

CASO CLINICO

MG. C. ANNI 68

Patologie croniche preesistenti:

Nessuna.

Nessuna terapia domiciliare

Allergie:

Non riferite

Anamnesi patologica prossima:

- In data 30/01 la paziente si recava presso il PS dell'Istituto Clinico Sant'Ambrogio per la persistenza di iperpiressia fino a 39,5°C e presente da 7 giorni con astenia profusa.
- Hb 4.1 g/dl in assenza di ematemesi, melena o proctorragia.
 - Veniva quindi ricoverata e durante la degenza trasfusa con 5 UI di GRC.
- TC torace e addome:
 - epato-splenomegalia di rilevante entità (asse cranio-caudale del fegato 258 mm, milza 217 mm),
 - formazione cistica 32 mm del VI segmento epatico,
 - versamento pleurico e atelettasia, aree di consolidamento alveolo-interstiziale e bronchiectasie bibasali
- valutazione cardiologica per episodio di TPSV (cardioversione con adenosina):
 - ecocardiogramma (FE 30-35%, apparato valvolare indenne e assenza di versamento)
 - → Ramipril e bisoprololo.

In un quadro di instabilità, veniva trasferita per competenza presso il nostro Policlinico.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Perdita

- Infezione:
 - Batteri, parassiti, virus, funghi

- Congestione venosa epatica (fegato da stasi)

- Disordini immunologici

- Disordini e tumori del sistema emolinfopoietico

Perdita:

- Persistenza di anemia nonostante le ripetute trasfusioni:
 - EGDS repertante due ulcere transpiloriche Forrest III, non varici, quadro che escludeva sanguinamento attivo,

Infezioni:

Esami colturali:

- emocolture: negative
- Urinocolture: negative
- antigeni urinari Pneumococco e Legionella: negativi

Infezioni:

Batteri/parassiti:

➤ Widal-Wright:

- Febbre, diarrea, crampi,
- Brucella: Febbre ondulante, sudorazione profusa, profonda astenia, artromialgie, cefalea, brividi, **neg.**

➤ Leishmania:

- Febbre, epatosplenomegalia, perdita di peso, anemia, leucopenia, trombocitopenia
- **neg.**

Infezioni:

Epatite virale:

- Febbricola, ittero, astenia, dolore addominale, anoressia, nausea/vomito, diarrea

- HAV IgG positivo/ IgM negativo

- HBV negativo

- HCV negativo

Infezioni:

Malaria:

- Febbre, epatosplenomegalia, cefalea, nausea/vomito, dolori sistemici,
- Striscio, goccia spessa, antigenemia:
- neg.

Infezioni:

Virus:

➤ HIV:

- Febbre, epatosplenomegalia, linfoedenopatia, rash cutaneo
- neg.

➤ Parvovirus:

- Febbre, pancitopena, rash cutaneo
- neg.

➤ EBV:

- Febbre, epatosplenomegalia, linfadenopatia, eruzione maculopapulare
- IgG positivo/ IgM negativo

➤ CMV:

- Febbre, astenia, dolori muscolari, linfadenopatia, immunodepressione
- IgG positivo/ IgM negativo

Congestione venosa epatica:

- TC addome con MdC che ha escluso ostruzioni del circolo portale ed evidenziato formazione di 32 mm in S7 pericavale del VII segmento epatico meritevole di controllo con RMN con MdC. Minima evidenza degli spazi periportali e delle vie biliari intraepatiche (colangite?). Minuto angiomiolipoma rene sinistro. Ascite nel Douglas e minimo versamento periepatico.

Disordini immunologici:

- ANA positivi 1:320 omogeneo, ASMA positivi 1:80, anti-DNA nativo, AMA ed ENA negativi, pANCA e cANCA neg.

- Anti-beta2-glicoproteina IgM ed IgG negativi, Anti-cardiolipina IgM ed IgG negativi, LAC negativo.

