ad una vasta ustione di secondo grado, associato ad importanti sintomi sistemici⁽⁸⁾. Dalla descrizione della TEN (chiamata anche Sindrome di Lyell) in poi si è creata una notevole confusione tra EM, SJS e TEN, rendendo pressochè impossibile determinare l'esatta incidenza, l'eziopatogenesi, e la prognosi di queste entità. Come poi è stato rilevato da diversi Autori, la SJS può frequentemente evolvere in una franca TEN, e condivide con questa l'eziopatogenesi legata ad alcune classi di farmaco⁽⁷⁾. Lo stesso Lyell, 34 anni dopo, riclassificò sulla base di descrizioni clinico patologiche più accurate alcuni dei casi che aveva inizialmente diagnosticato come TEN. Alcuni di questi vennero più correttamente inquadrati come *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS), altri come reazione fissa da farmaco bollosa generalizzata⁽⁹⁾. A distanza di oltre un secolo dalla prima descrizione, permane tutt'oggi la necessità di stabilire dei criteri diagnostici chiari per definire EM, SJS, e TEN.

Epidemiologia

Esistono possibili differenze sostanziali nell'incidenza determinate da distinti trend di utilizzo di alcune classi di farmaci tra vari Paesi e da differenze nella suscettibilità di popolazione determinata dalla differente prevalenza di numerosi polimorfismi genici, soprattutto a carico dei geni per gli alleli HLA. Tenuto conto di queste variabili, la stima dell'incidenza generale della SJS è di 1,2 - 6 casi per milione di abitanti l'anno⁽¹⁾, quella della TEN oscilla tra gli 0,9 ed 1,9 nuovi casi per milione di abitanti l'anno⁽¹⁰⁻¹²⁾, mentre i ricoveri per EM variano da un minimo di 0,4-0,6 casi/milione di abitanti l'anno in Europa fino a 40 casi per milione di abitanti l'anno negli USA^(13, 14).

Classificazione e aspetti clinici

La classificazione delle ADR mucocutanee è un argomento ancora attuale e fonte di aperta discussione. Fino a pochi anni fa era comune ritenere, come già accennato, che EM, SJS, e TEN rappresentassero uno spettro continuo di entità accomunate dalla medesima eziopatogenesi. Più di recente, è stato invece evidenziato che la forma minor di EM, ovvero la forma senza impegno delle mucose e sintomi generali (come descritta da Hebra) debba essere considerata entità a sé stante, essendo legata quasi esclusivamente ad infezioni virali, in primis da HSV, ma anche in minor misura da EBV e CMV⁽¹⁵⁾. L'ultimo sistema classificativo è quello proposto da Bastuji Garin et al.⁽¹⁵⁾, che distingue le varie entità sulle caratteristiche semeiotiche delle lesioni cutanee, e dalla percentuale di superficie cutanea coinvolta.

Così facendo, si distinguono 5 entità:

- eritema multiforme maior (EMM): distacco epidermico di meno del 10 % della body surfaces area (BSA) associato a lesioni in placca

a bersaglio o a coccarda (Foto 1);

- SJS: distacco epidermico di meno del 10 % della BSA associato a macule eritemato-purpuriche e/o lesioni piane targetoidi atipiche (Foto 2);
- overlap SJS/TEN; distacco epidermico tra il 10 ed il 30% della BSA, associato a macule eritemato-purpuriche disseminate o chiazze anulari-targetoidi atipiche (Foto 3);
- TEN con spots: distacco epidermico superiore al 30% della BSA, associato a macule eritemato-purpuriche disseminate o lesioni targetoidi atipiche (Foto 4);
- TEN senza spots: distacco epidermico in grandi lembi, superiore al 10% della BSA senza macule purpuriche e/o lesioni targetoidi (Foto 5).

L'EM è un quadro clinico autorisolvibile, si caratterizza per le lesioni patognomiche a bersaglio target con 3 zone concentriche: la zona centrale rosso scuro/violacea, una zona intermedia più pallida ed edematosa, e infine un anello periferico rosso. Si osservano inoltre lesioni papulari atipiche che sono in realtà placche edematose composte da solo due zone e margini mal definiti. La localizzazione tipica è acroposta, simmetrica, indolente, e l'erosione epidermica complessiva è di solito inferiore all'1% della superficie cutanea. Al contrario, sia nella SJS che nella TEN non si osservano lesioni rilevate, bensì prevale la componente bollosa/erosiva, che può coinvolgere meno del 10% della superficie cutanea fino ad oltre il 30% della stessa. Oltre alla bolla flaccida a contenuto sieroso o sierolematico che esita in erosione dolorosa e non tendente alla rapida guarigione, l'altra lesione elementare è la macula eritemato-purpurica, che può assumere un aspetto targetoide ma senza mai rilevarsi in placca né presentando gli anelli



Foto 1 - Tipiche lesioni acroposte dell'eritema multiforme.

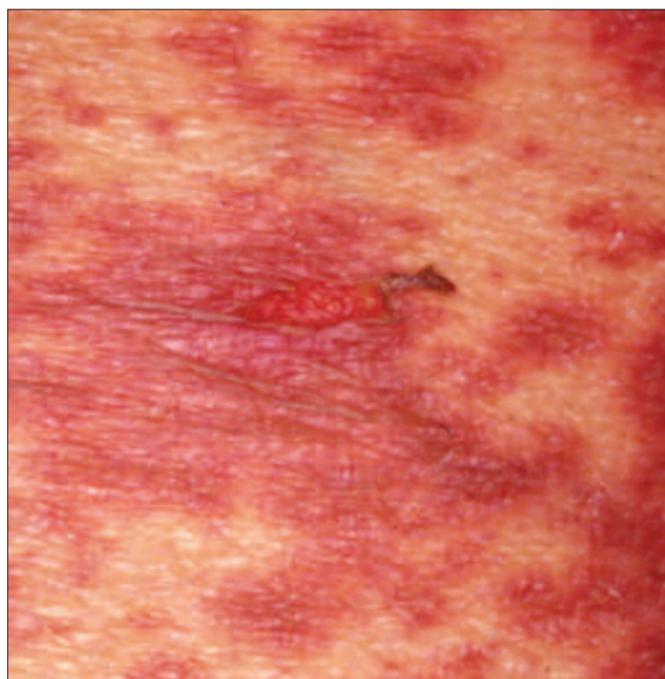


Foto 2 - Macule eritemo-purpuriche, distacco epidermico di meno del 10% della BSA.

concentrici caratteristici dell'EM. Oltre a questo rash maculoso eritemato-purpurico che per confluenza determina le bolle ed il successivo distacco dermo-epidermico nei casi classificabili come SJS e nella maggior parte dei casi di TEN (TEN con spots), esiste una percentuale non trascurabile di casi di TEN che si presentano con il distacco epidermico senza lesioni purpuriche/targetoidi. Anche questi casi hanno una fase prodromica caratterizzata da importanti sintomi generali quali malessere, astenia, febbre, ma anche secchezza oculare, faringite, cefalea, ed un rash maculo-papuloso eritematoso morbilliforme cefalo-caudale indistinguibile da una comune reazione cutanea a farmaco (Foto 4). Uno degli elementi fondamentali della presentazione clinica delle eruzioni gravi mucocutanee da farmaco è l'impegno del cavo orale, spesso precoce e importante. Si possono osservare bolle flaccide, ma più spesso la rottura rapida del tetto della bolla determina la presenza di ampie aree di erosione, infiammazione, talora ulcerazioni, ed un intenso dolore diffuso, nell'arco di un giorno fino a due settimane. L'impegno del cavo orale ha un grosso impatto negativo sulla qualità della vita del paziente oltre che sulla morbilità, provocando difficoltà ad alimentarsi, disfonia. Oltre all'impegno del cavo orale, si possono osservare lesioni analoghe a livello oculare (che determinano spesso complicazioni acute e tardive importanti), impegno dei genitali tra il 40 ed il 63% dei casi o addirittura tutte e tre le sedi fino al 50% dei casi⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Sebbene vengano inquadrate come reazioni cutanee, e da un punto di vista fisiopatologico il quadro più eclatante sia appunto la cosiddetta insufficienza cutanea acuta, il processo di distacco epidermico e di erosione non colpisce esclusivamente le mucose esterne, ma anche, nei casi di TEN conclamata, le mucose interne quali quelle dell'apparato respiratorio,

gastroenterico e urogenitale. Secondariamente al quadro infiammatorio diffuso, sono rilevabili anche non trascurabili aberrazioni al sistema emopoietico⁽⁵⁾. A livello renale sono stati segnalati numerosi casi associati ad insufficienza acuta, con microalbuminuria e/o enzimuria, legati verosimilmente ad alterazioni strutturali a livello glomerulare e del tubulo prossimale determinate dall'attività nefrotossica di alcune citochine implicate nella patogenesi della TEN⁽²¹⁾. Fino al 25% dei pazienti con TEN sviluppano complicazioni a livello polmonare, con ipossiemia, dispnea, e dimostrazione di distacco epidermico alla broncoscopia⁽²²⁾. Altre alterazioni presenti comunemente, sebbene di gravità minore, includono anemia, leucopenia, ed epatite. Più rare, ma di gravità variabile, il dolore addominale, diarrea, rialzo transitorio degli enzimi epatici, ipoalbuminemia, iponatriemia, encefalopatia, miocardite^(17, 23-26). Il quadro istologico differisce tra le tre forme. Nelle lesioni di recente insorgenza dell'EM si osserva un infiltrato linfoistiocitario a banda localizzato a livello della giunzione dermoepidermica, e in minor misura, perivascolare nel derma superficiale. A questo si associa degenerazione vacuolare dei cheratinociti basali⁽²⁷⁾. Nelle lesioni di più lunga durata, si può osservare una necrosi focale o lungo tutto lo spessore dell'epidermide, oppure vescicolazione e/o acantolisi intraepidermica provocate dalla spongiosi e dal precedentemente descritto danno a livello dei cheratinociti dello strato basale⁽²⁸⁾. Nel derma si accentua l'entità dell'infiltrato linfoistiocitario (e in minor misura granulocitario), che assume un aspetto francamente lichenoidale⁽²⁹⁾. Al contrario, nelle biopsie ricavate da lesioni di SJS prevale da subito la necrosi a tutto spessore epidermica, mentre a livello dermico si osserva uno scarso infiltrato infiammatorio. A livello della giunzione dermoepidermica si osservano le stesse

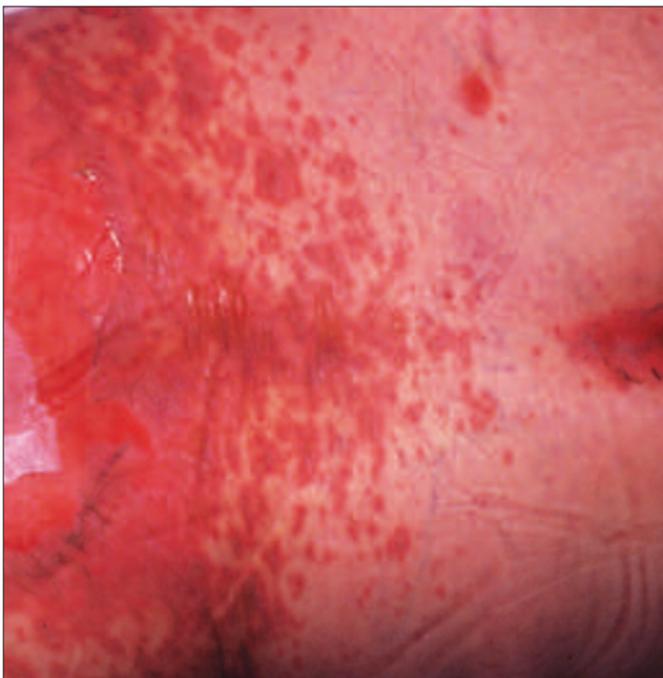


Foto 3 - Distacco epidermico tra il 10 e il 30% della BSA.



Foto 4 - Fase prodromica di TEN con rash di tipo maculo-papuloso morbilliforme.

alterazioni vacuolari del cheratinocita basale, talora accompagnate da acantolisi soprabasale^(27, 28). Nella TEN c'è una ulteriore accentuazione della componente necrotica, con distacco netto dell'epidermide dal derma. Anche in questo caso nel derma si osserva uno scarso infiltrato infiammatorio, che è però composto prevalentemente da macrofagi e cellule dendritiche esprimenti TNF alfa all'esame immunistoichimico^(29, 30). L'immunofluorescenza diretta da cute perilesionale risulta negativa nella totalità dei casi. Come segnalato da Lim e coll.⁽³¹⁾ l'utilizzo concomitante del normale esame istologico e dell'indagine tramite immunofluorescenza diretta permette di aumentare la specificità diagnostica nei confronti di alcune patologie che possono entrare in diagnosi differenziale, in primis il pemfigo volgare, ma anche il pemfigoide bolloso, la dermatosi a IgA lineari, ed il pemfigo paraneoplastico.

Patogenesi

L'esatta patogenesi dello spettro SJS/TEN non è chiara. Sicuramente, il meccanismo chiave alla base della manifestazione cutanea è l'induzione massiva dell'apoptosi cheratinocitaria. Tra le varie cellule presenti nell'infiltrato infiammatorio riscontrabile dalle biopsie lesionali di SJS o TEN, i linfociti CD8+ sembrano avere un ruolo centrale nell'induzione dell'apoptosi patologica. A favore di questa ipotesi, è importante evidenziare come la maggior parte dei linfociti presenti negli strati epidermici dimostrino un fenotipo CD8+, al contrario dei linfociti a livello dermico che hanno un fenotipo prevalentemente CD4+. Oltre che a livello istologico, è stata evidenziata la presenza di linfociti CD8+ anche nel siero prelevato da lesioni bollose. Ovviamente, sebbene la presenza di una

linea cellulare ed in percentuali maggiori rispetto a cute sana di controllo sia un indizio di un suo possibile ruolo attivo nella patogenesi, non è di per sé sufficiente come evidenza scientifica. Ancora a conforto dell'ipotizzato ruolo centrale dei CD8+, è stato dimostrato in vitro un ruolo attivo della granulicina, una delle proteine presenti all'interno dei granuli citotossici dei CD8+ (così come delle cellule NK e NK/T), come forte induttore di apoptosi cheratinocitaria in modelli sperimentali murini di SJS/TEN. La granulicina, una volta secreta al di fuori della cellula, è in grado di farsi strada attraverso il *bilayer* fosfolipidico delle cellule target, determinandone instabilità ionica, con conseguente danno mitocondriale, ed infine, apoptosi⁽³²⁾. Non sorprende quindi la dimostrazione di un'alta espressione genica, ancora una volta nel siero di lesioni bollose di SJS/TEN, ma anche nel siero di pazienti affetti rispetto a pazienti sani o pazienti affetti da reazioni morbilliformi da farmaco, di granulicina⁽³³⁾. Oltre che a livello delle bolle cutanee, Abe et al.⁽³⁴⁾ hanno dimostrato che la concentrazione serica di granulicina risulta significativamente più alta in soggetti con SJS/TEN rispetto a pazienti con eruzioni morbilliformi da farmaco, sia in fase attiva che in fase prodromica. Il dosaggio serico di granulicina potrebbe diventare nei prossimi anni un utilissimo strumento diagnostico per la diagnosi precoce di SJS/TEN, ma sono necessari studi su casistiche più ampie per confermarne l'effettiva utilità e la riproducibilità. Tra gli altri meccanismi proapoptotici imputabili nella patogenesi della SJS/TEN, e ricollegabili ad una attività mediata dai CD8+ sono stati proposti anche l'attività del sistema Fas /FasL⁽³⁵⁻⁴⁰⁾, l'attività del granzyme B e delle perforine⁽⁴¹⁻⁴³⁾, del TNF alfa⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾, e dell'ossido nitrico⁽⁴⁷⁾. Nonostante

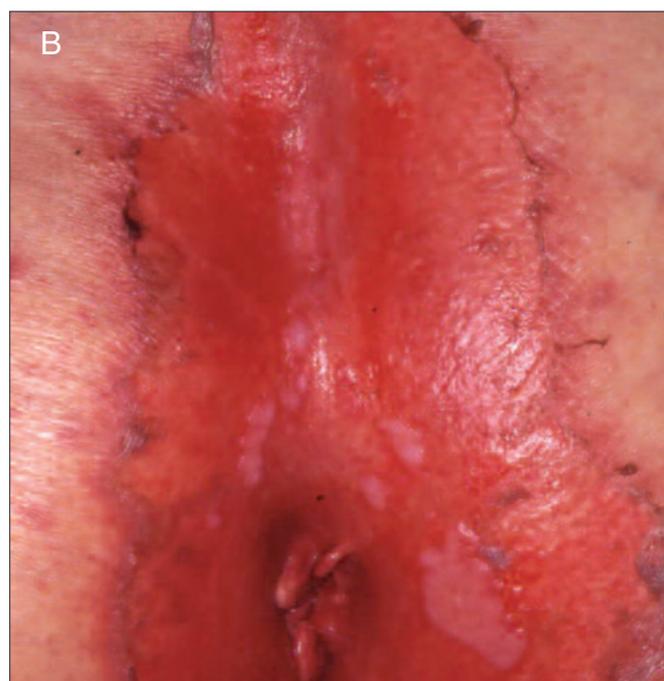


Foto 5 A e B – Distacco epidermico in grandi lembi, superiore al 10% della BSA senza macule purpuriche e/o lesioni targetoidi.

questo grosso quantitativo di informazioni e dimostrazioni scientifiche, non esiste al momento nessuna terapia specifica legata all'interazione di uno o più di questi *pathway*. Le teorie più accreditate sul meccanismo che lega l'interazione del farmaco a questa risposta aberrante e proapoptotica CD8 mediata sono essenzialmente due: la teoria dell'interazione farmaco-sistema immunitario (*p-i concept*) e la teoria del proaptene o del peptide alterato⁽⁴⁸⁾ (Figura 1). Nella teoria *p-i* viene proposto che il farmaco scatenante possa indurre una risposta immunitaria interagendo direttamente attraverso legami non covalenti con il complesso maggiore di istocompatibilità MHC di classe I e con il *T cell Receptor* (TCR), al pari di un legame con il proprio recettore⁽⁴⁹⁾. Nella teoria del proaptene o del peptide alterato i farmaci imputati (quali abacavir e carbamazepina) interagirebbero talora dopo parziale metabolizzazione con l'MHC di classe I dopo aver indotto modifiche al *repertoire* del peptide HLA, causando una presentazione aumentata di peptidi *self* e la successiva induzione di una risposta autoimmune^(50, 51). Quest'ultima ipotesi è in linea con la dimostrazione di una suscettibilità genetica legata all'HLA nello sviluppo di quadri di SJS/TEN per specifici farmaci, come ad esempio i numerosi casi indotti da carbamazepina in soggetti di origine asiatica con l'allele HLA-B*1502 o per allopurinolo con l'allele HLA-B*5801⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. Poiché esistono dati contraddittori, è possibile che tutte siano vere, a seconda del soggetto e del farmaco scatenante.

Diagnosi differenziale

Lo spettro delle diagnosi differenziali della SJS/TEN è ampio, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. La diagnosi differenziale più

frequente e importante è senza dubbio con l'EM, sia in forma minor che major. Nell'EM si osservano le classiche lesioni in placca, localizzate in maniera bilaterale in sede acrale. Altro carattere che permette di orientare la diagnosi è l'evidenza di erosione cutanea solitamente minima. La *Staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) è una manifestazione cutanea rara causata da esotossine rilasciate da alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* che determinano il clivaggio enzimatico dei legami intercheratinocitari epidermici. Sebbene colpisca prevalentemente bambini in età precoce, può interessare soggetti adulti, specie se con insufficienza renale, immunodepressi o affetti da neoplasie maligne^(56, 57). I due aspetti clinici che permettono di distinguere la SSSS dalla SJS e dalla TEN sono la completa assenza dell'impegno della mucosa orale e l'aspetto più superficiale dell'erosione. Nonostante ciò, la diagnosi differenziale clinica tra queste due malattie può essere pressochè impossibile, per cui ancora una volta l'esame istologico è fondamentale per dirimere alcuni casi dubbi. Tutte le dermatosi bollose autoimmuni possono determinare dei quadri cutanei simili alla SJS/TEN, con formazione di aree erose ed impegno più o meno grave delle mucose. Nel caso del pemfigo volgare, l'impegno mucoso è spesso precoce e grave, con erosioni dolorose sia a livello della mucosa buccale che alle semimucose labiali. A livello cutaneo, le lesioni sono prevalentemente al volto, al cuoio capelluto ed al terzo superiore del tronco. Nel pemfigoide bolloso, la lesione caratteristica è la bolla tesa a contenuto sieroso o siero ematico che insorge su fondo eritematoso. Oltre a questo, la maggior parte dei casi inizia con un periodo prodromico orticarioide associato a prurito diffuso e lesioni pomfoidi persistenti, soprattutto al tronco ed alla radice degli arti inferiori. Nella dermatosi a IgA lineari le

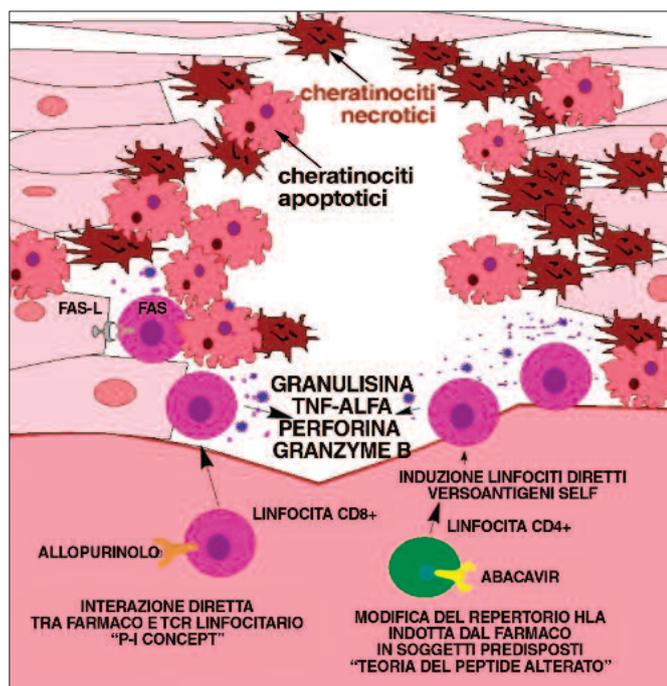


Figura 1 – Rappresentazione schematica delle ipotesi proposte per la patogenesi di SJS e TEN.

1 punto per ogni criterio assegnato
Età > 40 anni
Frequenza cardiaca > 120 b.p.m.
Comorbidità neoplastica maligna
Distacco epidermico > 10% al giorno 1
BUN > 2mg/dl
Glicemia > 252 mg/dl
Bicarbonatemia < 20 mEq/l
PUNTEGGIO TOTALE (tasso di mortalità)
- 0-1 (3,2%)
- 2 (12,2%)
- 3 (35,5%)
- 4 (58,5%)
- ≥ 5 (90,0%)

Tabella 1 – SCORTEN, score prognostico a 7 variabili

sioni ricordano le lesioni papulose atipiche dell'EMM, ma sono composte da un'area eritemato-purpurica centrale e da un margine periferico formato da numerose piccole bolle disposte a perle di rosario. In tutte queste forme, l'istopatologia è di supporto alla diagnosi differenziale, mancando la degenerazione vacuolare e l'aspetto lichenoidale dell'infiltrato linfocitario, ma è con l'immunofluorescenza diretta che si può escludere con certezza la natura bollosa autoimmune del quadro cutaneo. Nel contesto ematologico, una importantissima diagnosi differenziale è con la graft versus host disease acuta (aGvHD). La componente mucocutanea della aGvHD presenta un grading di severità che va dallo 0 fino ad un massimo di quattro. Nel grado quattro, oltre ad avere la presenza di bolle ed

ampie aree di erosione epidermica, il quadro istologico presenta necrosi epidermica a tutto spessore, sovrapponibile quindi all'aspetto istologico della TEN ⁽⁵⁸⁾.

Prognosi e sequele

La prognosi dei pazienti che manifestano una ADR mucocutanea grave può variare enormemente in base ad una serie di variabili, alcune delle quali sono state ben determinate anche grazie ai registri regiSCAR. In generale, nei casi di SJS/TEN o TEN la mortalità a 6 settimane si attesta al 23%, e ad un anno arriva al 34% ⁽⁵⁹⁾. La prima causa di decesso è la sepsi con successivo scompenso multiorgano, seguita per incidenza dal sanguinamento gastrointestinale, dall'embolia

Apparato	Sequela	Gestione
Tegumentario	Discromie (iper e ipocromiche) Nevi melanocitici eruttivi Onicolisi e onicodistrofia Alopecia e assottigliamento del capello	- Rimozione della cute devitalizzata - Copertura delle aree erose - Controllo regolare culturale - Controllo temperatura ambientale - Ambiente e gestione in sterilità
Oculare	Sindrome secca/sensazione di corpo estraneo Cicatrice corneale/xerosi corneale Simblefaron Trichiasi Fibrosi congiuntivali Fotofobia Cecità	- Gocce oftalmiche ogni 2 ore (lubrificanti/antibiotici) - Rimozione manuale delle sinechie - Uso di lenti a contatto permeabili ai gas - Trapianto di membrana amniotica
Mucosa orale	Sindrome secca Periodontite cronica Gengivite cronica Sinechie Dolore cronico	- Nutrizione via sondino nasogastrico - Detersione frequente con antisettici
Polmonare e vie respiratorie	Bronchite cronica Bronchiectasie Bronchiolite obliterante Ostruzione delle vie respiratorie	- Monitoraggio stretto della funzionalità respiratoria - Somministrazione di O ₂ - Intubazione e ventilazione meccanica in caso di dispnea - Broncodilatatori, aerosol, nebulizzatori, aspirazione bronchiale frequente, fisioterapia
Genitourinario	Dispareunia Adesioni Stenosi Balanite/ vulvovaginite erosiva Erosioni uretrali Sinechie	- Lisi manuale delle adesioni - Inserimento catetere di Foley
Gastroenterico	Stenosi esofagee	- Nutrizione enterale - Controllo stretto dello status nutrizionale, idroelettrolitico - Prevenzione delle ulcere da stress

Tabella 2 – Gestione delle sequele e complicanze della TEN.

polmonare, dall'infarto miocardico, e dall'edema polmonare⁽²⁰⁾. Sulla base dei registri regiSCAR è stato proposto uno score prognostico, detto *Severity Illness Score for Toxic Epidermic Necrolysis* (SCORTEN). Lo SCORTEN include 7 variabili alle quali si può assegnare fino ad 1 punto. In base al punteggio complessivo è possibile stimare la mortalità totale, che può variare tra un 3,2% (nei pazienti con punteggio 0-1) fino ad oltre il 90% nei pazienti con punteggio complessivo pari o superiore a 5 (Tabella 1)⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. Lo SCORTEN andrebbe valutato al giorno 1 ed al giorno 3 di ammissione⁽⁶³⁾. Le complicanze a breve e a lungo termine riguardano numerosi apparati, sia a livello cutaneo che degli annessi, oltre che a livello oftalmico, delle mucose del cavo orale, dell'apparato genitourinario (sia maschile che femmi-

nile), polmonare, gastroenterico (Tabella 2)^(18, 64-84). Fondamentale quindi, una volta fatta la diagnosi, una pronta ed accurata valutazione di ogni apparato da parte dei vari specialisti, meglio se esperti nella gestione delle sequele legate alla TEN.

Iter diagnostico terapeutico

La diagnosi di sospetto di SJS/TEN può essere posta sui dati clinico-anamnestici ma andrebbe confermata attraverso l'esecuzione dell'esame istologico, accompagnato dall'esame in immunofluorescenza diretta⁽³¹⁾ (Figura 2). Al momento di aver posto una diagnosi di sospetto di SJS/TEN la gestione consta di tre aspetti fondamentali:

- interruzione del farmaco causale;

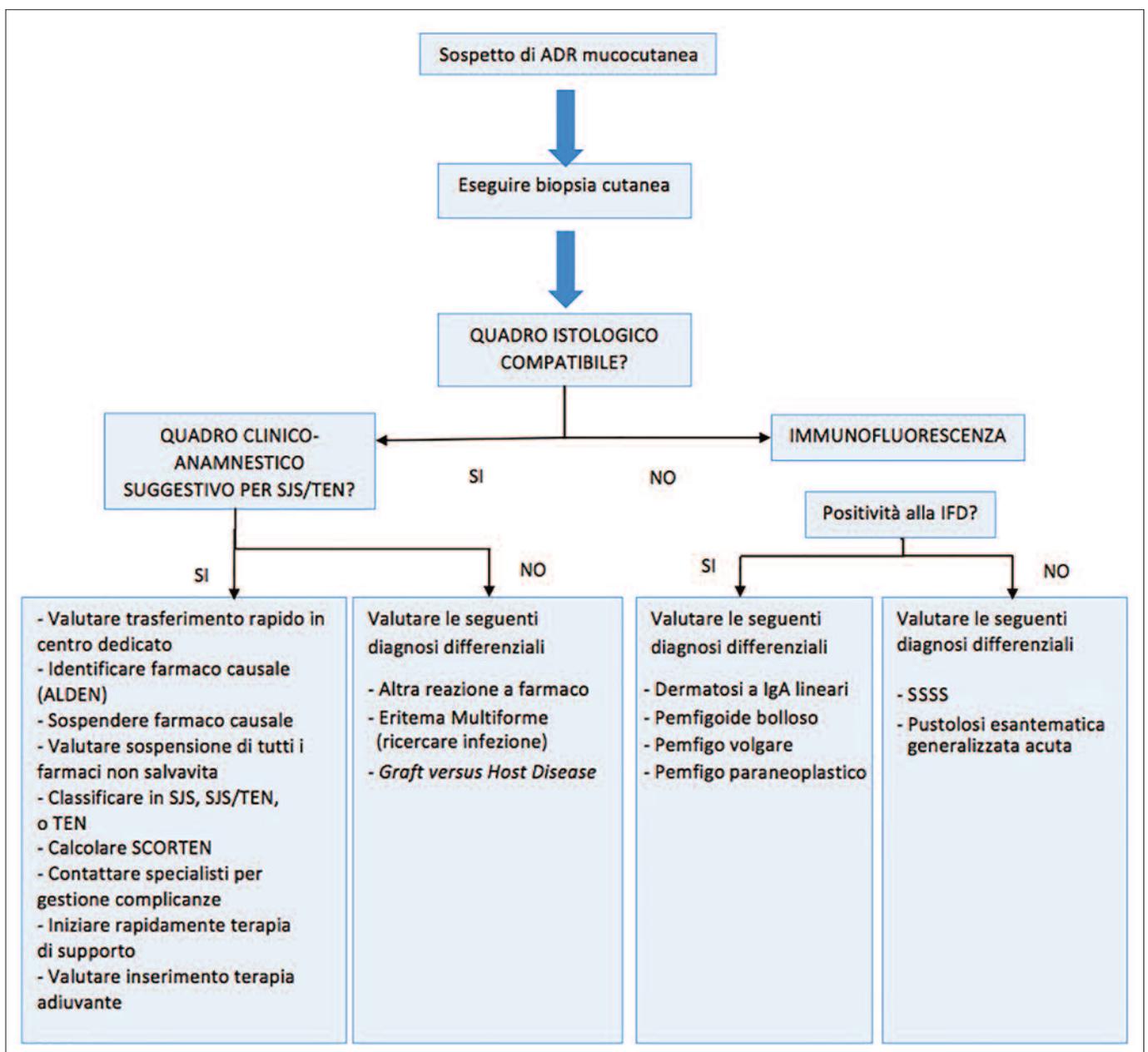


Figura 2 – Algoritmo diagnostico per le ADR cutanee proposto da Lim et al⁽³¹⁾.

- trasferimento rapido del paziente presso un'unità di terapia intensiva o in unità specializzata per grandi ustionati;
- terapia di supporto.

Attualmente, non esiste alcuna terapia adiuvante con adeguato grado di raccomandazione che possa essere inserita di routine nella gestione dei pazienti affetti da SJS/TEN: l'utilizzo o meno di terapie adiuvanti deve essere valutato caso per caso.

Interruzione del farmaco causale

Sebbene esistano casi sporadici riportati in letteratura legati ad infezioni virali e batteriche (85-89), la quasi totalità dei casi di SJS/TEN rappresenta reazioni di ipersensibilità al farmaco. Secondo i dati dello studio europeo EuroSCAR i farmaci a maggior rischio sono: nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, cotrimossazolo (e altre sulfonamidi anti-infettive), sulfasalazina, allopurinolo, i FANS oxamicam (90). Un altro studio riporta un aumento di rischio anche con l'uso di aminopenicilline, cefalosporine e chinolonici (91). È fondamentale quindi ricercare tra i dati anamnestici l'introduzione, anche occasionale, di uno di questi principi attivi (Tabella 3). Un altro aspetto fondamentale di cui tenere conto è il tempo di latenza tra la comparsa del quadro cutaneo e l'introduzione del farmaco sospetto. La SJS/TEN insorge tra i 7 giorni e le 8 settimane dall'assunzione del farmaco causale, con una media stimata nei vari studi riportati in letteratura tra 6 giorni e 2 settimane (17, 85, 92). È stato recentemente creato e validato da Sassolas et al. (93) un algoritmo che permette di valutare il grado di plausibilità di nesso causale di ciascun farmaco assunto dal caso in esame (*Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis, ALDEN*). Il risultato complessivo di questo score permette di valutare per ciascun farmaco assunto dal

Nevirapina
Lamotrigina
Carbamazepina
Fenitoina
Fenobarbital
Cotrimossazolo (e altre sulfonamidi anti-infettive)
Sulfasalazina
Allopurinolo
FANS appartenenti alla classe degli oxamicamici
Aminopenicilline
Cefalosporine
Chinolonici
Minociclina

Tabella 3 – Farmaci a maggior rischio di induzione di TEN.

Categoria e descrizione	Punteggio
Periodo di latenza tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi	
5- 28 giorni	+3
29- 56 giorni	+2
1- 4 giorni	+1
> 56 giorni	-1
Meno di un giorno	-3
Presenza del farmaco nell'organismo al giorno d'inizio dei sintomi	
Interruzione nel giorno d'inizio o entro 5 volte l'emivita del farmaco prima del giorno d'inizio	0
Interruzione oltre 5 volte l'emivita del farmaco prima del giorno d'inizio (in paziente con insufficienza epatica e/o renale)	-1
Interruzione oltre 5 volte l'emivita del farmaco prima del giorno d'inizio	-3
Anamnesi personale per reazioni a farmaci	
SJS o TEN con lo stesso principio attivo	+4
SJS o TEN da molecola simile	+2
Altra reazione da medesima molecola	+1
Nessuna esposizione nota in anamnesi	0
Uso precedente senza reazioni avverse	-1
Assunzione del farmaco oltre il giorno d'inizio	
Sospeso o non noto	0
Continuato	-2
Farmaco segnalato dai registri SCAR	
Alto rischio	+3
Rischio basso	+2
Sotto sorveglianza	+1
Qualsiasi farmaco non segnalato, inclusi nuovi farmaci	0
Nessuna evidenza di associazione	-1
Altre possibili cause eziologiche	
Agente infettivo	-1
Se il paziente assume molteplici farmaci, e almeno 1 ha uno score >3, sottrai 1 punto da ogni altro farmaco	-1

Tabella 4 – Algoritmo per il calcolo del nesso di casualità di un farmaco ed una TEN (ALDEN).

paziente l'agente eziologico scatenante come molto probabile (punteggio uguale o superiore a 6), probabile⁽⁴⁻⁵⁾ possibile⁽²⁻³⁾ non probabile⁽⁰⁻¹⁾, molto improbabile (-1) (Tabella 4). Oltre all'interruzione del farmaco (o dei farmaci) a maggior rischio, è consigliato interrompere rapidamente tutti i farmaci non salvavita, che potrebbero modificare la farmacocinetica del farmaco scatenante e quindi determinare un ritardo di escrezione dall'organismo. Il trasferimento rapido presso una unità specializzata alla gestione del paziente grande ustionato, o una terapia intensiva attrezzata si è dimostrato il fattore più importante nel determinare un miglioramento delle probabilità di sopravvivenza nei casi di TEN^(18, 94-96). Questo miglioramento della sopravvivenza è dovuto al training specifico di tutto lo staff sanitario nel management delle ferite, con particolare attenzione rivolta al mantenimento e ricostituzione della funzione di barriera cutanea, dell'equilibrio fluido-elettrolitico, della prevenzione precoce delle sequele (soprattutto oculari), del monitoraggio continuo e della gestione mirata delle infezioni⁽⁹⁵⁻⁹⁶⁾. In particolare, il paziente deve essere posizionato in un letto antidecubito, con una temperatura ambientale di 30-32° C. Tutti gli accessi venosi devono essere sterili, e deve essere preso rapidamente un accesso venoso centrale. Nel caso di mucosite importante, è vitale inserire prontamente un sondino nasogastrico. Al fine di regolare in maniera precisa l'equilibrio idrico, e per prevenire parzialmente la formazione di sinechie a livello uretrale, è importante inserire un catetere vescicale. Nel caso di insufficienza respiratoria, è opportuno inserire ossigenoterapia e, nel caso di repentina stenosi delle vie respiratorie, andrebbe effettuata una tracheotomia profilattica. Ogni 24 ore, occorre effettuare prelievi per esami colturali da cute, sangue, urine, fosse nasali, dalla faringe, e dai bronchi. Altrettanto importante il controllo oftalmologico frequente, per evitare danni irreversibili congiuntivali come la congiuntivite cronica con metaplasia squamosa, la trichiasi, la formazione di symblepharon, la cheratite puntata e la sindrome secca. Nel caso di pazienti di sesso femminile, è fondamentale l'intervento di un ginecologo per ridurre il rischio di fimosi vaginale o sinechie. Tra le varie terapie adiuvanti riportate in letteratura, le due più utilizzate sono le immunoglobuline endovena (*Intra Venous Immunoglobulin*, IVIG) e il corticosteroide sistemico. Nel caso delle IVIG, il meccanismo d'azione che viene ipotizzato è quello della nota capacità di inibire l'apoptosi cheratinocitaria mediata da Fas-FasL in vitro⁽⁹⁷⁾.

Alcuni lavori su piccole *case series* hanno riportato dati di sopravvivenza superiori al 90%, con dosaggi di IVIG tra 2,7 ed i 4 mg/kg totali⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾. Purtroppo, studi retrospettivi su casistiche più ampie e con dati clinici più accurati, così come una più recente meta-analisi, non hanno permesso di dimostrare una superiorità significativa dell'utilizzo delle IVIG con o senza steroide sistemico adiuvante rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti adulti affetti da SJS/TEN⁽¹⁰²⁾. Anche riguardo all'uso di steroidi sistemici esistono dati contrastanti. L'uso di una terapia steroidea prolungata sembra-

rebbe aumentare il rischio di infezioni, durata dell'ospedalizzazione media e mortalità⁽¹⁰³⁾, mentre la somministrazione di alte dosi pulsatate per periodi più brevi potrebbe ovviare a questi rischi⁽¹⁰⁴⁾. Ciò nonostante, anche sull'uso degli steroidi sistemici non esiste una posizione di consenso. Altre terapie riportate includono la plasmaferesi^(105, 106), anti TNF- α quali infliximab^(107, 108) ed etanercept⁽¹⁰⁹⁾. Oltre a questi, sono stati riportati casi di rapida riepitelizzazione con N acetilcisteina^(110, 111), ed il *granulocyte colony-stimulating factor* (GC-SF)⁽¹¹²⁾. Infine ancora più recentemente, date le numerose evidenze di un ruolo attivo e fondamentale della granulicina nella patogenesi della TEN, è stato ipotizzato un potenziale utilizzo di ciclosporina, che possiede forti capacità inibitorie sull'attività dei linfociti T citotossici. Effettivamente, alcuni Autori hanno riportato che ciclosporina sembra avere una ottima efficacia e soprattutto un eccellente profilo di sicurezza nei pazienti affetti da TEN⁽¹¹³⁾. Per nessuna di queste molecole esistono al momento dati basati su studi randomizzati in doppio cieco. Data la rarità della manifestazione e l'imprevedibilità e la rapidità di insorgenza, è molto difficile che si possano avere a breve dati adeguati per suggerire con fermezza se inserire una terapia adiuvante, con quale principio attivo e con quale posologia.

Sindrome di Stevens-Johnson necrolisi epidermica tossica

L'esatta prevalenza delle ADR mucocutanee in pazienti affetti da neoplasie ematologiche non è chiaramente riportata in letteratura. Ciò nonostante, è da sottolineare come i pochi casi di TEN pubblicati siano associati ad una prognosi generalmente infausta.

Questo è da ricollegarsi in primis all'insorgenza delle reazioni nel contesto di pazienti debilitati spesso sottoposti a numerose linee di regimi mono e polichemioterapici. L'insorgenza del quadro di ADR è, nella maggior parte, legato all'uso di un farmaco antibiotico o antivirale, ma non mancano i casi segnalati legati alla terapia antitumorale stessa (Tabella 5). I casi riportati in letteratura sono ovviamente solo una piccola percentuale rispetto ai casi riportati ai servizi di farmacovigilanza. La *Food and Drug Administration* fornisce i dati trimestrali di reazioni avverse a farmaco segnalati negli ospedali di tutti gli Stati Uniti, consultabili gratuitamente *online*. Una situazione infine particolarmente complessa si crea al momento dell'insorgenza di un *rash* eritemato-bollosa in un soggetto sottoposto a trapianto allogenico di midollo. Le due diagnosi differenziali di cui tenere conto sono appunto la TEN e la GvHD cutanea acuta di grado IV⁽¹¹⁴⁻¹¹⁹⁾. È opportuno sottolineare come quadri EM minor-simili si possano verificare in pazienti ematologici con alto carico tumorale in corrispondenza del *nadir* della terapia antitumorale. In questi casi, verosimilmente legati alla citolisi tumorale massiva, la gravità della reazione si riduce con il progredire della risposta clinica, laboratoristica e strumentale alla terapia.

Autore	Malattia di base	Età	Sesso	Farmaco incriminato	Quadro cutaneo
Lambertini (2012) ⁽¹²⁰⁾	Linfoma a cellule B della zona marginale	70	F	Bendamustine	SJS
Newman J (1997) ⁽¹²¹⁾	Micosi fungoide	67	M	Mecloretamina topica	SJS
Keklik F (2016) ⁽¹²²⁾	Linfoma diffuso a grandi cellule B	28	F	Fenitoina/radioterapia	TEN
Polder K (2005) ⁽¹²³⁾	Linfoma follicolare	45	M	Denileukin diftitox	TEN
Honda (2015) ⁽¹²⁴⁾	Leucemia/linfoma dell'adulto a cellule T	54	M	Mogamulizumab	SJS
Hilgendorf I (2007) ⁽¹¹⁵⁾	Mieloma Multiplo	NR	F	HSCT (ciclosporina, metotrexato)	TEN
Fallon M (2015) ⁽¹²⁵⁾	Linfoma diffuso a grandi cellule B	78	M	Allopurinolo, rituximab, bendamustina	SJS/TEN
Allegra A (2011) ⁽¹²⁶⁾	Mieloma Multiplo	69	F	Llenalidomide	SJS
Lowndes S (2002) ⁽¹²⁷⁾	Linfoma Non Hodgkin	33	M	Rituximab	SJS
Eo WK (2010) ⁽¹²⁸⁾	Mieloma Multiplo	65	M	Talidomide - desametasone	SJS
Wasch R (2012) ⁽¹²⁹⁾	Mieloma Multiplo	61	M	Lenalidomide	SJS/TEN
Kazuna T (2016) ⁽¹³⁰⁾	Leucemia/linfoma dell'adulto a cellule T	74	F	Mogamulizumab	TEN
Siniscalchi A ⁽¹³¹⁾	Leucemia plasmacellulare	51	M	Lenalidomide-desametasone	SJS
Colagrande M (2008) ⁽¹³²⁾	Mielofibrosi Primaria	74	M	Talidomide	TEN
Jha P (2013) ⁽¹³³⁾	Leucemia Mieloide cronica	51	M	Imatinib mesilato	SJS
Ishida T (2013) ⁽¹³⁴⁾	Leucemia/linfoma dell'adulto a cellule T	71	F	Mogamulizumab	SJS
Hikaru T (1997) ⁽¹³⁵⁾	Leucemia Mieloide Acuta	21	M	GvHD? (ciclofosfamide, methotrexate, ciclosporina, etoposide)	TEN
Rajkumar SV (2000) ⁽¹³⁶⁾	Mieloma Multiplo	68	M	Talidomide	TEN
Stone N (1999) ⁽¹³⁷⁾	Linfoma linfoblastico a cellule B	53	M	Metotrexato	TEN
Cuthbert RJG (1992) ⁽¹³⁸⁾	Linfoma non Hodgkin	54	M	Metotrexato	SJS
Pietrantonio F (1990) ⁽¹³⁹⁾	Leucemia Linfatica Cronica	57	F	Clorambucile	TEN

Tabella 5 – Casi riportati in letteratura di SJS, SJS/TEN o TEN da chemoterapico in pazienti affetti da neoplasie ematologiche.