- Complemento ridotto:
 - in quadro di severa riduzione della sintesi epatica

- Elettroforesi:
 - presenza di una banda monoclonale IgM kappa. Ricerca mutazione JAK2: neg.

Disordini e tumori del sistema emolinfopoietico

BOM per aspirato midollare + citofluorimetria:

- "Negativa la ricerca di amiloide con colorazione istochimica Rosso Congo. Negativa la ricerca di microrganismi con colorazione speciale Grocott. [...] Midollo osseo con dispoiesi trilineare sede di un minimo infiltrato linfoide B-cellulare (5% circa)".

Decorso clinico:

Il decorso clinico è stato caratterizzato da:

- Iperpiressia con picchi febbrili oltre i 39°C, complicati da concomitanti episodi di tachicardia che hanno necessitato di cardioversione elettrica e farmacologica con Cordarone,
- antibiotico-terapia empirica con Tazocin e Fluconazolo senza beneficio sull'andamento della temperatura, e potenziata successivamente dall'introduzione di Levofloxacina e Vancomicina. In data 07/02 veniva sospeso fluconazolo e in data 13/02 sospesi vancomicina e levofloxacina, mantenuto Tazocin
- Durante il ricovero ha necessitato di ventilazione con NIV e quindi di casco C-PAP per tachipnea con peggioramento degli scambi in quadro di versamento pleurico ed imbibizione interstiziale.
- Sottoposta a terapia steroidea con Metilprednisolone 1.2 mg/kg progressivamente ridotto e sospeso in data 13/02, successivo ricomparsa di picco febbrile il 14/02, per cui su indicazione dei colleghi Internisti si riprende urbason 10 mg x 2/die.
- Politrasmusa durante il ricovero con 13 UI di GRC e 3 pool piastrinici.

Presidi terapeutici adottati durante la degenza:

- Farmaci antiaritmici
- Catetere arterioso
- Ventilazione non invasiva
- Cardioversione elettrica
- Nutrizione enterale
- Catetere venoso centrale

ripete ecocardiogramma:

- ipocinesia diffusa prevalente a livello settale con moderata riduzione della FE 40%
- ventricolo sin di normali dimensioni
- IM di grado lieve-moderato, IAo di grado lieve
- assenza di immagini da riferire a endocardite
- Ventricolo destro di normali dimensioni e cinesi (TAPSE 17 mm)
- Segni diretti e indiretti di ipertensione del piccolo circolo
- Pericardio indenne.

Ripete TAC/TB:

Torace:

- Versamento pleurico bilaterale, alterazioni a vetro smerigliato associate ad alterazioni del tipo albero in fiore, addensamenti con broncogramma aereo nel contesto e a vetro smerigliato periferica bilateralmente, di possibile natura flogistica.

Nel mediastino anteriore tra vena anonima sinistra, VCS e arco aortico tessuto solido a morfologia irregolare con diametro assiale massimo di circa 40 mm, di possibile significato linfadenopatico. In loggia timica formazione di aspetto cistico a densità sovrafluida con spessore massimo di circa 20 mm, di dubbia natura, possibile cisti timica, meritevole di ulteriori accertamenti.

Addome:

Invariato il quadro addominale.

In data 14/02/19:

- nuova anemizzazione a Hb 5.1 g/dl e riscontro a monitor di onde T invertite alla traccia elettrocardiografica, eseguito ECG di controllo con riscontro di T invertite nelle derivazioni precordiali.

- Ecocardiogramma:
 - “non difetti della cinesi cardiaca de novo, VSn normodimensionato con FE migliorata intorno a 40-45%, VDx normodimensionato, IT lieve con PAPs 40-45 mmHg, non valvulopatia, non versamento.”

 - Si corregge la discrepanza richiesta-disponibilità con trasfusione di una ulteriore unità di GRC ed un pool PLT, per migliorare l'ossigenazione, la volemia con la somministrazione di liquidi nobili e l'eventuale riduzione della tachicardia compensatoria.