Conclusioni

L'aumento della sopravvivenza media dei pazienti oncologici, determinata dall'introduzione di un numero sempre crescente di nuovi farmaci, determina un aumento di casi di reazioni avverse mucocutanee gravi da farmaco. Nel contesto dei pazienti ematologici, la comparsa di un quadro di SJS o di TEN è legato ad un importante tasso di morbi-mortalità e può essere secondario alla terapia profilattica con allopurinolo o da farmaci antibiotici. Sono segnalati casi per centinaia di principi attivi, tra i quali clorambucile, talidomide,

lenalidomide, metotrexato, mogamulizumab. L'utilizzo di algoritmi pratici quali ALTEN e SCORTEN permette di valutare per ciascun caso quali farmaci possano essere sospettati maggiormente e quindi prontamente sospesi, e valutare la prognosi del paziente. In caso di TEN, è fondamentale trasferire il più rapidamente possibile il paziente in un'unità dedicata al grande ustionato o una terapia intensiva attrezzata. L'uso di terapie adiuvanti, quali IVIG, steroidi sistemici o altri immunosoppressori/immunomodulatori non è comprovata al momento da alcun RCT, per cui si consiglia di valutarne l'utilizzo caso per caso.

Bibliografia

- French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds) *Dermatology*, vol 3, 3rd edn. Elsevier, New York. 2013:319-334.
- Nayak S, Acharja B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. 2008;53(1):2-8.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):173-4.
- Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JL. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol*. 2016;136(7):1387-97.
- von Hebra F. Erythema exudativum multiforme. In: *Atlas der Hautkrankheiten* (Kaiserliche Akademie der Wissenschaften, ed.), Vienna, Austria: Kaiserliche Akademie der Wissenschaften. 1866; 6:55-7.
- Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922;24:526-33.
- Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1250-4.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Review. Br J Dermatol*. 1956;68(11):355-61.
- Lyell A. Requiem for toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1990;122(6):837-8.
- Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet*. 1999;353(9171): 2190-4.
- La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf*. 2005;28(10):917-2.
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. 2010;36(2):152-63.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272-85.
- Strom BL, Carson JL, Halpern AC, Schinnar R, Snyder ES, Shaw M, et al. A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures. *Arch Dermatol*. 1991;127(6):831-8.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129(1):92-6.
- Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):2:49-54.
- Rodríguez G, Trent JT, Mirzabeigi M, Zulyanov L, Bruce J, Vincek V. Toxic epidermal necrolysis in a mother and fetus. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5 suppl):S96-8.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol*. 1987;123(9):1160-5.
- Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):497-502.
- Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):853-62.
- Blum L, Chosidow O, Rostoker G, Philippon C, Revuz J, Roujeau JC. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):1088-90.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med*. 1997;23(12):1237-44.
- Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1Pt1): 69-79.
- Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):497-502.
- Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int*. 2007;56(4):419-25.
- Goens J, Song M, Fondu P, Blum D, Achten G. Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1986;114(2):255-9.
- Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schröder W, Goertler E, Ring J, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):6-11.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):187.
- Paquet P, Pierard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol*. 1997;19(2):127-32.
- Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):539-48.
- Lim VM, Do A, Berger TG, Nguyen AH, DeWeese J, Malone JD, et al. A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. *Burns*. 2016;42(4):836-43.
- Krensky AM, Clayberger C. Biology and clinical relevance of granulysin. *Tissue Antigens* 2009;73(3):193-8

33. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-50.
34. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):514-5.
35. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci*. 2008;52(3):151-9.
36. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997;88(3):355-65.
37. Viard I, Wehril P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3.
38. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*. 2003;162(5):1515-20.
39. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(5):992-1000.
40. Stur K, Karhofer FM, Stingl G. Soluble FAS ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthems. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):802-7.
41. Darmon AJ, Nicholson DW, Bleackley RC. Activation of the apoptotic protease CPP32 by cytotoxic T-cell-derived granzyme B. *Nature*. 1995;377(6548):446-8.
42. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1209-15.
43. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug Specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):728-33.
44. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
45. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2004;123(5):850-5.
46. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierard GE. Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 1994;130(5):605-8.
47. Brune B, von Knethen A, Sandau KB. Nitric oxide and its role in apoptosis. *Eur J Pharmacol*. 1998;351(3):261-72.
48. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016;38(1):75-86. Review.
49. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B*58:01. *J Immunol*. 2014;192(7):2984-2993.
50. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(25):9959-9964.
51. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. 2012;486(7404):554-558.
52. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLAB* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-4139.
53. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4):317-323.
54. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 428(6982):486.
55. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1126-1133.
56. Yamasaki O, Yamaguchi T, Sugai M, Chapuis-Cellier C, Arnaud F, Vandenesch F, et al. Clinical manifestations of staphylococcal scalded skin syndrome depend on serotypes of exfoliative toxins. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1890-3.
57. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schopf E, Norgauer J. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):700-3.
58. Chavan R, el-Azhary R. Cutaneous graft-versus-host disease: rationales and treatment options. *Dermatol Ther*. 2011;24(2):219-28.
59. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1197-204.
60. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wokenstein P. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149-53.
61. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdell FA. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol*. 2004;140(7): 890-2.
62. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res*. 2008;29(1):141-6.
63. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(2):272-6.
64. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrolysis types 1, 2 and 3: study of 60 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):623-35.
65. Goerz G, Tsambaos D. Eruptive nevocytic nevi after Lyell's syndrome. *Arch Dermatol*. 1978;114(9):1400-1.
66. Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med*. 1997;42(3):153-6.
67. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol*. 1998;91(2):283-7.
68. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2002;109(1):74-8.
69. Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil*. 2005;26(1):33-41.
70. Wilkins J, Morrison L, White CR. Oculocutaneous manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Clin*. 1992;10(3):571-82.
71. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimaraes J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003;207(1):33-6.
72. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT, Kawakita T, Li W, Gao YY, et al. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology*. 2005;112(5):904-12.
73. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar TJ. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol*. 2011;56(1):25-9.
74. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):497-502.
75. Guedry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009;145(2):157-62.
76. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis diagnosis, and management. *Ann Med*. 2008;40(2):129-38.
77. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):995-1003.

78. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2002;8(1):5.
79. Gaultier F, Rochefort J, Landru MM, Allanore L, Naveau A, Roujeau JC, et al. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1332-3.
80. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):389-98.
81. McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, Hyland RH. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil*. 1996;17(3):237-40.
82. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol*. 2006;33(9):616-22.
83. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(4):e29-33.
84. Edell DS, Muelenaer AA, Majure M, Davidson JJ. Unusual manifestation of Stevens-Johnson syndrome involving the respiratory and gastrointestinal tract. *Pediatrics*. 1992;89(3):429-32.
85. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol*. 1990;126(1):37-42.
86. Stevens D, Swift PG, Johnston PG, Kearney PJ, Corner BD, Burman D. Mycoplasma pneumoniae infections in children. *Arch Dis Child*. 1978;53(1):38-42.
87. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(6):558-9.
88. Grieb G, Alazemi M, Das R, Dunda SE, Fuchs PC, Pallua N. A rare case of toxic epidermal necrolysis with unexpected fever resulting from dengue virus. *Case Rep Dermatol*. 2010;2(3):189-94.
89. Khalaf D, Toema B, Dabbour N, Jehani F. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011004.
90. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
91. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1600-7.
92. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touranine R. The culprit drugs in 87 cases toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol*. 1987;123(9):1166-70.
93. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharm Ther*. 2010;88(1):60-8.
94. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62(12):1439-44.
95. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil*. 2002;23(2):87-96.
96. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, et al. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilization and decreases infection in elderly patients. *Burns*. 2008;34(4):487-92.
97. Zajicek R, Pintar D, Broz L, Suca H, Konigova R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome at the Prague Burn Centre 1998-2008. *J Euro Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):639-43.
98. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol*. 2003;139(1):26-32.
99. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol*. 2003;139(1):39-43.
100. Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE, Amr Z, Mazen AS, Ibtisam el A, et al. Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 2004;43(11):847-51.
101. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology*. 2001;203(1):45-9.
102. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systemic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):424-32.
103. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg*. 1986;204(5):503-12.
104. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):144-8.
105. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol*. 2011;38(3):236-45.
106. Kostal M, Blha M, Lanska M, Kostalova M, Blaha V, Stepanova E, et al. Beneficial effects of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apheresis*. 2012;27(4):215-20.
107. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2002;146(4):707-9.
108. Kreft B, Wohlrab J, Bramsiepe I, Eismann R, Winkler M, Marsch WC. Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: successful treatment with infliximab. *J Dermatol*. 2010;37(10):904-6.
109. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol*. 2009;36(3):150-3.
110. Velez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):469-70.
111. Saavedra C, Cardenas P, Castellanos H, Contreras K, Castro JR. Cephazolin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and N-acetylcysteine. *Case Reports Immunol* 2012;2012:931528.
112. de Sica-Chapman A, Williams G, Soni N, Bunker CB. Granulocyte colony-stimulating factor in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Chelsea and Westminster TEN management protocol. *Br J Dermatol* 2010;162(4):860-5.
113. Valeyrie-Allanore L, Wölkstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):847-53.
114. Zakrzewski JL, Lentini G, Such U, Duerr A, Tran V, Guenzelmann S, et al. Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermatopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(5):331-3.
115. Hilgendorf I, Casper J, Sviland L, Prall F, Junghans C, Freund M, et al. Toxic epidermal necrolysis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(4):245-6.
116. Villada G, Roujeau JC, Cordonnier C, Bagot M, Kuentz M, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis after bone marrow transplantation: study of nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(5 Pt 1):870-5.
117. McDonald BJ, Singer JW, Bianco JA. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to aztreonam in bone marrow transplant patients. *Ann Pharmacother* 1992;26(3):345-7.
118. Schaich M, Schäkel K, Illmer T, Ehninger G, Bornhäuser M. Severe epidermal necrolysis after treatment with imatinib and consecutive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2003;82(5):303-4.
119. Macedo FI, Faris J, Lum LG, Gabali A, Uberti JP, Ratanatharathorn V, et al. Ex-

- tensive toxic epidermal necrolysis versus acute graft versus host disease after allogenic hematopoietic stem-cell transplantation: challenges in diagnosis and management. *J Burn Care Res.* 2014;35(6):e431-5.
120. Lambertini M, Del Mastro L, Gardin G, Levaggi A, Bighin C, Giraudi S, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with bendamustine. *Leuk Res.* 2012;36(7):e153-4.
121. Newman JM, Rindler JM, Bergfeld WF, Brydon JK. Stevens-Johnson syndrome associated with topical nitrogen mustard therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(1):112-4.
122. Keklik F, Özkan MC, Yenipazar GK, Yaman B, Saydam G, ahin F. Toxic epidermal necrolysis associated with radiotherapy and phenytoin in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: A case report. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016;21(1):81-3.
123. Polder K, Wang C, Duvic M, Diwan AH, Parks D, Jankov A, et al. Toxic epidermal necrolysis associated with denileukin difitox (DAB389IL-2) administration in a patient with follicular large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(12):1807-11.
124. Honda T, Hishizawa M, Kataoka TR, Ohmori K, Takaori-Kondo A, Miyachi Y, et al. Stevens-Johnson Syndrome Associated with Mogamulizumab-induced Deficiency of Regulatory T cells in an Adult T-cell Leukaemia Patient. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):606-7.
125. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(5):388-92.
126. Allegra A, Alonci A, Penna G, Russo S, Gerace D, Greve B, et al. Stevens-Johnson syndrome after lenalidomide therapy for multiple myeloma: a case report and a review of treatment options. *Hematol Oncol.* 2012;30(1):41-5. Review.
127. Lowndes S, Darby A, Mead G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol.* 2002;13(12):1948-50.
128. Eo WK, Kim SH, Cheon SH, Lee SH, Jeong JS, Kim YS, et al. Toxic epidermal necrolysis following thalidomide and dexamethasone treatment for multiple myeloma: a case report. *Ann Hematol.* 2010;89(4):421-2.
129. Wäsch R, Jakob T, Technau K, Finke J, Engelhardt M. Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome following lenalidomide treatment for multiple myeloma relapse after allogeneic transplantation. *Ann Hematol.* 2012;91(2):287-9.
130. Tanba K, Uoshima N, Uchiyama H, Kawata E, Isa R, Yamaguchi J, et al. Toxic epidermal necrolysis in adult T cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *Ann Hematol.* 2016;95(4):661-2.
131. Siniscalchi A, Tendas A, Morino L, Dentamaro T, De Bellis A, Perrotti A, et al. Lenalidomide cutaneous adverse event: a case of Stevens-Johnson syndrome (SJS) in a primary plasma cell leukaemia patient treated with lenalidomide and dexamethasone. *Support Care Cancer.* 2012;20(7):1585-7.
132. Colagrande M, Di Ianni M, Coletti G, Peris K, Fagnoli MC, Moretti L, et al. Toxic epidermal necrolysis in a patient with primary myelofibrosis receiving thalidomide therapy. *Int J Hematol.* 2009;89(1):76-9.
133. Jha P, Himanshu D, Jain N, Singh AK. Imatinib-induced Stevens-Johnson syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013; doi:10.1136/bcr-2012-007926.
134. Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia / lymphoma. *Cancer Sci.* 2013;104(5):647-50.
135. Takeda H, Mitsuhashi Y, Kondo S, Kato Y, Tajima K. Toxic epidermal necrolysis possibly linked to hyperacute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Dermatol.* 1997;24(10):635-41.
136. Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE. Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *N Engl J Med.* 2000 28;343(13):972-3.
137. Stone N, Sheerin S, Burge S. Toxic epidermal necrolysis and graft vs. host disease: a clinical spectrum but a diagnostic dilemma. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24(4):260-2.
138. Cuthbert RJ, Craig JI, Ludlam CA. Stevens-Johnson syndrome associated with methotrexate treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Ulster Med J.* 1993;62(1):95-7.
139. Pietrantonio F, Moriconi L, Torino F, Romano A, Gargovich A. Unusual reaction to chlorambucil: a case report. *Cancer Lett.* 1990;54(3):109-11.

Parole Chiave

Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema polimorfo, eritema multiforme, reazione mucocutanea grave

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano sentitamente la Professoressa Elisa Difonzo per l'enorme aiuto fornito attraverso l'iconografia fotografica estratta dalla sua casistica personale, messa a disposizione per la stesura del lavoro.

Indirizzi per la corrispondenza

Vieri Grandi

Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale,
Sezione di Dermatologia, Università degli Studi di Firenze,
Firenze, Italia
Tel: 348 2785384
E-mail: vieri.grandi@unifi.it

Sindrome metabolica



Claudio Annaloro¹, Lorena Airaghi², Gabriella Mometto³, Diletta Maira²

1) Fondazione Matarelli, Milano

2) Dipartimento di Medicina Interna e Specializzazioni Mediche, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano.

3) Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, ASST Giovanni XXIII, Bergamo

Introduzione

La sindrome metabolica (SM) è un insieme di alterazioni metaboliche che aumentano il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e diabete mellito tipo 2. Non si tratta di una patologia a sé stante, ma di dismetabolismi (obesità, ridotta tolleranza glucidica, dislipidemia, ipertensione arteriosa) tra loro interconnessi da un fattore patogenetico sottostante, tradizionalmente riconosciuto nell'insulino-resistenza⁽¹⁻³⁾. Ci si è spesso chiesti se la definizione attuale di SM sia in grado di mettere in evidenza l'eziopatogenesi comune dei disturbi, come sottinteso dal termine sindrome, e se la contemporanea presenza di più alterazioni nell'ambito dello stesso soggetto, eserciti un effetto sinergico⁽⁴⁾. Comunque, a prescindere dal fatto che si tratti o no di una singola entità, è necessaria l'identificazione precoce e la gestione ottimale delle singole componenti tramite modifiche dello stile di vita ed eventualmente tramite farmacoterapia, al fine di ridurre la morbilità e la mortalità associate allo sviluppo di malattie cardiovascolari e diabete mellito.

Definizione e diagnosi

Quasi tutti i pazienti affetti da diabete mellito, ipertensione, obesità e dislipidemia presentano un certo grado di insulino-resistenza e possono pertanto essere definiti come portatori di SM. Ciononostante la definizione di SM non è univoca e i criteri che ne rendono possibile la diagnosi clinica sono tuttora in discussione. Sistemi diversi di criteri diagnostici sono stati pubblicati da varie organizzazioni, tra cui *National Cholesterol Education Program (NCEP)/Adult Treatment Panel III (ATP III)*, *World Health Organization (WHO)*, *International Diabetes Federation (IDF)*, *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* e *European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR)*. I criteri più comunemente utilizzati sono quelli proposti dal *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III)* e dall'*IDF*. Secondo le linee guida NCEP⁽⁵⁾ la diagnosi di SM è possibile se nel medesimo individuo coesistono almeno tre dei seguenti cinque fattori di rischio:

- Obesità centrale definita come circonferenza addominale ≥ 102

cm nell'uomo e ≥ 88 cm nella donna;

- trigliceridi plasmatici ≥ 150 mg/dl (o necessità di terapia ipolipemizzante);
- colesterolo HDL plasmatico ≤ 40 mg/dl nell'uomo e ≤ 50 mg/dl nella donna (o terapia per correggere bassi livelli di colesterolo HDL);
- pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg (o necessità di terapia antiipertensiva);
- glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl (o necessità di terapia ipoglicemizzante);

I parametri proposti dall'*IDF*⁽⁶⁾ si focalizzano sull'importanza dell'obesità viscerale, stimata indirettamente tramite la misurazione della circonferenza addominale, considerando *cut-off* specifici per ciascun gruppo etnico, in modo tale da uniformare e rendere applicabili i criteri diagnostici a diverse popolazioni. A ciò devono sommarsi almeno due tra le seguenti alterazioni:

- trigliceridi sierici ≥ 150 mg/dl o necessità di terapia ipolipemizzante;
- colesterolo HDL < 40 mg/dl nell'uomo e < 50 mg/dl nella donna; o necessità di terapia per correggere bassi livelli colesterolo HDL
- pressione arteriosa $\geq 130/85$ mm Hg o necessità di terapia antiipertensiva;
- glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o precedente diagnosi di diabete mellito tipo 2.

I sistemi diagnostici sopra citati considerano l'obesità come elemento centrale della SM e utilizzano soglie di trigliceridemia e di colesterolo HDL probabilmente meno rigide rispetto a quelle impiegate per identificarli come fattori di rischio singoli. Ciò riflette il fatto che la somma di più fattori di rischio considerati minori può condurre a un importante aumento del rischio cardiovascolare. NCEP e IDF non richiedono inoltre una dimostrazione diretta dell'insulino-resistenza e i pazienti affetti da diabete mellito non sono esclusi dalla diagnosi.

Patogenesi

Tra i principali fattori implicati nella patogenesi della SM si annoverano l'adiposità viscerale, l'insulino-resistenza e la presenza di uno stato proinfiammatorio in grado di condurre a disfunzione endoteliale.

I marker di stato proinfiammatorio e protrombotico si associano ad un aumento del rischio cardiovascolare e al successivo sviluppo di diabete mellito tipo 2, sebbene sembra che essi spieghino solo una parte di questa associazione. La difficoltà nel definire i meccanismi che sottendono la SM è giustificata dalla multifattorialità eziopatogenetica e dall'eterogeneità dei fenotipi clinici, determinati dalla diversa combinazione dei fattori indicati come diagnostici, nelle varie definizioni riportate in letteratura ⁽⁷⁾. L'interazione tra *background* genetico predisponente e fattori ambientali genera uno stato proinfiammatorio cronico, il quale favorisce l'insorgenza delle alterazioni metaboliche che insieme costituiscono la sindrome. Altre condizioni patologiche giocano un ruolo nella patogenesi della SM, come la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema nervoso autonomo, l'aumento dello stress ossidativo e le anomalie del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Obesità/insulino-resistenza

Sebbene non tutti i soggetti sovrappeso o obesi presentino alterazioni metaboliche, la maggior parte di essi sono insulino-resistenti. L'obesità centrale è considerata un fattore patogenetico fondamentale, poiché il tessuto adiposo viscerale secreta sostanze bioattive o adipochine in grado di indurre insulinoresistenza (ad esempio leptina, resistina, TNF, interleuchina-6 e angiotensina II) e l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno 1 (PAI-1) legato allo sviluppo di vasculopatia trombotica⁽⁸⁾. Viceversa i livelli di adiponectina, un'adipochina protettiva nei confronti dello sviluppo di aterosclerosi, risultano diminuiti nei pazienti con SM⁽⁹⁾. A ciò si aggiunge il fatto che il tessuto adiposo del soggetto insulinoresistente produce una grande quantità di acidi grassi liberi non esterificati. Questi promuovono la secrezione di glucosio, trigliceridi e VLDL da parte del fegato e danno così vita a un circolo vizioso che si autoalimenta, e riducono la sensibilità insulinica del tessuto muscolare inibendo l'uptake del glucosio mediato da insulina.

Disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e del sistema nervoso autonomo

L'ipersecrezione cronica di mediatori dello stress in soggetti geneticamente predisposti ed esposti ad un ambiente permissivo, può portare all'accumulo di grasso viscerale attraverso una serie di meccanismi tra i quali si annoverano l'ipercortisolismo, la ridotta secrezione di ormone della crescita e l'ipogonadismo. In più, la secrezione stress-correlata di interleuchina-6 associata al rilascio di citochine da parte del tessuto adiposo e all'ipercortisolismo, contribuiscono ad aumentare la produzione di proteine della fase acuta e alla genesi di uno stato protrombotico, entrambi recentemente riconosciuti come componenti della SM. Molti studi hanno inoltre documentato il ruolo dei livelli intracellulari di glucocorticoidi regolati dall'attività dell'enzima 11 β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1, che converte il cortisone inattivo a cortisolo, in quanto obesità e

insulino-resistenza sono caratterizzate da alterazioni tessuto-specifiche nella sua espressione e attività ⁽¹⁰⁾.

Stress ossidativo e sistema renina-angiotensina-aldosterone

Lo stress ossidativo gioca un ruolo patogenetico chiave nello sviluppo di ipertensione nei pazienti con SM e diabete mellito tipo 2. L'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno in vari tessuti, tra cui il muscolo scheletrico e cardiaco, contribuisce all'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ⁽¹¹⁾. Allo stesso modo elevati livelli di angiotensina II possono indurre insulino-resistenza attraverso la produzione di ossigeno reattivo in vari tessuti⁽¹²⁾. Inoltre è noto che l'utilizzo di bloccanti del recettore di tipo 1 dell'angiotensina II o il knockout genetico del recettore stesso può attenuare l'accumulo epatico di lipidi⁽¹³⁾.

Implicazioni cliniche

La SM rappresenta un insieme di fattori di rischio per il successivo sviluppo di diabete mellito tipo 2 e/o patologie cardiovascolari. La conseguenza clinica principale del porre diagnosi di SM è innanzitutto quella di identificare il rischio del paziente e, in base a questo, proporre un iter terapeutico incentrato sulla drastica modifica dello stile di vita, concentrandosi soprattutto sulla riduzione del peso corporeo e sull'aumento dell'attività fisica.

Rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2

Studi osservazionali prospettici mostrano una forte associazione tra SM e il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2. Secondo una meta-analisi di 16 studi di coorte multi-etnici, il rischio relativo di insorgenza di diabete oscilla tra 3,53 e 5,17 a seconda della popolazione studiata e dei criteri utilizzati per la diagnosi di SM ⁽¹⁴⁾. In vari studi di coorte, il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 risulta tanto più alto quanto maggiore è il numero dei componenti della SM. Nonostante la SM sia predittiva di un aumentato rischio di sviluppare diabete, non è chiaro se avere la SM per sé aggiunga ulteriori informazioni rispetto ai comuni fattori di rischio. In uno studio prospettico condotto su 5.842 soggetti adulti australiani, la SM (definita secondo i criteri WHO, ATP III, EGIR e IDF) non si è dimostrata superiore né alla semplice glicemia a digiuno né a un modello predittivo di diabete (che includeva età, sesso, etnia, glicemia a digiuno, pressione arteriosa sistolica, colesterolo HDL, BMI e la storia familiare), nell'identificare i soggetti che successivamente avrebbero sviluppato diabete mellito ⁽¹⁵⁾.

Rischio cardiovascolare

Tre meta-analisi hanno stimato che nei pazienti con SM il rischio relativo di sviluppare eventi cardiovascolari è di 1,53-2,18, mentre vi è un rischio relativo di 1,27-1,60 di morire per tutte le cause di mortalità ⁽¹⁶⁾. L'aumento del rischio sembra essere legato al cluster di dismetabolismi e all'insulino-resistenza associati con la SM, piut-

tosto che alla sola presenza di obesità. Uno studio condotto sulla popolazione di Framingham ha evidenziato che individui obesi ma metabolicamente sani non sembrano avere un rischio significativamente aumentato di sviluppare diabete o malattie cardiovascolari. Viceversa, gli individui obesi con SM presentavano un rischio doppio di incorrere in eventi cardiovascolari e un rischio dieci volte maggiore di sviluppare diabete rispetto ai soggetti normopeso e metabolicamente sani ⁽¹⁷⁾. In uno studio condotto su 211 individui di entrambi i sessi moderatamente obesi (BMI 30-35 kg/m²) si è visto che i soggetti con il grado di insulino-resistenza più elevato, presentavano livelli medi più elevati di pressione arteriosa, trigliceridemia, glicemia a digiuno e due ore dopo carico orale di glucosio, e livelli mediamente più bassi di colesterolo HDL ⁽¹⁸⁾. Ciò dimostra che non tutti i soggetti moderatamente obesi presentano il medesimo rischio di sviluppare eventi cardiovascolari o diabete; al contrario, il rischio varia a seconda della sensibilità insulinica, essendo più elevato nei soggetti insulinoresistenti. L'aumento del rischio potrebbe essere associato al danno vascolare subclinico, stimato indirettamente tramite elettrocardiogramma, ecocardiografia e misurazione dello spessore medio-intimale a livello carotideo e della vasodilatazione flusso-mediata a livello dell'arteria brachiale. Nello studio *Framingham Offspring*, il 51% dei 581 partecipanti con SM era affetto da patologia cardiovascolare subclinica; in questi soggetti il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari manifeste era superiore rispetto agli individui con SM senza patologia cardiovascolare subclinica (rischio relativo di 2,67 contro 1,59). La patologia cardiovascolare subclinica era inoltre predittiva di eventi cardiovascolari manifesti in assenza di SM (rischio relativo 1,93, 95% IC 1,15 – 3,24).

Altre associazioni

La SM è associata anche a varie patologie obesità-correlate, tra cui:

- steatosi epatica, fibrosi e cirrosi ⁽¹⁹⁾;
- insufficienza renale cronica (IRC), definita come velocità di filtrazione glomerulare < 60 ml/min per 1,73 m² e presenza di microalbuminuria ⁽²⁰⁾;
- sindrome dell'ovaio policistico ⁽²¹⁾;
- sindrome delle apnee notturne ⁽²²⁾;
- iperuricemia e gotta ⁽²³⁾.

Inoltre i vari componenti che vanno a costituire la SM, tra cui dislipidemia, ipertensione arteriosa e iperglicemia, sono stati associati ad un aumento del rischio di decadimento cognitivo e del successivo sviluppo di demenza. In presenza di livelli elevati di citochine infiammatorie, la SM potrebbe essere legata allo sviluppo di decadimento cognitivo nei soggetti anziani. Nel 2005 l'*American Diabetes Association* e la *European Association for the Study of Diabetes* hanno pubblicato una dichiarazione congiunta mettendo in discussione la classificazione della SM come vero e proprio quadro sindromico ⁽¹¹⁾. Le loro argomentazioni si basavano su:

- la mancanza di una definizione univoca dovuta ai diversi criteri

proposti da ATP, WHO e altre associazioni;

- i diversi fenotipi clinici inclusi nella sindrome e conseguentemente le diverse indicazioni al trattamento;
- la mancanza di dati basati sull'evidenza per la definizione di soglie specifiche necessarie per la diagnosi dei vari disturbi metabolici inclusi nella sindrome;
- l'eziopatogenesi non chiara; l'insulino-resistenza potrebbe non essere alla base di tutti i fattori della SM;
- l'associazione tra patologia cardiovascolare e altri fattori di rischio non richiesti per la diagnosi di SM;
- la mancanza della dimostrazione che il rischio cardiovascolare associato a SM sia maggiore del rischio dei singoli componenti.

Non vi è comunque dubbio che il *clustering* di fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito e patologia cardiovascolare sia un fenomeno reale ed è chiaro che la presenza di uno dei componenti della SM dovrebbe spingere il medico allo *screening* del paziente per gli altri fattori di rischio. La scelta terapeutica più indicata rimane il trattamento delle singole alterazioni metaboliche, la modifica dello stile di vita e la perdita di peso per i pazienti obesi con plurimi fattori di rischio.

SM nelle malattie ematologiche

Un'elevata prevalenza di SM è stata osservata in pazienti affetti da patologie disparate, aventi come carattere comune quello di rappresentare campi della medicina, in cui negli ultimi decenni si sono registrati sensibili miglioramenti della sopravvivenza, grazie a terapie innovative. Si tratta in particolare dei pazienti affetti da neoplasie, malattie autoimmuni e AIDS, oltre a quelli sottoposti a trapianto d'organo. Si potrebbe quindi genericamente concludere che la SM sia un effetto tardivo di trattamenti fra loro diversi, che rischia di vanificare parte del beneficio atteso in termini di sopravvivenza. Il concetto di SM secondaria, talvolta impiegato per definire queste condizioni, deriva dal riconoscimento di particolarità patogenetiche e differenze cliniche nei confronti della SM apparentemente spontanea. L'esame delle diverse varietà di SM secondaria porta al riconoscimento e alla discussione di fattori che possono essere coinvolti anche nell'eziopatogenesi della SM nelle malattie ematologiche, che saranno discussi nei paragrafi seguenti. Non si considereranno invece i rapporti fra SM e malattie autoimmuni o AIDS, che presentano minori punti di contatto con le malattie ematologiche.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono in grado di indurre tutte le manifestazioni che portano alla diagnosi di SM. Per tale motivo è logico che il trattamento con corticosteroidi sia sempre stato considerato un fattore fondamentale nel determinare la comparsa di SM nei pazienti ematologici ⁽²⁴⁾. Tuttavia il ruolo dei corticosteroidi nell'eziopatogenesi della SM non è limitato alla semplice somministrazione di dosi farmacologiche a scopo terapeutico. È stato infatti ipotizzato che i cor-

ticosteroidi possano giocare un ruolo chiave nello sviluppo della SM anche in pazienti senza ipercorticismo conclamato e non in terapia con corticosteroidi. Mentre sembra godere di scarso credito l'ipotesi che alla base della SM vi possa essere un'iperreattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, maggior interesse è stato rivolto alla regolazione dell'attività corticosteroidica periferica, soprattutto intracellulare. In questo campo, un ruolo importante è svolto dall'enzima 11-deidrogenasi 1 (11-HSD1), che converte il cortisone nella sua forma attiva cortisolo, mentre l'enzima 11-HSD2 catalizza la trasformazione inversa da cortisolo a cortisone. È stato ipotizzato che l'iperattività di questo sistema possa aumentare l'esposizione periferica ai corticosteroidi, senza tuttavia aumentare i loro livelli nel sangue, e potrebbe rappresentare un evento patogenetico primario nello sviluppo di insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, obesità e SM⁽²⁵⁾. Secondo questa visione, i farmaci selettivi inibitori l'11-HSD1, risparmiando l'enzima 11-HSD2, potrebbero rappresentare un trattamento efficace per condizioni che vanno dalla SM al diabete mellito tipo 2; tuttavia, nonostante il grande interesse per l'argomento, i dati disponibili continuano ad essere derivati da studi in vitro o su modelli animali⁽²⁶⁾. Un punto, probabilmente sottostimato, riguarda l'aldosterone e il sistema renina-angiotensina⁽²⁷⁾; ne consegue un rafforzamento del ruolo chiave del surrene nella patogenesi della SM. I pazienti con iperaldosteronismo primario presentano diversi fattori caratteristici della SM, dal momento che i mineral-corticoidi esercitano effetti metabolici multipli⁽²⁸⁾. L'aldosterone, oltre ad avere una tossicità vascolare multifattoriale, contribuisce all'insulino-resistenza e all'infiammazione cronica, ed è inoltre coinvolto nello sviluppo dello stato procoagulatorio della SM, stimolando la produzione di PAI-1 da parte del tessuto adiposo⁽²⁸⁾. Gli effetti di cui sopra sono in parte condivisi anche dall'angiotensina II, che a sua volta favorisce sia l'insulino-resistenza sia la produzione di PAI-1 nel tessuto adiposo⁽²⁷⁾.

Immunosoppressori

È noto da tempo che i pazienti sottoposti a trapianto d'organo mostrano una elevata prevalenza sia di obesità sia di SM, indipendentemente dall'organo trapiantato^(29,30). È stato anche osservato un incremento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti trapiantati^(31,32). Dopo trapianto di cuore, si può assistere a un rapido sviluppo di vasculopatia aterosclerotica coronarica (GCV), in grado di abbreviare l'aspettativa di vita di molti pazienti⁽³³⁾. Un legame fra SM e rischio cardiovascolare post-trapianto è stato parimenti osservato⁽³²⁾. È stato inoltre rilevato che uno squilibrio nella regolazione delle adipochine potrebbe essere alla base della SM post-trapianto⁽³⁴⁾. È stato infine osservato che la presenza di SM può influenzare negativamente la funzione dell'organo trapiantato^(34,35). Nei pazienti trapiantati, dislipidemia, ipertensione, obesità e resistenza all'insulina hanno ciascuna una prevalenza variabile che può superare il 50%⁽³⁶⁾. La prevalenza di SM può giungere al 50% e tende a crescere con il

prolungarsi del periodo di osservazione⁽³⁷⁻³⁹⁾. Alcune condizioni di accompagnamento della SM, come l'iperuricemia, superano il 50%; inoltre, il diabete mellito conclamato è presente in oltre il 30% dei casi^(30,40). Molteplici sono i fattori implicati nel determinare la comparsa dei singoli fattori di rischio cardiovascolare e di SM dopo trapianto di organo solido. Fattori genetici, razziali e individuali, sono stati indicati come possibili spiegazioni^(41,42); fra questi sembra meritare particolare rilievo il polimorfismo del regolatore del metabolismo glucidico CREB-regulated transcription co-activator 2 (CRTC2)⁽⁴³⁾. Inoltre particolari condizioni pre-trapianto potrebbero favorire lo sviluppo di SM, come l'emodialisi nel trapianto di rene⁽⁴⁴⁾ e l'infezione da HCV nel trapianto di fegato⁽⁴⁵⁾. Più in generale, è stato riconosciuto che la prevalenza di alcuni fattori di rischio cardiovascolare è particolarmente elevata nei pazienti con disfunzione d'organo in fase terminale che porta al trapianto⁽⁴⁶⁾. A questi fattori si è più recentemente aggiunto il problema dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per steato-epatite non alcolica (NASH), una condizione che presenta stretti rapporti con la SM; si tratta quindi di una popolazione con elevata prevalenza di SM pre-trapianto, ad alto rischio di sviluppare nuovi casi di SM e di diabete dopo il trapianto⁽⁴⁷⁾. Pur tenendo conto di questi elementi, la prevalenza di SM che può già essere elevata pre-trapianto, tende ad aumentare fino al doppio nel periodo post-trapianto e richiama pertanto in maniera univoca il ruolo di fattori connessi con il trapianto^(30,38,40). Sebbene i corticosteroidi fossero inizialmente i maggiori indiziati, nonostante la riduzione progressiva del carico di corticosteroidi dopo trapianto o la definizione di regimi immunosoppressivi senza corticosteroidi, la prevalenza sia di singoli fattori di rischio cardiovascolare sia di SM ha continuato ad essere elevata dopo trapianto d'organo⁽³⁰⁾. Quasi vent'anni fa è stato segnalato che la ciclosporina-A, che per decenni ha fatto parte degli schemi di immunosoppressione post-trapianto, era più attiva rispetto ai corticosteroidi nell'indurre lo sviluppo di alcuni elementi della SM, come i bassi livelli di colesterolo HDL e l'ipertrigliceridemia⁽⁴⁸⁾. Inoltre i due farmaci risultavano fattori di rischio indipendenti nel determinare lo sviluppo di ipertensione post-trapianto⁽⁴⁹⁾. Infine la SM o alcuni dei suoi componenti possono insorgere anche in pazienti non trapiantati, ma trattati con ciclosporina per patologie che richiedono immunosoppressione, come la psoriasi o l'uveite⁽⁵⁰⁾. Si ritiene che la ciclosporina sia coinvolta nella comparsa di SM post-trapianto, a causa del suo meccanismo d'azione principale, l'inibizione di calcineurina. La calcineurina è nota per essere un effettore degli agonisti del recettore del PPAR, che sono coinvolti nella regolazione della sensibilità all'insulina, ed è stata proposta come possibile bersaglio nella terapia per il diabete mellito e la SM⁽⁵¹⁾; quindi si può ipotizzare che l'inibizione della calcineurina possa indurre insulino-resistenza come effetto collaterale. Secondo questa ipotesi, sia la ciclosporina sia il tacrolimus, un altro inibitore della calcineurina che si è imposto come alternativa

alla ciclosporina nella prevenzione del rigetto dell'organo trapiantato, potrebbero avere il potenziale di indurre il diabete mellito, indipendentemente dalla eventuale somministrazione concomitante di corticosteroidi ⁽⁵²⁾. Inoltre studi comparativi hanno suggerito che il tacrolimus potrebbe essere ancora più attivo della ciclosporina A nel causare il diabete; tuttavia l'argomento rimane controverso ⁽⁵³⁾. Un'altra funzione della calcineurina potenzialmente coinvolta nella patogenesi della SM post-trapianto è il controllo della produzione dell'angiotensinogeno attraverso il fattore nucleare epatico HNF4 alpha. È stato dimostrato che gli inibitori della calcineurina possono ridurre la produzione di HNF4 alpha e portare così a uno squilibrio nel sistema renina-angiotensina e, infine, all'ipertensione ⁽⁵⁴⁾. Vi sono poi altri bersagli della ciclosporina, la cui inibizione può portare allo sviluppo di uno o più fattori costituenti la SM nei pazienti trapiantati ⁽⁵⁵⁾. Studi comparativi hanno dimostrato che la ciclosporina è più efficace del tacrolimus nell'indurre la comparsa di alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come l'ipertensione o la dislipidemia e condizioni comuni di accompagnamento della SM, come l'iperuricemia ^(56,57); altre indagini hanno dato luogo a risultati contrastanti ⁽⁵³⁾. In un'analisi retrospettiva, la ciclosporina, ma non il tacrolimus, è stata significativamente correlata allo sviluppo di sovrappeso nel periodo post-trapianto ⁽⁵³⁾. Questi risultati consentono di ipotizzare che, nonostante i numerosi possibili effetti mediati dall'inibizione della calcineurina, ogni singolo inibitore della calcineurina può indurre o non indurre un ulteriore squilibrio dei fattori di rischio cardiovascolare attraverso vie alternative farmaco specifiche. Il ruolo della ciclosporina nello sviluppo delle complicanze di cui sopra è indipendente dal tipo di organo trapiantato ^(57,58).

Per quanto riguarda l'obesità, la ciclosporina, ma non il tacrolimus, era legata al manifestarsi dell'aumento di peso corporeo post-trapianto nei pazienti sottoposti a trapianto di rene ⁽⁵³⁾, ma non nei pazienti trapiantati di fegato ⁽²⁹⁾. Inoltre, a differenza del trapianto di fegato, nel trapianto di rene l'aumento di peso non è stato individuato come fattore che incideva sulla sopravvivenza ⁽⁵⁹⁾; tuttavia anche questa opinione non è universalmente condivisa ⁽⁶⁰⁾.

Sono stati individuati diversi meccanismi patogenetici attraverso i quali la ciclosporina può favorire l'insorgenza di ipertensione. L'elenco comprende la ritenzione di sodio, principalmente attraverso l'attivazione dei canali del sodio ⁽⁶¹⁾ e le anomalie nel riassorbimento renale ⁽⁶²⁾, l'alterato trasporto intracellulare di calcio, la vasocostrizione dovuta all'attivazione del sistema nervoso simpatico, la disfunzione del sistema renina-angiotensina ⁽⁵⁴⁾, il danno endoteliale ⁽⁶³⁾ e il rilascio di endotelina ⁽⁶⁴⁾, l'alterata vasodilatazione attribuibile a una riduzione dell'ossido nitrico e delle prostaglandine ⁽⁵⁴⁾. A parte l'alterata regolazione del sistema renina-angiotensina, come sopra menzionato ⁽⁵⁴⁾, la maggior parte dei fattori elencati non sono primariamente calcineurina-dipendenti e potrebbero contribuire alla maggiore tendenza della ciclosporina a causare ipertensione rispetto

al tacrolimus. Inoltre, si è dimostrato che la ciclosporina induce uno squilibrio nella ossidazione degli acidi grassi e nella funzione mitocondriale che porta alla compromissione della catena respiratoria; questo squilibrio può essere parzialmente responsabile sia di ipertensione sia di neurotossicità ⁽⁶⁵⁾. L'associazione con l'iperkaliemia, l'ipercalcemia e l'ipomagnesiemia ha alcune somiglianze con le caratteristiche dell'iperkaliemia con ipertensione familiare (FHHt). Una mutazione nelle chinasi WNK1 e WNK4 è considerato un evento chiave nella patogenesi della FHHt. In un modello sperimentale, Melnikow et al. sono riusciti a dimostrare che l'esposizione alla ciclosporina è seguita da un aumento del contenuto renale di WNK4 e da fosforilazioni che portano ad un aumento dell'espressione renale del co-trasportatore NaCl e, infine, allo sviluppo di una sindrome simil-FHHt ⁽⁶⁶⁾. In un ampio studio retrospettivo su pazienti sottoposti a trapianto di rene, la ciclosporina è stata identificata come il fattore di rischio primario per lo sviluppo di iperuricemia post-trapianto ⁽⁵⁶⁾, anche se a sua volta il ruolo dell'iperuricemia come fattore di rischio cardiovascolare indipendente rimane ancora dibattuto ⁽⁶⁷⁾. Il passaggio da ciclosporina a tacrolimus è stato seguito da un miglioramento di alcuni parametri del profilo lipidico ⁽⁵⁷⁾. D'altra parte, studi di cinetica hanno dimostrato che l'ottimizzazione del dosaggio di ciclosporina potrebbe ridurre il divario tra ciclosporina e tacrolimus nell'indurre ipertensione e dislipidemia ⁽⁶⁸⁾. Modifiche nella funzione dei monociti, tra cui la sovra-espressione di CD36 e la diminuita secrezione di apolipoproteina-E ⁽⁶⁹⁾, sono effetti di ciclosporina, non di tacrolimus e quindi apparentemente calcineurina indipendenti, che possono portare a un profilo più aterogenico nel caso di pazienti trattati con ciclosporina rispetto a tacrolimus. Inoltre, ciclosporina, ma non tacrolimus, risulterebbe in grado di favorire lo sviluppo di un profilo lipidico aterogenico, aumentando, con meccanismo calcineurina-indipendente, la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo e diminuendo l'attività delle lipoproteinlipasi ⁽⁵⁷⁾. Il problema clinico della SM dopo trapianto d'organo è aggravato dalle note interferenze tra agenti ipolipemizzanti e inibitori della calcineurina, che rendono problematico il trattamento farmacologico ⁽⁵⁰⁾. Questa interferenza è stata studiata soprattutto dopo trapianto di rene, ma riguarda tutti i trapianti, compreso quello di cellule staminali ematopoietiche ⁽⁷⁰⁾. Ad accrescere la complessità del problema, si aggiunge il fatto che anche altri immunosoppressori, in particolare la rapamicina, sono in grado di indurre SM ⁽³⁸⁾. Sotto questo profilo rapamicina è risultata più tossica di tacrolimus in un recente studio comparativo ⁽⁷¹⁾. Anche in questo caso tuttavia altri articoli sottolineano una relazione tra tossicità di rapamicina e difficoltà a mantenere livelli plasmatici ottimali ⁽⁷²⁾. È stato recentemente associato all'insorgenza di SM anche il trattamento con micofenolato, che inizialmente sembrava privo di questa potenzialità ⁽⁷³⁾. Questi rilievi inducono a ritenere che molti immunosoppressori, non solo gli inibitori di calcineurina, nel modificare la risposta

immunitaria interferiscano con vie metaboliche fondamentali⁽⁷⁴⁾. La concordanza di questi dati ha indotto alcuni Gruppi ad ipotizzare la sospensione dell'immunosoppressione a lunga distanza dal trapianto, almeno nel trapianto di fegato⁽⁷⁵⁾.