 - Si consiglia di ripetere rivalutazione cardiologica ed eventuale ecocardiogramma a stabilizzazione del quadro ematologico.

Condizioni cliniche alla dimissione:

- Paziente vigile e collaborante, fortemente astenica.
- Assenza di picchi febbrili durante i giorni di terapia steroidea, ripresi però alla sospensione e l'ultimo nella notte scorsa a 39,6° C. Assenza di risentimenti emodinamici di tipo aritmico durante i rialzi termici dall'8/02.
- Obiettività toracica caratterizzata da MV ridotto alle basi, non rumori patologici; scambi discreti con O₂tp con FiO₂ al 40%. Tachipnoica ma non dispnoica. All'eco torace linee B in regioni medio-basali, atelettasiche le basi e versamento bibasale di circa 2 cm.
- Emodinamica stabile, tachicardica ma ritmo sinusale, PA 115/55; non acidosi. Diuresi attiva e blandamente stimolata. NET in corso a compensare il non sufficiente apporto calorico autonomo.
- Pancitopenica.
- In netta riduzione gli edemi periferici (incremento ponderale massimo di 9 kg dall'ingresso, ad oggi, dopo negativizzazione dei bilanci +3 kg).
- Attualmente in corso emocolture eseguite l'08/02, referti preliminari negativi.

➤ Splenectomia:

- Pressochè immediato sfebbramento, ripresa degli indici bioumorali, emocromo in netto miglioramento
- Istologia:
 - Linfoma diffuso a grandi cellule B con massimo interessamento della polpa rossa

➤ Piano terapeutico:

- CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone)+ Rituximab

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

- E' il tipo più diffuso di linfoma N-H, tra i più aggressivi

- Può manifestarsi primitivamente nei linfonodi o in sedi extra
 - > 50% extra (+ gastroenterico o midollo osseo)
 - Valutazione iniziale:
 - ❖ Emocromo,
 - ❖ Funzionalità epatica,
 - ❖ Uricemia,
 - ❖ Calcemia,
 - ❖ ELF,
 - ❖ Beta-2 microglobulina,
 - ❖ Rx torace,
 - ❖ TC-TB
 - ❖ BOM,
 - ❖ Scintigrafia-PET

TERAPIA

➤ CHOP+RITUXIMAB

- Altri protocolli contenenti un' antraciclina
- I pz in stadio I e II:
 - ❖ 3-4 cicli con o senza radioterapia (indicazione non chiara)

- I pz in stadio III e IV :
 - ❖ 6-8 cicli

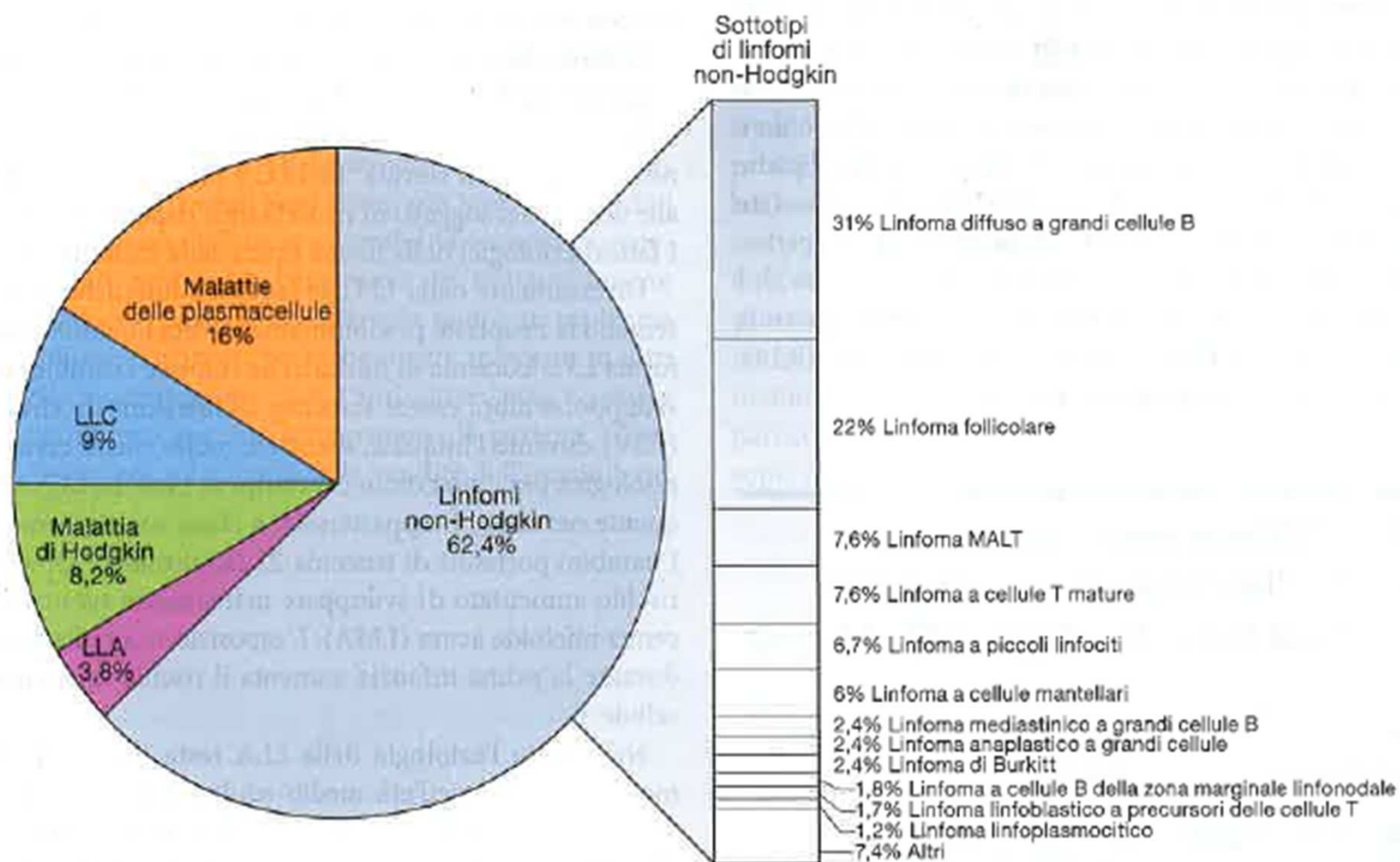


TABELLA 134-3 Classificazione dell'OMS delle neoplasie linfatiche

Cellule B	Cellule T	Malattia di Hodgkin
Neoplasie dei precursori delle cellule B Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori delle cellule B (leucemia linfoblastica acuta dei precursori B)	Neoplasie dei precursori delle cellule T Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori delle cellule T (leucemia linfoblastica acuta dei precursori T)	Malattia di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare
Neoplasie delle cellule B mature (periferiche) Leucemia linfocitica cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti Leucemia prolinfocitica a cellule B Linfoma linfoplasmocitico Linfoma splenico a cellule B della zona marginale (\pm linfociti villosi) Leucemia a cellule capellute Mieloma plasmocitario/plasmocitoma Linfoma extranodale a cellule B della zona marginale di tipo MALT Linfoma mantellare Linfoma follicolare Linfoma nodale a cellule B della zona marginale (\pm cellule B monocitoidi) Linfoma diffuso a grandi cellule B Linfoma di Burkitt/leucemia a cellule di Burkitt Linfoma primario del mediastino a grandi cellule B Linfoma plasmablastico Linfoma primitivamente effusivo Linfoma a grandi cellule B con manifestazione di malattia di Castleman multicentrica HHV-8+ Linfoma a grandi cellule B intravascolare Linfoma a grandi cellule B ALK+	Neoplasie a cellule T mature (periferiche) Leucemia prolinfocitica a cellule T Leucemia linfocitica granulosa a cellule T Leucemia a cellule NK aggressiva Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto (HTLV-I+) Linfoma extranodale a cellule NK/T, tipo nasale Linfoma intestinale a cellule T Linfoma epatosplenico a cellule T $\gamma\delta$ Linfoma a cellule T sottocutaneo simil-panniculite Micosi fungoide/sindrome di Sézary Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo primitivamente cutaneo Linfoma a cellule T periferiche, non altrimenti specificato (NAS) Linfoma angioimmunoblastico a cellule T Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo primitivamente sistemico Linfoma primario cutaneo a cellule T $\gamma\delta$	Malattia di Hodgkin classica Malattia di Hodgkin Sclerosi nodulare Malattia di Hodgkin classica a predominanza linfocitaria Malattia di Hodgkin a cellularità mista Malattia di Hodgkin a deplezione linfocitaria