Terapie antineoplastiche

Lo sviluppo di SM è un effetto tardivo della terapia antineoplastica noto da decenni⁽⁷⁶⁾. È ugualmente noto che nei pazienti trattati per neoplasie il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari risulta significativamente più alto rispetto ad una popolazione di riferimento. Dopo 25 anni di follow up, Efstathiou et al⁽⁷⁷⁾ sono stati in grado di calcolare un rischio pari al 16% di complicanze cardiovascolari in una popolazione di lungo-sopravvivenenti al cancro del testicolo. Per interpretare l'eccesso di SM nei sopravvivenenti a lungo termine, sono necessarie alcune considerazioni. In primo luogo la chemioterapia antineoplastica comprende una vasta ed eterogenea gamma di farmaci che difficilmente possono essere ritenuti in grado di indurre SM attraverso l'interferenza con una singola via metabolica comune. Ulteriori variabili aggiuntive sono l'uso concomitante di terapia ormonale, radioterapia e immunoterapia. Inoltre, poiché i cortisonici non fanno parte degli schemi per la terapia dei tumori solidi, si può facilmente escludere che la SM possa essere semplicemente una complicanza dell'uso di questi farmaci. Inoltre, la maggior parte degli studi sulla SM dopo chemioterapia antineoplastica, sono derivati da uno spettro limitato di tumori, in particolare del testicolo, della prostata, della mammella e del sistema nervoso centrale, dove spesso la chemioterapia non è l'unica modalità di trattamento. È opinione comunemente accettata che in questi pazienti l'ipogonadismo sia una complicazione frequente, che potrebbe costituire un importante nesso tra la terapia antineoplastica, chemioterapia in *primis*, e la comparsa di SM. Oltre alla radiochemioterapia, nel tumore della prostata e della mammella, l'ipogonadismo è spesso determinato da una terapia rispettivamente anti-androgenica e anti-estrogenica⁽⁷⁸⁾. Nei tumori endocranici, l'azione della radioterapia e della chemioterapia sulle strutture ipotalamiche, probabilmente in aggiunta all'effetto diretto della crescita tumorale, può portare ad un'alterazione nella secrezione delle gonadotropine e di conseguenza a ipogonadismo ipogonadotropo⁽⁷⁹⁾. Nel tumore del testicolo, i regimi chemioterapici sempre più aggressivi portano a elevati tassi di guarigione ma esercitano la loro tossicità sulla componente germinale ed endocrina del testicolo rimanente. Tassi di sterilità fino al 50% sono comunemente riportati in questi pazienti, con un tasso di ipogonadismo di circa il 30%⁽⁷⁷⁾.

Le relazioni tra tumore della mammella e SM sono particolarmente complesse, in quanto la SM può essere considerata sia come complicanza a insorgenza tardiva, come in molte altre neoplasie, sia come fattore prognostico ai fini della risposta alla terapia antineoplastica⁽⁸⁰⁾. Nelle pazienti con malattia metastatica, la concomitante presenza di SM è considerata un fattore prognostico negativo per progressione

di malattia e sopravvivenza⁽⁸⁰⁾. Nelle pazienti lungo-sopravvivenenti che assumono terapia antiestrogenica, l'obesità è una conseguenza comune di ipogonadismo iatrogeno e più del 50% delle donne sovrappeso ha un quadro di SM conclamato⁽⁸¹⁾. In una vasta coorte di pazienti con tumore della mammella, i bassi livelli di adiponectina e l'insulino-resistenza erano legati entrambi allo sviluppo di recidiva di malattia. In questo quadro, la metformina o altre terapie in grado di ristabilire la sensibilità all'insulina hanno un possibile ruolo benefico, anche per migliorare la risposta alle terapie anti-cancro⁽⁸²⁾. Il collegamento tra la SM e la prognosi infausta del cancro della mammella potrebbe essere rappresentato da un sovvertimento del microambiente tumorale che favorisce la diffusione neoplastica; ciò si verifica nonostante l'iperespressione di PAI-1 negli adipociti, legata alla SM, che invece potrebbe teoricamente ostacolare lo sviluppo di metastasi⁽⁸³⁾. Tuttavia, la comparsa di uno o più elementi di SM e di SM conclamata è stata osservata anche a relativamente breve termine in pazienti sottoposte a sola chemioterapia; in questa circostanza dovrebbero essere considerati meccanismi alternativi all'ipogonadismo, più strettamente legati alla chemioterapia "per se"⁽⁸⁴⁾. Nel cancro della prostata, i rapporti tra la terapia anti-androgenica e lo sviluppo di SM sono ben consolidati⁽⁷⁸⁾. In questi pazienti, l'insorgenza di complicanze cardiovascolari può vanificare parte del vantaggio in termini di sopravvivenza, indotta dall'attuale terapia antineoplastica. Da una parte è stato osservato che la capacità di indurre complicanze metaboliche da parte dei super-agonisti di GnRh potrebbe essere legato anche a interazioni extra-pituitariche⁽⁸⁵⁾ e che comunque il rischio di SM è più elevato in pazienti trattati con superagonisti di GnRh rispetto a quelli trattati con orchietomia chirurgica⁽⁸⁶⁾. Dall'altra parte è stato avanzato il quesito circa la possibilità di modificare la terapia anti-androgenica⁽⁸⁷⁾ o addirittura di considerare, in pazienti selezionati, la fattibilità di una terapia sostitutiva con testosterone⁽⁸⁸⁾. Nel tumore del testicolo, il rischio di SM sembra andare di pari passo con l'aggressività dei regimi chemioterapici⁽⁸⁹⁾. Il ruolo chiave della chemioterapia nell'indurre la SM è sottolineato dal confronto degli effetti tardivi nei pazienti sottoposti alla sola chirurgia, alla chirurgia e radioterapia o alla chirurgia e chemioterapia: la prevalenza di SM è di gran lunga più alta nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia, dove anche il tasso di ipogonadismo è significativamente più alto rispetto alle altre modalità di trattamento⁽⁹⁰⁾. Inoltre, il rischio di sviluppare la SM aumenta con l'aumentare del dosaggio del cisplatino⁽⁸⁹⁾. È comunemente riconosciuto che la chemioterapia aggressiva in un paziente monorchide comporta un rischio particolarmente elevato di ipogonadismo e alla fine di SM. Nuver et al.⁽⁹¹⁾ hanno riscontrato una prevalenza di SM di circa il 25% nei lungo sopravvivenenti di cancro del testicolo; lo sviluppo di SM era legato alla presenza di ipogonadismo. In un articolo precedente⁽⁹²⁾, il medesimo autore aveva riportato un aumentato rischio di sviluppare aterosclerosi nella stessa popolazione. D'altra parte, i

risultati ottenuti laddove sono stati fatti tentativi di ridurre l'intensità della terapia, sono come minimo discutibili⁽⁹³⁾. Cisplatino è tuttavia in grado di alterare precocemente, non solo indirettamente tramite l'induzione di ipogonadismo, la distribuzione del tessuto adiposo, la sensibilità all'insulina e il profilo lipidico, forse attraverso un'alterazione diretta del profilo di adipochine⁽⁹⁴⁾. Pertanto la chemioterapia antineoplastica è un fattore di rischio per lo sviluppo di SM dopo tumore del testicolo, sia direttamente sia tramite induzione di ipogonadismo⁽⁹⁵⁾. Più recentemente la SM ha incominciato a proporsi come complicazione tardiva anche di altre neoplasie nelle quali è divenuto possibile ottenere lunghe sopravvivenze. Paradigmatico in proposito è il caso del cancro del colon in cui, come nelle neoplasie mammarie, la presenza di SM costituisce sia un effetto tardivo sia un fattore prognostico negativo ai fini della risposta⁽⁹⁶⁾. Analoghe segnalazioni sono disponibili per il carcinoma renale e per il carcinoma polmonare a piccole cellule^(97,98). Un ultimo tema è il rapporto fra SM e insorgenza di neoplasie. Come nelle malattie autoimmuni, una condizione pre-esistente di SM può influenzare il rischio di sviluppare una neoplasia. Nelle donne in post-menopausa, la diagnosi di SM è stata ritenuta un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasia mammaria⁽⁹⁹⁾. Allargando il discorso, si può dire che, oltre ad essere una ben nota complicazione tardiva, la pre-esistenza di SM aumenta il rischio di sviluppare anche altre neoplasie, fra cui il carcinoma del colon e il carcinoma della prostata⁽⁹⁸⁾. Anche in questo caso lo stato infiammatorio, lo squilibrio nella secrezione di adipochine, le conseguenti alterazioni immunitarie potrebbero costituire fattori di rilievo patogenetico.

SM nelle malattie ematologiche non neoplastiche

Disordini dell'emostasi

Vari disturbi dell'emostasi sono stati descritti come componenti della SM, piuttosto che essere indicati come fattori predisponenti allo sviluppo di SM. I dati riguardanti i rapporti tra SM e le piastrine sono scarsi e un po' contraddittori. È generalmente ritenuto che i pazienti con SM abbiano un elevato volume medio delle piastrine (MPV)⁽¹⁰⁰⁾, sebbene uno studio coreano abbia al contrario riportato valori di MPV inferiori, oltre ad una conta piastrinica più elevata in donne con SM⁽¹⁰¹⁾. In un altro studio è stata osservata una tendenza alla piastrinopenia in pazienti con SM, specie se associata a NASH⁽¹⁰²⁾. Differenze razziali e differenti criteri di selezione possono contribuire a spiegare questi risultati apparentemente contraddittori. L'argomento se le piastrine nella SM abbiano anomalie funzionali è controverso. Un anomalo pattern di aggregazione piastrinica è stato osservato da alcuni nei pazienti con SM^(103,104). Inoltre segni di iperreattività piastrinica, forse modificabili con aspirina, sono risultati più frequenti nei pazienti con SM, rispetto ai pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare, consentendo così di avanzare l'ipotesi che agenti antiaggreganti potrebbero essere patogeneticamente attivi nel prevenire le complicanze cardiovascolari legate alla SM⁽¹⁰⁴⁾. È stato

ipotizzato che l'interleuchina-6 (IL-6), che è iper-espressa nei soggetti obesi, possa essere un elemento che collega la SM con la disfunzione piastrinica e con altri disturbi dell'emostasi⁽¹⁰⁵⁾. Vale la pena di menzionare che l'IL-6 è prodotta in eccesso dal grasso splanchnico rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo⁽¹⁰⁶⁾, questo dato però non significa che l'IL-6 sia primariamente prodotta dagli adipociti, dal momento che altri componenti cellulari, in particolare i macrofagi, sono implicati nell'attività secretoria del tessuto adiposo, in particolare per IL-6⁽¹⁰⁷⁾. Sebbene la SM predisponga principalmente allo sviluppo di aterosclerosi e alle sue complicanze, in uno studio caso-controllo di Di Minno et al.⁽¹⁰⁸⁾ è stata osservata una prevalenza abnormemente elevata di caratteristiche di SM nei pazienti con trombosi venosa profonda. Le relazioni tra la SM e le anomalie della coagulazione sono complesse e controverse. È stato ipotizzato che pazienti con SM e malattie vascolari abbiano un profilo pro-trombotico più frequente rispetto a pazienti di pari età con malattie cardiovascolari ma senza SM⁽¹⁰⁹⁾. L'anomalia maggiormente conosciuta è l'aumento dei livelli di PAI-1⁽¹¹⁰⁾. È stata segnalata anche un'iperproduzione di *tissue factor*⁽¹⁰⁴⁾. A differenza di IL-6, che è prodotta dalle cellule accessorie del tessuto adiposo, la sintesi di PAI-1 avviene direttamente negli adipociti dei soggetti con SM⁽²⁷⁾. Inoltre, PAI-1 è coinvolto nella patogenesi dell'insulino-resistenza⁽¹¹⁰⁾ e la sua produzione è a sua volta regolata dagli agonisti PPAR che aumentano la sensibilità all'insulina⁽¹¹¹⁾. Altri disturbi della coagulazione, in primo luogo l'alterata produzione di alcuni fattori della coagulazione, sono stati descritti nella SM e nelle patologie ad essa legate, in particolare l'epatosteatosi non alcolica⁽¹¹⁰⁾. Tuttavia, la maggior parte di queste ultime alterazioni sono effetti secondari sulla funzione epatica, determinati da mediatori più strettamente collegati alla patogenesi della SM, come la proteina C reattiva⁽¹¹⁰⁾ e l'interleuchina-6⁽¹⁰⁵⁾. Un più stretto rapporto è stato individuato tra alcuni fattori costituenti la SM e un incremento del fattore di von Willebrand^(110,112), ma è comunemente ritenuto che i componenti della SM precedono l'incremento del fattore di von Willebrand, che può quindi essere interpretato come secondario ad un danno endoteliale^(110,112).

Talassemia

Nei pazienti affetti da beta-talassemia maior in terapia trasfusionale sono individuate con crescente precisione complicazioni a lungo termine, consensualmente al miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita⁽¹¹³⁾. Complicanze endocrine, tra cui l'ipogonadismo, il deficit di ormone della crescita, l'ipotiroidismo e il diabete, sono state riportate in dettaglio nel passato⁽¹¹⁴⁾; il sovraccarico di ferro e la scarsa adesione alla terapia chelante del ferro, sono stati comunemente considerati le cause principali delle disfunzioni di cui sopra⁽¹¹⁵⁾. Secondo una semplificazione, lo sviluppo del diabete è stato tradizionalmente ritenuto una conseguenza del danno da parte del sovraccarico di ferro sulle cellule beta pancreatiche e dell'ipoinsulinemica che

ne deriva, in analogia con il diabete di tipo 1⁽¹¹⁶⁾. Tuttavia iperinsulinemia e insulino-resistenza sono state ben documentate in pazienti non diabetici con beta-talassemia maior in supporto trasfusionale cronico e terapia ferrochelante^(116,117). Dal momento che la resistenza all'insulina ha un ruolo chiave nella patogenesi della SM, potrebbe essere posto il quesito se i pazienti talassemici siano predisposti allo sviluppo della SM. Si può da una parte pensare che l'iperinsulinemia possa essere semplicemente il risultato di un'adeguata clearance epatica del glucosio, a sua volta secondaria alla disfunzione epatica da sovraccarico di ferro ed eventualmente da epatite post trasfusionale. D'altra parte, l'insulino-resistenza è stata chiaramente dimostrata in pazienti talassemici non diabetici⁽¹¹⁶⁾ ed è potenzialmente reversibile con la somministrazione di agenti anti-diabetici che migliorano la sensibilità all'insulina⁽¹¹⁷⁾. Inoltre l'argomento è reso più complesso dall'osservazione che la resistenza all'insulina nei pazienti talassemici presenta analogie con quanto osservato nella sindrome di Turner⁽¹¹⁸⁾; entrambe le condizioni condividono un alto grado di resistenza periferica al GH, che potrebbe essere di rilevanza patogenetica anche per la resistenza all'insulina⁽¹¹⁴⁾. Pertanto il sovraccarico di ferro in organi bersaglio diversi dalle cellule beta pancreatiche, soprattutto il fegato⁽¹¹⁹⁾, può ovviamente essere invocato come un elemento patogenetico per l'insulino-resistenza, ma alcuni aspetti dell'insulino-resistenza nei pazienti talassemici attendono ancora di essere pienamente chiariti⁽¹²⁰⁾. Secondo alcuni dati, fattori genetici, uno stato infiammatorio cronico, elevati livelli di HbA2 e l'infezione da epatite C, indipendentemente da danni al fegato e dal sovraccarico di ferro, potrebbero esercitare una funzione non trascurabile e avvalorare l'ipotesi di una patogenesi multifattoriale della SM nei pazienti talassemici^(121,122). In ogni caso, i dati disponibili sottolineano ancora una relazione stretta tra il grado di sovraccarico di ferro e il rischio di resistenza all'insulina e la ridotta tolleranza al glucosio⁽¹²³⁾, con un legame forte tra una ferro-chelazione non adeguata e diabete⁽¹²⁴⁾. Anche se la SM è stata finora riportata nei pazienti talassemici senza alcuno scopo di fornire dati epidemiologici precisi, è ragionevole ritenere che la prevalenza di SM nei soggetti talassemici possa aumentare con il miglioramento della speranza di vita di questi pazienti.

Altre anemie

Il riscontro di insulino-resistenza in pazienti con talassemia maior ha stimolato la ricerca di eventuali alterazioni metaboliche anche in pazienti con talassemia minor. I dati disponibili non sono numerosi. Secondo uno studio recente i pazienti con talassemia minor presentano resistenza insulinica in maniera consensuale ai livelli di HbA2, ma non si riscontra un eccesso di SM⁽¹²²⁾; secondo un altro la prevalenza di SM sarebbe addirittura diminuita⁽¹²⁵⁾. Un altro articolo riporta una prevalenza significativamente ridotta di SM in pazienti ipertesi con talassemia minor rispetto ad una popolazione di pazienti ipertesi non talassemici⁽¹²⁶⁾. Un altro tema che ha suscitato un certo

interesse è stato quello costituito dai rapporti tra ferritina e SM. Indipendentemente dalla causa, una relazione fra iperferritinemia e prevalenza di SM è stata osservata in una popolazione cinese⁽¹²⁷⁾ ed è stata confermata in altri contesti epidemiologici⁽¹²⁸⁾. Questi dati non hanno trovato invece conferma in uno studio africano. Anche in questo caso fattori etnici e nutrizionali possono contribuire a spiegare queste apparenti contraddizioni⁽¹²⁹⁾. Va da ultimo ricordato che l'anemia per se è legata ad un maggiore rischio di sviluppare SM o alcuni dei suoi elementi, in particolare obesità⁽¹²⁸⁾.