Nota: in grassetto sono riportate le neoplasie che si riscontrano in almeno l'1% dei pazienti.

Abbreviazioni: HTLV, virus umano linfotropo per le cellule T; MALT, tessuto linfatico associato alle mucose; NK, natural killer; OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità.

Fonte: modificata da S.H. Swerdlow et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. World Health Organization, 2008.

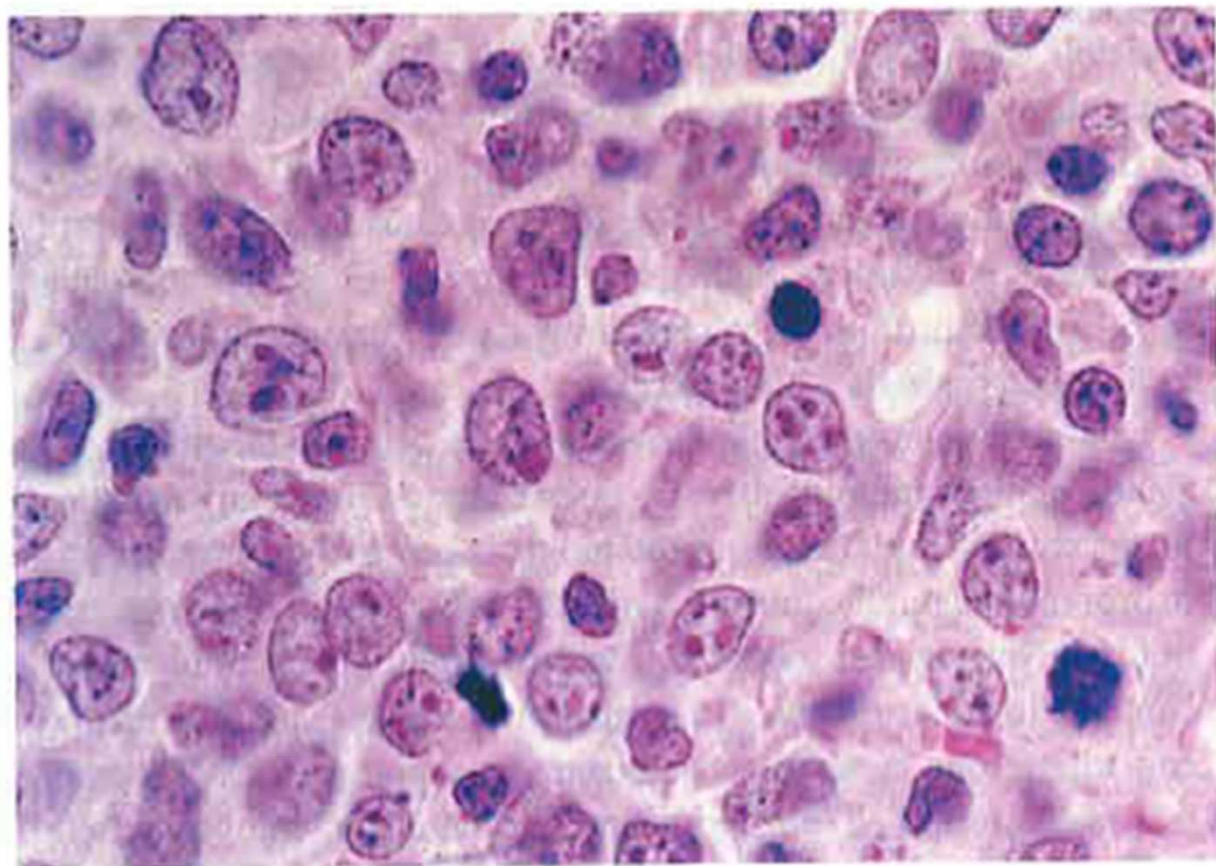


Figura 134-8 Linfoma diffuso a grandi cellule B. Le cellule tumorali sono eterogenee, ma predominano le grandi cellule con cromatina vescicolare e nucleoli ben evidenti.

TABELLA 134-9 Indice prognostico internazionale (*International Prognostic Index, IPI*) per il linfoma non-Hodgkin

Cinque fattori di rischio clinico

- Età ≥ 60 anni
 - Elevati livelli di lattico deidrogenasi
 - Performance status ≥ 2 (ECOG) o ≤ 70 (Karnofsky)
 - Stadio di Ann Arbor III o IV
 - Coinvolgimento di più sedi extralinfonodali
- Per ciascun fattore di rischio presentato dal paziente viene assegnato un punto
I pazienti vengono suddivisi in gruppi diversi sulla base del tipo di linfoma

Per il linfoma diffuso a grandi cellule B:

0-1 fattori = rischio basso	35% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 73%
2 fattori = rischio basso-intermedio	27% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 51%
3 fattori = rischio intermedio-alto	22% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 43%
4-5 fattori = rischio alto	16% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 26%

Per il linfoma diffuso a grandi cellule B trattato con R-CHOP:

0-1 fattori = eccellente	10% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 94%
2-3 fattori = buono	45% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 79%