SM nelle malattie ematologiche neoplastiche

Leucemie acute pediatriche

Insieme con la possibilità di ottenere una maggiore sopravvivenza a lungo termine e probabilmente la guarigione, cresce sempre più l'interesse per le diverse complicazioni che potrebbero insorgere come effetti tardivi della terapia antitumorale in ematologia. In onco-ematologia la maggioranza degli studi volti a rilevare le complicanze tardive metaboliche e vascolari riguarda la leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica (LLA). Questo dato non è sorprendente visto che nella LLA pediatrica la guarigione è da decenni l'obiettivo della terapia. Inoltre, i lungo-sopravvissuti pediatrici con LLA sono persone giovani con una lunga aspettativa di vita; quindi è sentita l'esigenza di riconoscere e possibilmente prevenire o curare le complicazioni tardive che potrebbero incidere negativamente sulla sopravvivenza futura di questi pazienti. Infine, la LLA è concordemente riconosciuta tra i tumori pediatrici che maggiormente predispongono allo sviluppo della SM^(79,130). In passato effetti tardivi rapidamente minacciosi per la sopravvivenza dei pazienti guariti dalla loro leucemia, come i tumori secondari e la cardiomiopatia da antracicline^(131,132), sono stati i primi ad essere materia di indagine. Solo recentemente è stata prestata attenzione alle complicazioni più subdole, come i disordini metabolici, i fattori di rischio cardiovascolare e in particolare la SM. Alcune pubblicazioni tendevano ad analizzare la prevalenza di singoli fattori di SM, come l'obesità, la dislipidemia e l'insulino-resistenza, piuttosto che considerare la SM come entità unica⁽¹³³⁾. Le prime pubblicazioni sulla prevalenza di fattori costituenti la SM risalgono a quindici anni fa e comprendevano pazienti con LLA in età pediatrica sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)⁽¹³⁴⁾. Sussisteva qualche incertezza terminologica, in quanto si parlava ancora di sindrome X, un termine in passato usato per designare la SM⁽¹³⁴⁾. Studi più recenti hanno considerato la SM nel suo complesso, talvolta in un contesto che includeva anche altri fattori di rischio cardiovascolare⁽¹³⁵⁾. In ogni caso, l'interesse a focalizzarsi sulla diagnosi di SM è stato ostacolato dalla sua bassa prevalenza in coorti di pazienti ancora giovani, sebbene tutti gli articoli siano concordi nel riferire un aumento rispetto alla popolazione di riferimento^(135,136). Va inoltre considerato che molti studi epidemiologici sulla SM spontanea tendono a compattare le coorti di età più giovani e a fornire dati più articolati sui soggetti an-

ziani; questo costituisce ostacolo per un confronto accurato dei dati di prevalenza nelle popolazioni di lungo-sopravvivenuti dopo LLA pediatrica che, anche con un follow up pluridecennale, rimangono soggetti giovani⁽¹³⁷⁾. A differenza degli adulti con SM, i pazienti con LLA hanno una bassa prevalenza di ipertensione⁽¹³⁵⁾, inoltre l'iperglicemia è piuttosto rara, nonostante la prevalenza di insulino-resistenza sia superiore al 30%⁽¹³⁸⁾. Questi risultati potrebbero spiegare perché la diagnosi di SM sia relativamente rara nei pazienti non trapiantati con LLA, nonostante la presenza contemporanea di due caratteristiche di SM in più del 60% dei casi⁽¹³⁶⁾. Secondo Kourti et al⁽¹³⁵⁾, la prevalenza dei singoli costituenti della SM si avvicina al 50%, in particolare per la dislipidemia e il sovrappeso; tuttavia, gli autori sono stati in grado di stabilire una diagnosi di SM solo in tre dei 52 sopravvivenuti a lungo termine con LLA. Valori leggermente più alti sono stati riportati da Gurney et al⁽¹³⁹⁾. In un lavoro più recente, è stato possibile stabilire una diagnosi di SM in una proporzione di lungo-sopravvivenuti con LLA che va dal 5 al 20% in base alle diverse opzioni di trattamento per la leucemia⁽¹³⁶⁾. In conclusione, la prevalenza di SM conclamata è alta, se si prende in considerazione la giovane età dei pazienti; risulterebbe ancora più elevata se esistessero dati epidemiologici di confronto più articolati sulle coorti di età più giovani. Tuttavia questi pazienti potrebbero rappresentare, in un certo senso, la punta dell'iceberg: i numerosi pazienti che, pur non presentando la SM conclamata, hanno contemporaneamente due caratteristiche di SM costituiscono infatti un serbatoio di soggetti a rischio di sviluppare la SM nel tempo. L'esame della letteratura disponibile induce ad alcune osservazioni. L'interesse per la SM nasce da una casistica di pazienti pediatrici affetti da LLA e sottoposti a trapianto allogenico⁽¹³⁴⁾ e, fino a pubblicazioni recenti, pazienti trapiantati o non sono inclusi nelle casistiche ed eventualmente analizzati a parte⁽¹³⁶⁾. In generale all'interesse per l'argomento fa riscontro un limitato numero di studi clinici valutabili: ad una metanalisi pubblicata nel 2015 risultavano analizzabili solo dodici articoli⁽¹⁴⁰⁾. A parziale rimedio nel corso del 2016 è stata pubblicata l'esperienza del gruppo cooperativo francese LEA che ha raccolto un'ampia casistica di pazienti affetti da leucemia pediatrica non sottoposti a trapianto, con un follow up estremamente lungo⁽¹³⁷⁾. Pur con il limite di esaminare un numero di fattori prognostici limitato, gli autori sono stati in grado di confermare l'ipotesi precedentemente avanzata dallo stesso gruppo⁽¹³⁶⁾, secondo la quale i pazienti precocemente portatori di uno o due segni di SM svilupperanno la SM con il prolungarsi del *follow up*⁽¹³⁷⁾. Un ulteriore contributo del gruppo LEA è stato quello di seguire una più limitata casistica di leucemia mieloide acuta (LMA) pediatrica, all'ombra della più consistente casistica di LLA e di confermare anche in questi pazienti un incremento del rischio di sviluppare SM^(136,137). Dal punto di vista patogenetico i corticosteroidi sono stati ovviamente fra i primi indiziati per la comparsa di caratteristiche di SM in sopravvivenuti con leucemia lin-

foblastica acuta. Tuttavia gli studi recenti non sono stati in grado di dimostrare alcuna relazione tra il carico di corticosteroidi e la SM, sebbene vada considerato che comunque tutti i pazienti affetti da LLA, sono stati trattati con posologie cospicue^(136,141). Anche sotto questo profilo il maggiore contributo deriva dalle esperienze del gruppo cooperativo francese LEA, che ha raccolto un'ampia casistica di lungo-sopravvivenuti non trapiantati, affetti da LLA ed LMA in età pediatrica. La minoranza di pazienti affetti da LMA, pur ricevendo una dose di corticosteroidi sensibilmente inferiore, non presentava rilevanti differenze nel rischio di sviluppare SM⁽¹³⁷⁾. Un ruolo patogenetico supplementare è invece riconosciuto all'ipogonadismo che è una conseguenza ben nota della terapia della LLA⁽¹⁴²⁾. A parte queste prime due problematiche, condivise anche da altre varietà di SM secondaria, come discusso in precedenza, altri due meccanismi caratteristici contribuiscono alla comparsa dei fattori costituenti la SM nei pazienti lungo-sopravvivenuti dopo LLA. Il primo è l'ipotiroidismo, che sarà presentato in dettaglio nella sezione dedicata ai pazienti trapiantati, il secondo è l'insufficienza dell'ormone della crescita (GH). È ben noto che i pazienti pediatrici affetti da LLA frequentemente mostrano un ritardo di crescita⁽¹⁴³⁾. Nei bambini affetti da LLA e non trapiantati, la radioterapia craniospinale è riconosciuta come un fattore di rischio per la SM⁽¹³⁶⁾ e, viceversa, le coorti di pazienti con LLA non sottoposti a radioterapia avrebbero un tasso più basso di fattori costituenti la SM⁽¹³⁵⁾. I tumori che richiedono irradiazione cranica sono legati al rischio di deficit di GH, d'ipogonadismo e di SM^(79,143). Infine, i pazienti con LLA e deficit di GH hanno una maggiore frequenza di caratteristiche di SM^(135,139) e la terapia sostitutiva con GH ha dimostrato di correggere una parte dei fattori di SM in lungo-sopravvivenuti con LLA⁽¹³³⁾. Il profilo di resistenza all'insulina, il sovrappeso e il quadro lipoproteico sono parametri favorevolmente influenzati da una terapia con GH^(133,143). La sostituzione a lungo termine di GH può anche portare alla regressione di una SM conclamata⁽¹³³⁾. Al contrario, deficit di GH non trattati sono stati collegati a livelli più bassi di *insulin-like growth factor 1*, insulino-resistenza, sovrappeso e dislipidemia⁽¹³⁹⁾. In ogni caso si tratta di un argomento in corso di evoluzione, a causa del progressivo ridursi del ricorso all'irradiazione cranio-spinale nella LLA pediatrica. A questo proposito il pluricitato studio LEA ha mostrato una relazione fra radioterapia e obesità più che SM conclamata⁽¹³⁷⁾. In ogni caso il fattore patogenetico principale, diretto o indiretto, rimane la chemioterapia. Fra i singoli chemioterapici è stato ipotizzato che L-asparaginasi, usata pressoché esclusivamente nella LLA, possa svolgere un ruolo di rilievo⁽¹⁴⁴⁾. È stata parimenti ipotizzata una relazione fra durata della chemioterapia e rischio di SM⁽¹⁴⁵⁾. Infine, va rilevato che nella vasta casistica LEA la grande maggioranza dei pazienti aveva ricevuto solo chemioterapia⁽¹³⁷⁾. A differenza delle altre categorie di SM secondaria, mancano invece studi che approfondiscano i meccanismi patoge-

netici che legano i fattori di rischio considerati allo sviluppo di SM.

Altre neoplasie oncoematologiche

In un lavoro relativamente recente, van Waas et al⁽¹⁴⁶⁾ ha esaminato una coorte di sopravvissuti con linfoma pediatrico e non è riuscito a osservare un significativo incremento di obesità e ipotiroidismo, mentre era frequentemente osservato l'ipogonadismo. In una review⁽¹³⁰⁾, gli stessi autori hanno osservato che sono disponibili solo pochi dati sulla prevalenza della SM nei sopravvissuti a cancro pediatrico diverso dalla LLA, anche se, come si può ricavare dai paragrafi precedenti, nozioni a riguardo della LMA pediatrica sono state acquisite marginalmente nell'ambito di studi principalmente orientati verso la LLA. Circa i pazienti adulti non trapiantati, i dati sono ancora più scarsi e talvolta dispersi in casistiche eterogenee. Come per i tumori solidi, esistono rari dati che suggeriscono come la presenza di SM possa favorire l'insorgenza di neoplasie ematologiche. Un vasto studio epidemiologico tedesco ha dimostrato un maggior rischio di sviluppare la malattia di Hodgkin in soggetti di sesso femminile affetti da SM⁽¹⁴⁷⁾. L'alterazione del profilo adipochinico, caratteristico della SM, è stato indicato in un altro studio come possibile nesso patogenetico fra SM e sindromi mielodisplastiche⁽¹⁴⁸⁾. Una meta-analisi condotta su casistiche di pazienti oncologici lungo-sopravvissuti ha mostrato un rischio aumentato di sviluppare SM nelle principali malattie oncoematologiche⁽¹⁴⁹⁾. Meritano una menzione particolare altri due articoli. Iurlo et al.⁽¹⁵⁰⁾, pur con differenze all'interno dei singoli gruppi, hanno osservato un'elevata prevalenza di insulino-resistenza, dislipidemia e SM in pazienti affetti da LMC, trattati con tre diversi inibitori di tirosin-kinasi. Tedesco et al.⁽¹⁵¹⁾ hanno rilevato una prevalenza abnormemente elevata di obesità e SM in pazienti affetti da leucemia promielocitica, trattati con acido retinoico. Gli autori ipotizzano che esista una via patogenetica comune fra leucemia promielocitica e SM, rappresentata dai recettori per l'acido retinoico. Gli ultimi articoli citati presentano particolare interesse, perché sembrano confermare la regola che ogni successo della terapia medica si accompagna ad un incremento del rischio cardiovascolare nei pazienti lungo-sopravvissuti. Questo avviene per terapie "stupide" come la chemioterapia o moderatamente intelligenti come gli immunosoppressori. Non sono tuttavia risparmiate le terapie mirate, come gli antiretrovirali, gli inibitori di bcr-abl e l'acido retinoico, progettati per la cura di singole malattie, di cui hanno cambiato radicalmente la storia naturale.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

È comune leggere nella letteratura scientifica che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), più comunemente allogenico, ma talvolta anche autologo, è l'unica strategia curativa per una vasta gamma di patologie onco-ematologiche. Inoltre, il trapianto allogenico, quando eseguibile, è lo standard per il trattamento di malattie non neoplastiche, come i difetti congeniti del metabolismo o le immunodeficienze. Al contrario, il trapianto autologo è spesso

considerato una strategia terapeutica in grado di modificare la storia naturale di alcune malattie autoimmuni che non rispondono alla terapia convenzionale⁽¹⁵²⁾. D'altra parte, il trapianto allogenico è ancora una procedura ad alto rischio, nonostante il miglioramento della terapia di supporto e l'aumento dei pazienti indirizzati a regimi di condizionamento non mieloablativo. In una vasta indagine che prendeva in considerazione oltre 7.000 pazienti con leucemia mieloide cronica trapiantati prima dell'epoca degli inibitori di tirosin-chinasi, gli autori non sono stati in grado di raccogliere più di 2.200 pazienti viventi e in remissione continua a cinque o più anni dopo il trapianto. La mortalità legata al trapianto (TRM) rappresenta una parte sostanziale d'insuccesso, e anche tra i 2.200 in remissione completa, un eccesso di mortalità è stato osservato quindici anni dopo il trapianto, rispetto ad una popolazione di riferimento⁽¹⁵³⁾. Infezioni e malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), acuta e cronica, rappresentano le principali cause di TRM. Tuttavia, varie altre complicazioni favorite ma non univocamente causate dal trapianto, costituenti la mortalità tardiva non da recidiva, giustificano la ridotta aspettativa di vita dei pazienti in remissione completa a lungo termine dopo il trapianto⁽¹⁵⁴⁾. Nel trapianto autologo, TRM e mortalità tardiva non da recidiva, sono cause meno frequenti di fallimento in confronto con la recidiva della malattia di base. In ogni caso, TRM e mortalità tardiva non da recidiva dovrebbero essere presi in particolare considerazione quando si parla di trapianto autologo in pazienti affetti da malattie autoimmuni refrattarie, che si prevede abbiano una aspettativa di vita non trascurabile anche senza trapianto e non si prevede siano guarite con il trapianto autologo⁽¹⁵⁵⁾. L'argomento della TRM e della mortalità tardiva non da recidiva è solo una parte, anche se la più evidente, del problema più generale degli effetti tardivi post trapianto, di una serie cioè di alterazioni organiche e funzionali, direttamente o indirettamente connesse alla procedura di trapianto e alle sue complicanze, che compromettono la qualità e l'attesa di vita dei pazienti trapiantati con successo⁽¹⁵⁶⁾. Nel campo degli effetti tardivi, le neoplasie secondarie sono state per lungo tempo le più popolari, perché i pazienti guariti dalla malattia neoplastica di base con il trapianto potrebbero morire di un altro tumore, eventualmente legato al trapianto. Tuttavia, una distinzione è obbligatoria tra la neoplasia opportunistica, direttamente o indirettamente legata al trapianto, e i *big killer* la cui incidenza cresce con il progredire dell'età anche nella popolazione generale⁽¹⁵⁷⁾. Nel primo gruppo sono inclusi il cancro cutaneo e orale e le malattie linfoproliferative EBV correlate⁽¹⁵⁸⁾. Il più grande interesse è stato suscitato tuttavia dalla leucemia secondaria a causa del paradosso di una seconda neoplasia ematologica in pazienti guariti dalla loro precedente neoplasia ematologica⁽¹⁵⁹⁾. A differenza della maggior parte degli effetti tardivi, le leucemie secondarie sono una complicanza tipica del trapianto autologo⁽¹⁶⁰⁾, circostanza estremamente grave nei pazienti sottoposti a trapianto autologo per malattie non neoplasti-

che. La leucemia secondaria, sia a cellule del donatore sia a cellule del ricevente, è invece piuttosto rara dopo trapianto allogenico ⁽¹⁶¹⁾. Poiché i pazienti pediatrici sono stati i principali soggetti dei lavori scientifici sugli effetti tardivi, conseguenze endocrine e psico-neurologiche hanno ricevuto particolare attenzione per quanto riguarda la possibilità di influenzare negativamente la qualità e l'attesa di vita in pazienti giovani ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾. Non si può escludere che le complicazioni cardiovascolari siano state considerate per molto tempo come eventi parafisiologici, fino a quando i dati derivanti dalle esperienze del trapianto di organi solidi e dei pazienti affetti da AIDS ne hanno fatto emergere l'importanza. Il primo *endpoint* cardiologico considerato per lo studio degli effetti tardivi è stato lo sviluppo di cardiomiopatia da sostanze tossiche o chemioterapici. L'interesse deriva probabilmente dal carattere direttamente minaccioso per la vita di pazienti guariti, e da un approccio di studio relativamente semplice, sia per quanto riguarda i fattori di rischio (antracicline e altri agenti chemioterapici cardi tossici) sia per la diagnosi ⁽¹⁶⁵⁾. In un articolo di Faraci et al. del 2008 ⁽¹⁶⁶⁾, la maggior parte dell'interesse per gli effetti tardivi cardiaci post-trapianto era ancora rivolto alla cardiomiopatia tossica piuttosto che ai problemi metabolici e ai fattori di rischio cardiovascolare. L'interesse circa la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare e la loro relazione con i fattori costituenti la SM è un evento relativamente recente. Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare in generale, dopo la comparsa di segnalazioni su riviste di primario rilievo, Baker et al. hanno riportato nei pazienti sottoposti a trapianto un incremento del tasso di mortalità e un rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari prematuri mortali 2,3 volte superiore rispetto alla popolazione generale ⁽¹⁵⁶⁾. Turanlahti et al. hanno riportato un loro studio di valutazione diretta del danno vascolare, mediante l'utilizzo d'una metodica ultrasonografica non invasiva ⁽¹⁶⁷⁾. La ridotta vasodilatazione e l'incremento della rigidità della intima-media del vaso sono fattori noti per la loro relazione con lo sviluppo di aterosclerosi, morbidità cardiovascolare e mortalità in età adulta ^(168,169). Nel suo studio, Turanlathi ha riscontrato una distensibilità della parete dell'arteria carotide significativamente più bassa in un gruppo di pazienti sottoposti a trapianto rispetto ai controlli sani; la distensibilità inoltre sembrava ridursi progressivamente nel tempo ⁽¹⁶⁷⁾. Taskinen et al. ⁽¹³⁴⁾ hanno osservato una aumentata prevalenza di obesità e di insulino-resistenza in pazienti pediatrici lungo-sopravvissuti affetti da LLA, sottoposti a trapianto allogenico. Nel lavoro di Taskinen ⁽¹³⁴⁾ gli autori si sono posti il problema di una possibile relazione fra SM e squilibrio nella secrezione di adipochine. Tuttavia, hanno studiato solo il profilo della leptina e non sono riusciti a trovare relazioni tra le caratteristiche di SM e i livelli di leptina. Molteplici fattori possono contribuire allo sviluppo del danno vascolare e dei caratteri di SM nei pazienti trapiantati, alcuni già presentati nelle sezioni precedenti e altri più specifici del trapianto di cellule staminali emopoietiche. Tra i fattori legati al trapianto che favoriscono l'insorgenza

di danno vascolare e SM, ricordiamo:

- molti pazienti sottoposti a trapianto, sia autologo sia allogenico, per neoplasie ematologiche hanno una lunga storia della loro malattia di base. La compromissione vascolare è una caratteristica di alcune di esse, come le sindromi mielodisplastiche e il mieloma multiplo, tale da offrire un contesto favorevole per l'attività di altri fattori di danno vascolare ⁽¹⁷⁰⁾. La stessa condizione può avere una particolare rilevanza nelle malattie autoimmuni indirizzate a trapianto autologo, a causa del danno vascolare che accompagna molte di loro ⁽¹⁷¹⁾;
- alte dosi di radioterapia e chemioterapia esercitano una tossicità notevolmente superiore sulle cellule endoteliali in confronto con la dose standard ⁽¹⁷²⁾. Nel caso d'irradiazione corporea totale, un effetto aterogenico diretto è da considerare e può essere additivo a quello di farmaci comunemente inclusi nei regimi di condizionamento come la ciclofosfamide ⁽¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾;
- sia la malattia sia il danno vascolare correlato al trattamento, possono interferire negativamente con coesistenti fattori di SM in modo da portare allo sviluppo di un circolo vizioso, come nel caso del tumore della mammella, menzionato in una sezione precedente;
- la somministrazione di farmaci immunosoppressori per la profilassi della GvHD, ha il potenziale di indurre sia danno vascolare diretto sia uno squilibrio metabolico; è così favorita la comparsa di fattori costituenti la SM. La ciclosporina-A è il farmaco immunosoppressore di riferimento nel trapianto di cellule staminali emopoietiche ed è nota per indurre obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa e insulino-resistenza attraverso diverse vie, sia calcineurina-dipendenti sia calcineurina-indipendenti. Anche il tacrolimus è un inibitore della calcineurina e quindi condivide la maggior parte degli effetti metabolici tossici della Cy-A ⁽⁵⁷⁾. La rapamicina è considerato un agente immunosoppressore promettente non calcineurina-inibitore. Purtroppo, anche questo farmaco ha il potenziale di indurre la comparsa di caratteristiche di SM ⁽⁷⁴⁾. In ogni caso, come riferito nel capitolo dei trapianti d'organo, nessun immunosoppressore è scevro di rischio di indurre alterazioni metaboliche;
- lo sviluppo di GvHD determina la comparsa di vasculite in molti organi e tessuti ^(176,177), inoltre la terapia di prima linea per la GvHD implica l'uso di corticosteroidi, il cui potenziale nel determinare le caratteristiche di MS è stato presentato in una sezione precedente ⁽⁴⁸⁾;
- le complicazioni infettive e la GvHD possono modificare il profilo di citochine e di nuovo interferire con lo stato infiammatorio subclinico alla base della SM ⁽¹⁷⁸⁾. Inoltre, la GvHD può contribuire, modificando il profilo delle adipochine, a generare un complesso ciclo vizioso ^(179,180);
- la chemioterapia ad alte dosi di preparazione al trapianto, che generalmente fa seguito a multiple linee successive di terapia convenzionale, è in grado di indurre non solo infertilità, ma anche ipogonadismo. Come discusso ai paragrafi precedenti, l'ipogonadismo è collegato allo sviluppo della SM ⁽¹⁶⁴⁾;

- il deficit di ormone della crescita, fattore di rischio per la comparsa di SM, è una caratteristica dei pazienti pediatrici sottoposti a irradiazione cranica, come nel caso della LLA. Pertanto i pazienti pediatrici sottoposti a trapianto allogenico hanno un rischio particolarmente elevato di questa complicazione e quindi di sviluppare la SM, perché già sottoposti ad irradiazione cranica e/o perché trattati con un regime di condizionamento comprendente TBI⁽¹³⁶⁾;
- come suggerito in un paragrafo precedente, l'ipotiroidismo è un ulteriore fattore di rischio per la SM, dal momento che favorisce lo sviluppo di obesità e dislipidemia.

L'ipotiroidismo è comune nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta, ma è più caratteristico del trapianto. L'ipotiroidismo può derivare da un danno diretto sulla ghiandola: in questo caso i regimi di condizionamento che comprendono TBI sono evidenti fattori di rischio. L'ipotiroidismo inoltre può derivare da un meccanismo autoimmune, dal momento che la tiroide è un bersaglio principale dell'autoimmunità post-trapianto⁽¹⁸¹⁾. Anticorpi anti-tiroide sono molto comuni, dopo trapianto sia allogenico sia autologo; nella maggior parte dei casi sono a basso titolo e durano non più di un anno; qualora sia presente, la controparte clinica è di regola modesta⁽¹⁸²⁾. In una minoranza di casi il rilievo clinico del movimento autoanticorpale è considerevole e conduce ad esaurimento della riserva funzionale e all'insufficienza d'organo⁽¹⁸³⁾. Come precedentemente specificato, l'autoimmunità può presentarsi anche nel trapianto autologo, a causa di una perdita di selezione clonale negli organi immunitari centrali, legata alla ricostituzione immunitaria post-trapianto, e alla compromissione dei meccanismi di controllo periferici, in particolare al deficit di cellule CD4/CD25⁽¹⁸⁴⁾.

Vari articoli su pazienti in età pediatrica sono seguiti a quello di Taskinen^(136,185). Shalitin ha riportato di 91 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto autologo o allogenico per diverse neoplasie. Anche se una diagnosi di SM poteva essere posta raramente, il 27,9% dei pazienti aveva dislipidemia⁽¹⁸⁵⁾. Oudin ha trovato una prevalenza di SM fino al 18,6% nei pazienti trapiantati per LLA; il trapianto sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di SM rispetto alla terapia convenzionale e in particolar modo i regimi contenenti TBI determinano una più alta probabilità di SM⁽¹³⁶⁾. In altri studi l'interesse è stato orientato, piuttosto che alla SM conclamata, a singoli fattori che incidono direttamente sulla qualità della vita di questi pazienti, come il diabete e l'obesità^(186,187). Recentemente Oudin et al, per conto del gruppo LEA, hanno pubblicato un lavoro parzialmente prospettico, condotto su una coorte di 170 giovani adulti sottoposti a trapianto autologo o allogenico per LLA o LMA in età pediatrica⁽¹⁸⁸⁾. In questa coorte di pazienti è stata confermata un'elevata prevalenza di SM, pari a 17,1%, rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale di pari età (4-5,6%) e l'incidenza cumulativa di SM è risultata pari a 13,4% a 25 anni, 35,5% a 35 anni. I fattori associati con lo sviluppo di SM sono risultati essere il BMI al

tempo del trapianto, che è legato a un aumentato rischio di diabete, bassi livelli di colesterolo HDL e ipertensione, oltre al deficit dell'ormone della crescita. Infine le donne, rispetto agli uomini, sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare obesità e bassi livelli di colesterolo HDL. In questo studio non si è confermato un rischio aggiuntivo per lo sviluppo di SM nei pazienti sottoposti a regimi di condizionamento comprendenti TBI, rispetto a regimi di condizionamento mieloablativi contenenti busulfano; in entrambi i casi il danno endoteliale potrebbe promuovere lo sviluppo di SM⁽¹⁸⁹⁾. In questo studio infine non è stata riscontrata una correlazione tra la terapia corticosteroidica o la GvHD e lo sviluppo di SM. Una prevalenza elevata di SM, pari a 32%, è stata riportata nello studio di Paris et al.⁽¹⁹⁰⁾: le più frequenti caratteristiche di SM riscontrate erano obesità addominale (73%), ipertrigliceridemia (91%), bassi livelli di colesterolo HDL (96%) e i fattori di rischio di sviluppo di SM erano la terapia corticosteroidica pre- e post-trapianto, l'obesità e il sovrappeso pre-trapianto. Una prevalenza analoga di SM è stata riscontrata anche da Bizzarri. I dati riportati dimostrano che nel periodo dopo il trapianto si sviluppa uno stato di insulino-resistenza con una ridistribuzione del grasso corporeo ad accumulo centrale, non necessariamente obesità conclamata. I fattori di rischio per lo sviluppo di SM sono risultati la chemioterapia di condizionamento, TBI e il tempo trascorso dal trapianto⁽¹⁹¹⁾.

La questione della SM post-trapianto è stata in un secondo tempo studiata anche nei pazienti adulti. L'attenzione è stata rivolta prevalentemente al trapianto allogenico. Purtroppo, a parte l'evidente disegno retrospettivo degli studi e le dimensioni limitate delle casistiche (cinque pazienti di sesso femminile nel lavoro di Chatterje),⁽¹⁹²⁾ i criteri di selezione erano discutibili e piuttosto eterogenei. L'intervallo di tempo dal trapianto è risultato estremamente ampio (1-21 anni nel lavoro di Majhail)⁽¹⁹³⁾ con pazienti inclusi indipendentemente dallo stato della malattia, possibilità di cura, terapie in corso e stato di GvHD^(192,193). Majhail ha osservato una prevalenza del 49% di SM in una serie di 89 pazienti adulti sottoposti a trapianto di midollo allogenico; in questi l'ipertrigliceridemia e l'ipertensione sono risultate le caratteristiche più frequenti⁽¹⁹³⁾. Oltre a suggerire genericamente una maggior prevalenza di SM nei pazienti trapiantati, a nostro parere questi studi non considerano la SM come un vero effetto tardivo. Il termine di cinque anni dopo il trapianto è comunemente preso in considerazione per definire gli autentici effetti tardivi^(153,156). Alcuni pazienti presentavano manifestazioni di SM uno o due anni dopo il trapianto o mentre erano ancora in terapia per la GvHD e potevano avere un'alterazione metabolica transitoria, potenzialmente reversibile dopo la sospensione dell'immunosoppressione⁽¹⁹⁴⁾. Allo stesso tempo, è stata riportata la possibilità che anche i pazienti sottoposti a trapianto autologo possano sviluppare elementi della SM nell'ambito degli effetti tardivi, con riflessi sulla mortalità tardiva non legata alla recidiva di malattia^(185,195), in analogia

con quanto osservato dopo la chemioterapia aggressiva per neoplasie non ematologiche, in particolare per quanto riguarda la relazione fra SM e dosaggi crescenti di chemioterapia^(91,156). A riprova del numero complessivamente basso di articoli disponibili e della eterogeneità dei criteri di selezione, Li et al.⁽¹⁹⁶⁾ erano stati in grado di selezionare solo tre articoli sulla SM post-trapianto valutabili, in una recente metanalisi sulla relazione fra terapie oncologiche e SM. I dati riportati sopra ci hanno indotto a rivedere retrospettivamente la nostra serie di lungo-sopravvivenuti dopo HSCT. Sono stati inclusi pazienti sottoposti sia a trapianto autologo sia a trapianto allogenico e sono stati considerati solo i pazienti in remissione completa per più di cinque anni, senza segni di GvHD e non in terapia né per la malattia di base né per GvHD. Di più di 200 sopravvivenuti a lungo termine, 85 erano eleggibili, avevano accettato di partecipare allo studio e si erano presentati alla visita di follow up nel periodo di durata dello studio. La prevalenza di SM è stata 29/85, significativamente superiore a quanto atteso in una popolazione di riferimento italiana⁽¹⁹⁴⁾. A differenza della SM spontanea, l'ipertrigliceridemia è stata la caratteristica di SM più comunemente osservata. All'analisi multivariata l'iperleptinemia, l'insulino-resistenza, l'età e l'ipogonadismo sono risultati in relazione significativa con la presenza di SM⁽¹⁹⁴⁾. Successivamente abbiamo confrontato i soli pazienti con SM post-trapianto, con un gruppo di pazienti con SM spontanea e un gruppo di controlli sani. Da questa indagine abbiamo riscontrato che i livelli sierici di leptina erano significativamente più elevati nei pazienti con SM post-trapianto, rispetto ai soggetti con SM spontanea, oltre che rispetto ai controlli sani⁽¹⁹⁷⁾. L'iperleptinemia da noi osservata nei pazienti con SM post-trapianto tuttavia non è risultata semplicemente legata alla prevalenza di obesità centrale o di donne in età postmenopausale. Nel nostro studio infatti non si sono rilevate differenze fra pazienti con SM post-trapianto e SM spontanea per quanto riguarda il BMI e la circonferenza vita; inoltre il numero di donne in postmenopausa è risultato simile in entrambi i gruppi. Infine i cambiamenti di BMI non erano legati ai livelli di leptina nei pazienti con SM post-trapianto; la correlazione fisiologica tra leptina sierica e BMI è quindi risultata persa sia nei pazienti con SM post-trapianto, sia in caso di trapianto allogenico sia in caso di trapianto autologo⁽¹⁹⁷⁾. Un aspetto non chiarito è se l'elevata prevalenza di SM come effetto tardivo sia il risultato di un progressivo incremento nel tempo o se costituisca il residuo di una prevalenza ancora più elevata registrabile nelle fasi più precoci del decorso post-trapianto. Un contributo di rilievo è stato fornito dallo studio di McMillen et al.⁽¹⁹⁸⁾, condotto retrospettivamente su una vasta casistica di trapianti allogenici. Gli autori hanno osservato una prevalenza intorno al 50% di SM a un mese dal trapianto che calava al controllo dopo 80 giorni. Veniva ipotizzato che l'impennata di casi fosse imputabile agli effetti metabolici della terapia immunosoppressiva, in particolare sulla resistenza insulinica, e che la riduzione a 80 giorni fosse da ascrivere

ad una maggiore mortalità fra i pazienti che sviluppavano SM. Questi dati erano in sostanziale accordo con quelli di un nostro studio, non ancora pubblicato, in cui venivano seguiti prospetticamente 100 pazienti sottoposti a trapianto autologo o allogenico. Già alla valutazione basale questi pazienti presentavano un'elevata prevalenza di SM, legata all'analisi multivariata a iperleptinemia e resistenza insulinica. A trenta giorni si osservava un drammatico incremento di SM soprattutto dopo trapianto allogenico, legato alla terapia immunosoppressiva e alla resistenza insulinica. A 100 giorni e a un anno la prevalenza di SM diminuiva per un eccesso di mortalità per qualsiasi causa, fra i pazienti che avevano sviluppato SM, sia in caso di trapianto autologo sia in caso di trapianto allogenico. Si poteva quindi ipotizzare un modello a tre fasi di sviluppo della SM post-trapianto. Un eccesso basale di SM legato ad iperleptinemia e imputabile alla chemioterapia convenzionale; un incremento nell'immediato post-trapianto, legato alla terapia immunosoppressiva e alla resistenza insulinica; un progressivo incremento a lungo termine legato a iperleptinemia. Per effetto delle evidenze fin qui presentate, la SM ha così trovato una collocazione definitiva tra i principali effetti tardivi del trapianto di cellule staminali emopoietiche^(156,188). Lo screening periodico per la comparsa di SM è oggetto di raccomandazione da parte delle principali società di trapianto⁽¹⁹⁹⁾, sebbene non sia univocamente accertato se la SM possa costituire, come in altri ambiti fin qui discussi, il legame fra trapianto e rischio di complicazioni vascolari precoci⁽¹⁹⁹⁾. Quest'ultimo dato sottolinea la necessità di ulteriori indagini che sappiano combinare un disegno sperimentale valido con casistiche sufficientemente ampie. Sarebbe inoltre auspicabile che, oltre a quelli clinici, fossero considerati anche i fattori di rischio metabolici ed endocrinologici, già oggetto di studio in altri ambiti di SM secondaria.

Conclusioni

L'impiego di strategie terapeutiche innovative, dall'oncologia ai trapianti d'organo all'AIDS, sembra accompagnarsi regolarmente ad un incremento del rischio cardiovascolare, che può a sua volta compromettere parte del beneficio ottenibile in termini di sopravvivenza. L'elevata prevalenza di SM in questi pazienti sembra costituire un importante legame con il rischio cardiovascolare. D'altra parte i pazienti con SM hanno un rischio aumentato di sviluppare malattie neoplastiche ed autoimmuni; inoltre in questi pazienti la SM, comunque instauratasi, si accompagna ad un peggioramento della prognosi. Anche il legame fra malattie ematologiche e SM è ambivalente. Pazienti con SM presentano frequentemente alterazioni ematologiche, soprattutto dell'emostasi. Tuttavia il maggiore interesse è suscitato dalla SM che insorge come complicazione in pazienti sottoposti a trattamenti potenzialmente curativi, come la chemioterapia con o senza trapianto di midollo per leucemie e linfomi, o in pazienti la cui prognosi è radicalmente migliorata come

i talassemici e i pazienti affetti da LMC in terapia con inibitori di bcr-abl. Dati abbastanza recenti sembrano dimostrare infatti che nemmeno le terapie mirate, come l'acido retinoico per la leucemia promielocitica e gli inibitori di bcr-abl per la LMC, sembrano sottrarsi alla regola generale, enunciata al primo paragrafo di queste conclusioni. I dati a disposizione sono concordi nel riconoscere un incremento di rischio vascolare nei pazienti ematologici lungo-sopravvissuti, trapiantati o no, e nell'identificare nella SM il possibile legame. Inoltre viene raccomandato in questi pazienti il monitoraggio dei segni di SM, allo scopo di instaurare tempestivamente misure di contrasto. Tuttavia, per quanto riguarda le malattie oncoematologiche in assenza di trapianto, i dati disponibili riguardano

principalmente la LLA pediatrica e di riflesso la LMA pediatrica. Inoltre gran parte dei dati si devono al gruppo cooperativo francese LEA. Anche per quanto riguarda i trapianti, la maggiore attenzione è stata dedicata ai trapianti allogenici in età pediatrica. In generale comunque gli studi disponibili hanno carattere retrospettivo o al massimo parzialmente prospettico, hanno criteri di inclusione eterogenei e comprendono casistiche di dimensioni limitate, tranne quelli del gruppo LEA. Inoltre vengono indagati solo fattori di rischio clinici, senza approfondimento degli aspetti metabolici sottostanti. Queste lacune, imputabili al ritardo con cui la SM è stata indagata in ematologia rispetto ad altri contesti, meritano di essere tempestivamente colmate.

Bibliografia

- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-1428.
- Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, Smith SC, Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-438.
- Lindsay RS, Howard BV. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2004;4(1):63-68.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2289-2304.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.
- Ordovas JM. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9(3):204-210.
- Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(Suppl 7):S83-92.
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(3):267-278.
- Valsamakis G, Anwar A, Tomlinson JW, Shackleton CH, McTernan PG, Chetty R, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in lean and obese males with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4755-4761.
- Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16(3):120-126.
- Wei Y, Sowers JR, Nistala R, Gong H, Uptergrove GM, Clark SE, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35137-35146.
- Nabeshima Y, Tazuma S, Kanno K, Hyogo H, Chayama K. Deletion of angiotensin II type I receptor reduces hepatic steatosis. *J Hepatol*. 2009;50(6):1226-1235.
- Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1898-1904.
- Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn TA, Colagiuri S, Tonkin AM, et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med*. 2008;264(2):177-186.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(4):403-414.
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2906-2912.
- McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):642-648.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722-728.
- Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2134-2140.
- Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):517-527.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1151-1158.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120(5):442-447.
- Collins L, Zarzabal LA, Nayiaeger T, Pollock BH, Barr RD. Growth in children with acute lymphoblastic leukemia during treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):e304-307.
- Gathercole LL and Stewart PM. Targeting the pre-receptor metabolism of cortisol as a novel therapy in obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122(1-3):21-27.
- Oh H, Jeong KH, Han HY, Son HJ, Kim SS, Lee HJ, et al. A potent and selective 11-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, SKI2852, ameliorates metabolic syndrome in diabetic mice models. *Eur J Pharmacol*. 2015;768:139-148.
- Skurk T and Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(11):1357-1364.
- Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, Agostinelli L, Mantero F, Rilli S, et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens*. 2007;25(1):177-186.
- Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461-466.
- Pagadala M, Dasarthy S, Eghtesab B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl*. 2009;15(12):1662-1670.
- Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhsing R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl*. 2015;21(7):889-896.
- Prasad GV, Huang M, Silver SA, Al-Lawati AI, Rapi L, Nash MM, et al. Metabolic syndrome definitions and components in predicting major adverse cardiovascular

- events after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(1):79-88.
33. Valantine H. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(5 Suppl):S187-93.
 34. Kulshrestha S, Ojo AO, Luan FL. Metabolic syndrome, vitamin D deficiency and hypoadiponectinemia among nondiabetic patients early after kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2013;37(5):399-404.
 35. Tainio J, Qvist E, Hölttä T, Pakarinen M, Jahnukainen T, Jalanko H. Metabolic risk factors and long-term graft function after paediatric renal transplantation. *Transpl Int.* 2014;27(6):583-592.
 36. Tan HL, Lim KB, Iyer SG, Chang SK, Madhavan K, Kow AW. Metabolic syndrome after a liver transplantation in an Asian population. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):713-722.
 37. Anastácio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, Ferreira LG, Lima AS, Correia MI, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int.* 2014;34(7):1094-1101.
 38. Ruangkanchanasetr P, Bunnag S, Vongwiwatana A, Premasathian N, Avihingsanon Y, Gojasević P, et al. Metabolic Syndrome in Thai Renal Transplant Recipients: A Multicenter Study. *Ann Transplant.* 2015;20:500-505.
 39. Sipahioğlu MH, Unal A, Yazgac H, Tunca O, Arikani T, Kocuyigit I, et al. Relationships Between Metabolic Syndrome, Microalbuminuria, and C-Reactive Protein in Turkish Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1408-1412.
 40. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl.* 2008;14(11):1648-1654.
 41. Aguilar-Salinas CA, Díaz-Polanco A, Quintana E, Macias N, Arellano A, Ramírez E, et al. Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):169-177.
 42. Siekierka-Harreis M, Kuhr N, Willers R, Ivens K, Grabensee B, Mondry A, et al. Impact of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and of non-genetic factors on kidney transplant function—a single-center experience. *Clin Transplant.* 2009;23(5):606-615.
 43. Quteineh L, Bochud PY, Golshayan D, Crettol S, Venetz JP, Manuel O, et al. CRTC2 polymorphism as a risk factor for the incidence of metabolic syndrome in patients with solid organ transplantation. *Pharmacogenomics J.* 2014;17(1):69-75.
 44. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1436-1441.
 45. Sánchez-Pérez B, Aranda Narváez JM, Santoyo Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez Muñoz MA, González-Sánchez AJ, et al. Influence of immunosuppression and effect of hepatitis C virus on new onset of diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(9):2994-2996.
 46. Sessa A, Esposito A, Giliberti A, Iavicoli G, Costa C, Bergallo M, et al. Immunosuppressive agents and metabolic factors of cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1178-82.
 47. Stepanova M, Henry L, Garg R, Kalwaney S, Saab S, Younossi Z. Risk of de novo post-transplant type 2 diabetes in patients undergoing liver transplant for non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:175.
 48. Brown JH, Murphy BG, Douglas AF, Short CD, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. Influence of immunosuppressive therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins following renal transplantation. *Nephron.* 1997;75(3):277-282.
 49. Bohlke M, Barcellos FC, Rocha M, Gomes RH, Terhorst L, Marini SS. Predictors of hypertension following successful renal transplantation: a population-based study. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3743-3746.
 50. Lasocki A, Vote B, Fassett R, Zamir E. Simvastatin-induced rhabdomyolysis following cyclosporine treatment for uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007;15(4):345-346.
 51. Wagner N, Jehl-Piétri C, Lopez P, Murdaca J, Giordano C, Schwartz C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta stimulation induces rapid cardiac growth and angiogenesis via direct activation of calcineurin. *Cardiovasc Res.* 2009;83(1):61-71.
 52. Lo A. Immunosuppression and metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004;2(4):263-273.
 53. Ersoy A, Baran B, Ersoy C, Kahvecioglu S, Akdag I. Calcineurin inhibitors and post-transplant weight gain. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(5):433-439.
 54. Niehof M, Borlak J. HNF4-alpha dysfunction as a molecular rationale for cyclosporine induced hypertension. *PLoS One.* 2011;6(1):16319.
 55. Bai JP, Lesko LJ, Burckart GJ. Understanding the genetic basis for adverse drug effects: the calcineurin inhibitors. *Pharmacotherapy.* 2010;30(2):195-209.
 56. Kalantar E, Khalili N, Hossieni MS, Rostami Z, Einollahi B. Hyperuricemia after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(2):584-585.
 57. Seymen P, Yildiz M, Turkmen ME, Titiz MI, Seymen HO. Effects of cyclosporine-tacrolimus switching in posttransplantation hyperlipidemia on high-density lipoprotein 2/3, lipoprotein a1/b, and other lipid parameters. *Transplant Proc.* 2009;41(10):4181-4183.
 58. Deleuze S, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Swarcz I, Cristol JP, et al. New onset dyslipidemia after renal transplantation: is there a difference between tacrolimus and cyclosporine? *Transplant Proc.* 2006;38(7):2311-2313.
 59. Marcén R, Fernández A, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rodríguez N, et al. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2205-2207.
 60. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation.* 2004;77(9):1381-1385.
 61. Wang J, Zhang ZR, Chou CF, Liang YY, Gu Y, Ma HP. Cyclosporine stimulates the renal epithelial sodium channel by elevating cholesterol. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296(2):F284-290.
 62. Damiano S, Scanni R, Ciarcia R, Florio S, Capasso G. Regulation of sodium transporters in the kidney during cyclosporine treatment. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 16:S191-8.
 63. Mathew R, Huang J, Katta US, Krishnan U, Sandoval C, Gewitz MH. Immunosuppressant-induced endothelial damage and pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(1):55-58.
 64. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(2):331-41.
 65. Illsinger S, Janzen N, Lücke T, Bednarczyk J, Schmidt KH, Hoy L, et al. Cyclosporine A: impact on mitochondrial function in endothelial cells. *Clin Transplant.* 2011;25(4):584-593.
 66. Melnikov S, Mayan H, Uchida S, Holtzman EJ, Farfel Z. Cyclosporine metabolic side effects: association with the WNK4 system. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(10):1113-1120.
 67. Mene P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens.* 2008;26(11):2085-2092.
 68. Sánchez Pérez B, Aranda Narváez JM, Suárez Muñoz MA, Fernández Aguilar JL, González Sánchez AJ, Pérez Daga JA, et al. Adverse effects on the lipid profile of immunosuppressive regimens: tacrolimus versus cyclosporin measured using C2 levels. *Transplant Proc.* 2009;41(3):1028-1029.
 69. Kockx M, Guo DL, Traini M, Gaus K, Kay J, Wimmer-Kleikamp S, et al. Cyclosporin A decreases apolipoprotein E secretion from human macrophages via a protein phosphatase 2B-dependent and ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)-independent pathway. *J Biol Chem.* 2009;284(36):24144-54.
 70. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol.* 2005;101(1):9-17.
 71. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, Dierkhising R, Coss E, Leise MD, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl.* 2015;21(7):889-896.
 72. Dedinská I, Laca L, Miklušica J, Rosenberger J, Žilinská Z, Galajda P, et al. Waist circumference as an independent risk factor for NODAT. *Ann Transplant.* 2015;20:154-159.
 73. Tan HL, Lim KB, Iyer SG, Chang SK, Madhavan K, Kow AW. Metabolic syndrome after a liver transplantation in an Asian population. *HPB (Oxford).* 2015;17(8):713-22.
 74. Tory R, Sachs-Barrable K, Hill JS, Wasan KM. Cyclosporine A and Rapamycin induce in vitro cholesteryl ester transfer protein activity, and suppress lipoprotein lipase