4-5 fattori = sfavorevole	45% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 55%

Abbreviazioni: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; R-CHOP, rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone.

TABELLA 134-4 Agenti infettivi associati allo sviluppo di neoplasie linfatiche

Agente infettivo	Neoplasia linfatica
<p>EBV di Epstein-Barr</p>	<p>Linfoma di Burkitt Linfoma post-trapianto d'organo Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del SNC Malattia di Hodgkin Linfoma extranodale a cellule NK/T, tipo nasale</p>
<p>HTLV-1</p>	<p>Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto</p>
<p>EBV</p>	<p>Linfoma diffuso a grandi cellule B Linfoma di Burkitt</p>
<p>EBV dell'epatite C</p>	<p>Linfoma linfoplasmocitico</p>
<p>Helicobacter pylori</p>	<p>Linfoma gastrico MALT</p>
<p>Herpesvirus umano 8 (HHV8)</p>	<p>Linfoma primitivamente effusivo Malattia di Castleman multicentrica</p>

Abbreviazioni: HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HTLV, virus umano linfotropico per le cellule T; MALT, tessuto linfatico associato alle mucose; NK, natural killer; SNC, sistema nervoso centrale.

TABELLA 134-5 Malattie o esposizioni associate a un aumentato rischio di sviluppare un linfoma

Condizioni di immunodeficienza congenita

Sindrome di Klinefelter
Sindrome di Chédiak-Higashi
Sindrome atassia-teleangectasia
Sindrome di Wiscott-Aldrich
Immunodeficienza comune variabile

Condizioni di immunodeficienza acquisita

Immunosoppressione iatrogena
Infezione da HIV 1
Ipogammaglobulinemia acquisita

Malattie autoimmuni

Sindrome di Sjögren
Sprue celiaca
Artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico

Esposizione ad agenti chimici o a farmaci

Fenitoina
Diossina, fenossi-erbicidi
Radiazioni
Precedente radio- o chemioterapia