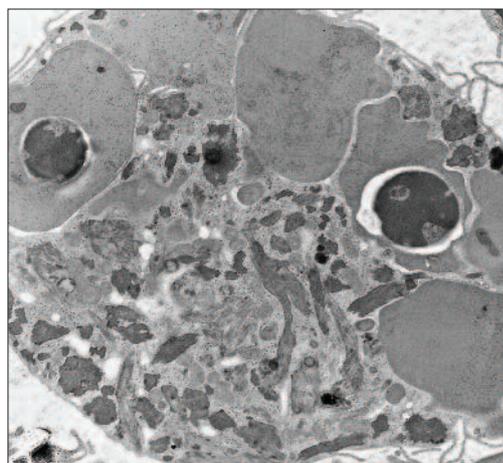
- activity in human plasma. *Int J Pharm.* 2008;358(1-2):219-223.
75. Perito ER, Mohammad S, Rosenthal P, Alonso EM, Ekong UD, Lobritto SJ, et al. Posttransplant metabolic syndrome in the withdrawal of immunosuppression in Pediatric Liver Transplant Recipients (WISP-R) pilot trial. *Am J Transplant.* 2015;15(3):779-785.
 76. Stava CJ, Jimenez C, Vassilopoulou-Sellin R. Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. *J Cancer Surviv.* 2007;1(4):261-274.
 77. Efsthathiou E, Logothetis CJ. Review of late complications of treatment and late relapse in testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(10):1059-1070.
 78. Redig AJ, Munshi HG. Metabolic syndrome after hormone-modifying therapy: risks associated with antineoplastic therapy. *Oncology (Williston Park).* 2010;24(9):839-844.
 79. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):190-200.
 80. Stebbing J, Sharma A, North B, Athersuch TJ, Zebrowski A, Pchejetski D, et al. A metabolic phenotyping approach to understanding relationships between metabolic syndrome and breast tumour responses to chemotherapy. *Ann Oncol.* 2012;23(4):860-866.
 81. Thomson CA, Thompson PA, Wright-Bea J, Nardi E, Frey GR, Stopeck A. Metabolic syndrome and elevated C-reactive protein in breast cancer survivors on adjuvant hormone therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(12):2041-2047.
 82. Wysocki PJ, Wierusz-Wysocka B. Obesity, hyperinsulinemia and breast cancer: novel targets and a novel role for metformin. *Expert Rev Mol Diagn.* 2010;10(4):509-519.
 83. Beaulieu LM, Whitley BR, Wiesner TF, Rehault SM, Palmieri D, Elkahoulou AG, et al. Breast cancer and metabolic syndrome linked through the plasminogen activator inhibitor-1 cycle. *Bioessays.* 2007;29(10):1029-1038.
 84. Dieli-Conwright CM, Wong L, Waliany S, Bernstein L, Salehian B, Mortimer JE. An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(17):2646-2653.
 85. Tivesten Å, Pinthus JH, Clarke N, Duivenvoorden W, Nilsson J. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol Oncol.* 2015;33(11):464-475.
 86. Vargas A, Machado RD, Filho DI, Paiva CE, Dos Reis RB, Tobias-Machado M, et al. LHRH analog therapy is associated with worse metabolic side effects than bilateral orchiectomy in prostate cancer. *World J Urol.* 2016;34(12):1621-1628.
 87. Rudman SM, Gray KP, Batista JL, Pitt MJ, Giovannucci EL, Harper PG. Risk of prostate cancer specific death in men with baseline metabolic aberrations treated with androgen deprivation therapy for biochemical recurrence. *BJU Int.* 2016;118(6):919-926.
 88. Kaplan AL, Trinh QD, Sun M, Carter SC, Nguyen PL, Shih YC, et al. Testosterone replacement therapy following the diagnosis of prostate cancer: outcomes and utilization trends. *J Sex Med.* 2014;11(4):1063-1070.
 89. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(2):241-248.
 90. Wethal T, Kjekshus J, Roislien J, Ueland T, Andreassen AK, Wergeland R, et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv.* 2007;1(1):8-16.
 91. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3718-3725.
 92. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(5):701-706.
 93. Oliver T. Conservative management of testicular germ-cell tumors. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(10):550-560.
 94. Willemse PP, van der Meer RW, Burggraaf J, van Elderen SG, de Kam ML, de Roos A, et al. Abdominal visceral and subcutaneous fat increase, insulin resistance and hyperlipidemia in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Acta Oncol.* 2014 Mar;53(3):351-360.
 95. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NA, Weijl NI, Vossen CY, van Wulften L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. *Br J Cancer.* 2013;109(1):60-67.
 96. Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, Nasti G, De Divitiis C, Romano C, et al. Diabetes and Body Mass Index Are Associated with Neuropathy and Prognosis in Colon Cancer Patients Treated with Capecitabine and Oxaliplatin Adjuvant Chemotherapy. *Oncology.* 2016;90(1):36-42.
 97. Bulut S, Aktas BK, Erkmen AE, Ozden C, Gokkaya CS, Baykam MM, et al. Metabolic syndrome prevalence in renal cell cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7925-7928.
 98. Wen YS, Zhang XW, Qin RQ, Zhang LJ. Effect of metabolic syndrome and its components on recurrence and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2015;32(1):423.
 99. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther.* 2011;10(12):1240-1243.
 100. Ozhan H, Aydin M, Yazici M, Yazgan O, Basar C, Gungor A, et al. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets.* 2010;21(1):29-32.
 101. Park BJ, Shim JY, Lee HR, Jung DH, Lee JH, Lee YJ. The relationship of platelet count, mean platelet volume with metabolic syndrome according to the criteria of the American Association of Clinical Endocrinologists: a focus on gender differences. *Platelets.* 2012;23(1):45-50.
 102. Dasanu CA, Lamana S, Trikudanathan G. Thrombocytopenia, NAFLD, and metabolic syndrome: is there a link? *South Med J.* 2010;103(10):1071.
 103. Vaidya D, Yanek LR, Faraday N, Moy TF, Becker LC, Becker DM. Native platelet aggregation and response to aspirin in persons with the metabolic syndrome and its components. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(4):289-296.
 104. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415-3422.
 105. Wannamethee SG, Whincup PH, Rumley A, Lowe GD. Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *J Thromb Haemost.* 2007;5(8):1637-1643.
 106. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847-850.
 107. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11.
 108. Di Minno MN, Tufano A, Ageno W, Prandoni P, Di Minno G. Identifying high-risk individuals for cardiovascular disease: similarities between venous and arterial thrombosis in perspective. A 2011 update. *Intern Emerg Med.* 2012;7(1):9-13.
 109. Kok MG, Meijers JC, Pinto-Sietsma SJ. Individuals with coronary artery disease at a young age and features of the metabolic syndrome have an increased prothrombotic potential. *Thromb Haemost.* 2014;111(3):458-464.
 110. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal L. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):431-453.
 111. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med.* 2006;18(5):969-974.
 112. Lim HS, Lip GY, Blann AD. Plasma von Willebrand factor and the development of the metabolic syndrome in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5377-5381.
 113. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-47.
 114. Delvecchio M, Cavallo L. Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(1):61-68.
 115. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet.* 2000;355(9220):2051-2052.
 116. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, Plewe G, Sherwin RS, Pearson HA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med.* 1988;318(13):809-814.
 117. Jones TW, Boulware SD, Caprio S, Merkel P, Amiel SA, Pearson HA, et al. Correction of hyperinsulinemia by glyburide treatment in nondiabetic patients with thalassemia

- major. *Pediatr Res*. 1993;33(5):497-500.
118. Caprio S, Amiel SA, Merkel P, Tamborlane WV. Insulin-resistant syndromes in children. *Horm Res*. 1993;39(Suppl 3):112-114.
 119. Pappas S, Donohue SM, Denver AE, Mohamed-Ali V, Goubet S, Yudkin JS. Glucose intolerance in thalassemia major is related to insulin resistance and hepatic dysfunction. *Metabolism*. 1996;45(5):652-657.
 120. Hafez M, Youssef I, El-Hamed FA, Ibrahim A. Abnormal glucose tolerance in beta-thalassemia: assessment of risk factors. *Hemoglobin*. 2009;33(2):101-108.
 121. Sougleri M, Labropoulou-Karatzas C, Paraskevopoulou P, Fragopanagou H, Alexandrides T. Chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis induces insulin resistance in patients with alpha-thalassaemia major. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(10):1195-1199.
 122. Kırım S, Ke kek Ö, Turhan A, Saler T. Is β -thalassaemia minor associated with metabolic disorder? *Med Princ Pract*. 2014;23(5):421-425.
 123. Tsapas A, Vlachaki E, Christoforidis A, Sarigianni M, Bekiari E, Perifanis V, et al. Insulin sensitivity assessment with euglycemic insulin clamp in adult beta-thalassaemia major patients. *Eur J Haematol*. 2007;96(6):526-530.
 124. Jaruratanasirikul S, Chareonmuang R, Wongcharnchailert M, Laosombat V, Sangsupavanich P, Leetanaporn K. Prevalence of impaired glucose metabolism in beta-thalassaemic children receiving hypertransfusions with a suboptimal dosage of iron-chelating therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(8):873-876.
 125. Gozashti MH, Hasanazadeh A, Mashroufeh M. Prevalence of metabolic syndrome in patients with minor beta thalassemia and its related factors: a cross-sectional study. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):108.
 126. Triantafyllou AI, Vysoulis GP, Karpanou EA, Karkalousos PL, Triantafyllou EA, Aesopos A, et al. Impact of β -thalassaemia trait carrier state on cardiovascular risk factors and metabolic profile in patients with newly diagnosed hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(5):328-332.
 127. Chang JS, Lin SM, Huang TC, Chao JC, Chen YC, Pan WH, et al. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome: a population-based study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(1):400-407.
 128. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):215-224.
 129. Adediran A, Uche E, Akinbami A, Dada A, Wakama T, Damulak D, et al. Hemoglobin and Ferritin Concentrations in Subjects with Metabolic Syndrome. *Nutr Metab Insights*. 2015;8:15-19.
 130. van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(3):171-179.
 131. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2009;145(3):376-388.
 132. Hijjiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer*. 2009;115(1):23-35.
 133. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, Bjarnason R. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):81-89.
 134. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356(9234):993-997.
 135. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rouso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*;2005;27(9):499-501.
 136. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, Contet A, Begu-Le Coroller A, Bordignon P, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood*. 2011;117(17):4442-4448.
 137. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, Vercaillon C, Oudin C, Contet A, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study. *Haematologica*. 2016;101:1603-1610.
 138. Surapolchai P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, Pakakasama S, Winaichatsak A, Wisanuwothin N, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: prevalence and risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(5):383-389.
 139. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;107(6):1303-1312.
 140. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, Cavallo L, Grano M, Brunetti G, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine*. 2015;49(6):353-360.
 141. Trimis G, Moschovi M, Papassotiropoulos I, Chrousos G, Tzortzatos-Stathopoulou F. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(5):309-314.
 142. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2002;16(4):225-243.
 143. Gregory JW. Metabolic disorders. *Endocr Dev*. 2009;15:59-76.
 144. Yeshayahy Y, Koltin D, Hamilton J, Nathan PC, Urbach S. Medication-induced diabetes during induction treatment for ALL, an early marker for future metabolic risk? *Pediatr Diabetes*. 2015;16(2):104-108.
 145. Esbenschade AJ, Simmons JH, Koyama T, Lindell RB, Friedman DL. Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1287-1291.
 146. van Waas M, Neggers SJ, Te Winkel ML, Beishuizen A, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Endocrine late sequelae in long-term survivors of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1626-1632.
 147. Nagel G, Stocks T, Späth D, Hjartaker A, Lindkvist B, Hallmans G, et al. Metabolic factors and blood cancers among 578,000 adults in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Ann Hematol*. 2012;91(10):1519-31.
 148. Dalamaga M, Karmaniolas K, Chamberland J, Nikolaidou A, Lekka A, Dionysiou-Asteriou A, et al. Higher fetuin-A, lower adiponectin and free leptin levels mediate effects of excess body weight on insulin resistance and risk for myelodysplastic syndrome. *Metabolism*. 2013;62(12):1830-1839.
 149. Jung HS, Myung SK, Kim BS, Seo HG. Metabolic syndrome in adult cancer survivors: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(2):275-82.
 150. Iurlo A, Orsi E, Cattaneo D, Resi V, Bucelli C, Orofino N, et al. Effects of first- and second-generation tyrosine kinase inhibitor therapy on glucose and lipid metabolism in chronic myeloid leukemia patients: a real clinical problem? *Oncotarget*. 2015;6(32):33944-33951.
 151. Tedesco J, Qualtieri J, Head D, Savani BN, Reddy N. High Prevalence of Obesity in Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Implications for Differentiating Agents in APL and Metabolic Syndrome. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(6):141-145.
 152. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):219-234.
 153. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1888-1895.
 154. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH, et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):295-302.
 155. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):98-104.
 156. Baker KS, Bresters D, Sande, JE. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(1):323-342.
 157. Lowe T, Bhatia S, Somlo G. Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(10):1121-1134.
 158. Demarosi F, Lodi G, Carrasi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol*. 2005;41(9):865-77.

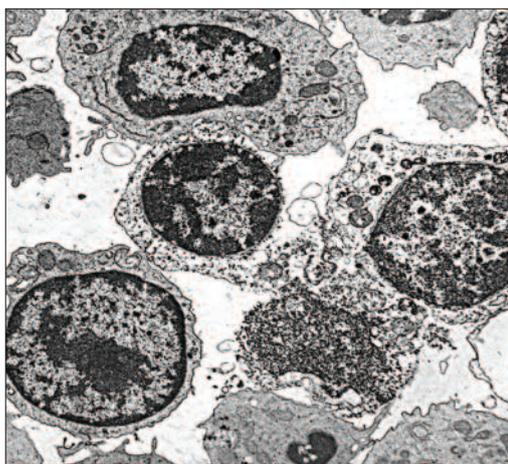
159. Godley LA, and Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 2008;35(4):418-429.
160. Lambertenghi Delilieri G, Annaloro C, Pozzoli E, Oriani A, Della Volpe A, Soligo D, et al. Cytogenetic and myelodysplastic alterations after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res*. 1999;23(3):291-297.
161. Hertenstein B, Hambach L, Bacigalupo A, Schmitz N, McCann S, Slavin S, et al. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation—a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2005;90(7):969-975.
162. Brennan, BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2002;118:58-66.
163. Roziakova L, Mladosievcova B. Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol Res*. 2010;18(11-12):607-615.
164. Bajwa R, Skeens M, Garee A, Miao Y, Soni S, Pietryga D, et al. Metabolic syndrome and endocrine dysfunctions after HSCT in children. *Pediatr Transplant*. 2012;16(8):872-878.
165. Tsai PH, Sahdev I, Herry A, Lipton JM. Fatal cyclophosphamide-induced congestive heart failure in a 10-year-old boy with Shwachman-Diamond syndrome and severe bone marrow failure treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1990; 12(4):472-476.
166. Faraci M, Békássy AN, De Fazio V, Tichelli A, Dini G. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S49-57.
167. Turanlahti MI, Taskinen M, Saarinen-Pihkala U, Jokinen EV. Time-related arterial changes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Res*. 2013;73(6):777-782.
168. Berenson GS, Arbeit ML, Hunter SM, Johnson CC, Nicklas TA. Cardiovascular health promotion for elementary school children. The Heart Smart Program. *Ann NY Acad Sci*, 1991;623:299-313.
169. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-1115.
170. Sánchez NB, Canedo IF, García-Patos PE, de Unamuno Pérez P, Benito AV, Pascual AM. Paraneoplastic vasculitis associated with multiple myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(6):731-735.
171. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):94-98.
172. Shulman, HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease—liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1992. 10(3):197-214.
173. Auner HW, Tinchon C, Brezinschek RI, Eibl M, Sormann S, Maizen C, et al. Monitoring of cardiac function by serum cardiac troponin T levels, ventricular repolarisation indices, and echocardiography after conditioning with fractionated total body irradiation and high-dose cyclophosphamide. *Eur J Haematol*. 2002;69(1):1-6.
174. Mouthon MA, Vereycken-Holler V, Van der Meeren A, Gaugler MH. Irradiation increases the interactions of platelets with the endothelium in vivo: analysis by intravital microscopy. *Radiat Res*. 2003;160(5):593-599.
175. Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Okamoto T, Kakishita E. Effects of total body irradiation on the vascular endothelium. *Clin Transplant*. 2002;16:374-377.
176. Grigg A, Buchanan M, Whitford H. Late-onset pulmonary arterial hypertension in association with graft-versus-host disease after allogeneic stem-cell transplantation. *Am J Hematol*. 2005;80(1):38-42.
177. Sostak P, Padovan CS, Eigenbrod S, Roeber S, Segerer S, Schankin C, et al. Cerebral angitis in four patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(7):1181-1188.
178. Poloni A, Sartini D, Emanuelli M, Trappolini S, Mancini S, Pozzi V, et al. Gene expression profile of cytokines in patients with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced conditioning. *Cytokine*. 2011;53(3):376-383.
179. Nakasone H, Binh PN, Yamazaki R, Tanaka Y, Sakamoto K, Ashizawa M, et al. Association between serum high-molecular-weight adiponectin level and the severity of chronic graft-versus-host disease in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Blood*. 2011;117(12):3469-3472.
180. Tauchmanová L, Matarese G, Carella C, De Rosa G, Serio B, Ricci P, et al. High serum leptin in patients with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2004;78(9):1376-1383.
181. Karthaus M, Gabrysiak T, Brabant G, Prahst A, Link H, Soudah B, et al. Immune thyroiditis after transplantation of allogeneic CD34+ selected peripheral blood cells. *Bone Marrow Transplant*, 1997;20(8):697-699.
182. Ishikawa F, Shigematsu H, Gondo H, Okamura T, Niho Y. Autoreactive antibodies following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 22(7):729-731.
183. Lambertenghi Delilieri GL, Annaloro C, Della Volpe A, Oriani A, Pozzoli E, Soligo D. Multiple autoimmune events after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1997;19(7):745-747.
184. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):198-203.
185. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(12):1109-1117.
186. Majhail NS, Challa TR, Mulrooney DA, Baker KS, Burns LJ. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(9):1100-1107.
187. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, Gimpel N, Yasui Y, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1381-1388.
188. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Contet A, Kanold J, Sirvent N, et al. Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study. *Bone Marrow Transplant*, 2015;50(11):1438-44.
189. Woywodt A, Scheer J, Hambach L, Buchholz S, Ganser A, Haller H, et al. Circulating endothelial cells as a marker of endothelial damage in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103(9):3603-3605.
190. Paris C, Yates L, Lama P, Zepeda AJ, Gutiérrez D, Palma J. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):306-310.
191. Bizzarri C, Pinto RM, Ciccone S, Brescia LP, Locatelli F, Cappa M. Early and progressive insulin resistance in young, non-obese cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 2015;62(9):1650-1655.
192. Chatterjee R, Palla K, McGarrigle HH, Mackinnon S, Kortaridis PD. Syndrome 'X' in adult female recipients of bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:209-210.
193. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(1):49-54.
194. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(9):797-804.
195. Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2008;142(1):11-26.
196. Li C, Liu P, Liu L, Zhang X, Yang P, Sheng H, et al. Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. *Med Oncol*. 2015;32:422.
197. Airaghi L, Usardi P, Forti S, Orsatti A, Baldini M, Annaloro C, et al. A comparison between metabolic syndrome post-hematopoietic stem cell transplantation and spontaneously occurring metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(1):e6-11.
198. McMillen KK, Schmidt EM, Storer BE, Bar M. Metabolic syndrome appears early after hematopoietic cell transplantation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(7):367-371.
199. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation: Screening and Preventive Practice Recommendations from the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22:1493-503.



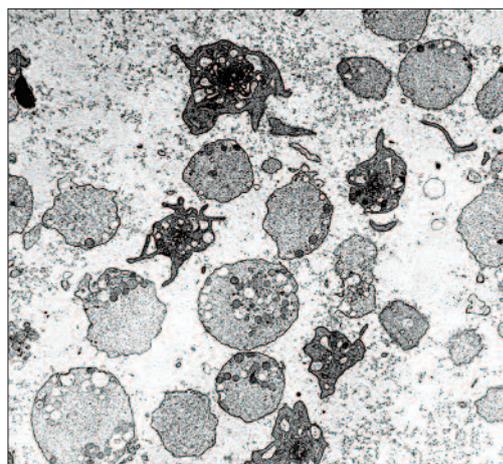
*Particella di zymosan fagocitata da un monocita
al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*



*Fasi di digestione eritrocitaria in un macrofago
al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*



*Lisi linfocitaria da siero antilinfocitario
al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*



*Lisi piastrinica da siero antilinfocitario
al ME a trasmissione (Archivio di G. Lambertenghi Delilieri).*

Parole Chiave

Sindrome metabolica, immunosoppressori, chemioterapia, trapianto di midollo, leucemia acuta

Indirizzi per la corrispondenza

Claudio Annaloro
Fondazione Matarelli
Largo della Crocetta, 2
20122 MILANO
E-mail: info@fondaz-matarelli.it

La rivista è consultabile anche sui siti web:

Fondazione Matarelli

www.fondazionematarelli.it

Società Italiana di Ematologia (SIE)

www.siematologia.it

Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES)

www.siesonline.it

Fondazione Beat Leukemia Dr Alessandro Cevenini

www.beat-leukemia.com

Nel prossimo numero: Anno 4 - Numero 2 - 2017

Lesioni genetiche ed evoluzione clonale

Aspetti biologici e metodologici

Sindromi mieloproliferative

Leucemia linfatica cronica

Sindromi mielodisplastiche

Mieloma multiplo

Leucemia mieloide acuta

Con il supporto non condizionato di

