

volume 13

ISSUE 2

2025 giugno



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

Editor in Chief
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Che cosa deve sapere l'internista delle malattie ematologiche?

Guest Editors: Luca Zanlari, Francesco Dentali

EDITOR-IN-CHIEF

Michele Meschi, UOC Medicina Interna a Indirizzo Diabetologico, Azienda USL Modena, Italy

PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

EDITOR-IN-CHIEF

**ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E
ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI**

Michele Meschi, *Modena, Italy*

ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*
Francesco Dentali, *Varese, Italy*
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*
Luigi Gennari, *Siena, Italy*
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*
Luca Miele, *Roma, Italy*
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*
Ombretta Para, *Firenze, Italy*
Paola Piccolo, *Roma, Italy*
Fulvio Pomero, *Verduno (CN), Italy*
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*
Roberta Buso, *Treviso, Italy*
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*
Alberto Maino, *Trento, Italy*
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*
Roberto Nersita, *IS, Italy*
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Francesco Dentali

PRESIDENTE ELETTO

Andrea Montagnani

PAST PRESIDENT

Dario Manfellotto

SEGRETARIO

Flavio Tangianu

STAFF DI SEGRETERIA

Maria Gabriella Coppola
Nicola Mumoli
Ombretta Para

TESORIERE

Roberto Riscato

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Davide Carrara

RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI

Franco Mastroianni
Salvatore Lenti (*Vice*)

RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO

Tiziana Marcella Attardo

EDITOR-IN-CHIEF

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

COMITATO EDITORIALE

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo
Roberto Nardi

RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI

Michele Meschi
Pierpaolo Di Micco
Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)
Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Matteo Giorgi Pierfranceschi
Claudia Tieri
Giuseppe Oteri

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti

DATA PROTECTION OFFICER (DPO)

Domenico Panuccio

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana
Salvatore Di Rosa
Ido Iori
Antonino Mazzone
Carlo Nozzoli
Mauro Campanini
Andrea Fontanella
Dario Manfellotto

PRESIDENTE FONDAZIONE

Dario Manfellotto

COORDINATORE

Filippo Pieralli

SEGRETARIO

David Terracina

COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Stefano Alvergnà

DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider
ECM*)

DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

DELEGATI EFIM

(European Federation of Internal Medicine)

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesei

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

CHE COSA DEVE SAPERE L'INTERNISTA DELLE MALATTIE EMATOLOGICHE?

Guest Editors: Luca Zanlari, Francesco Dentali

RASSEGNE

Le sindromi mielodisplastiche	1
L. Zanlari, G. Ielo, C. Fazio	
Le microangiopatie trombotiche	6
M. Brambilla, F. Dentali, S. Grazioli	
Le gammopatie monoclonali	13
A. Lazzaro	
I linfomi: inquadramento diagnostico, stadiazione, e principi di terapia . . .	17
E. Cencini	

Le sindromi mielodisplastiche

Luca Zanlari, Giuseppe Ielo, Chiara Fazio

UO Medicina Val d'Arda, Ospedale di Fiorenzuola, AUSL Piacenza, Italia

Introduzione

Le sindromi mielodisplastiche (MDS - *myelodysplastic syndrome*) sono un gruppo eterogeneo di disturbi clonali, caratterizzati da un'emopoiesi inefficace che porta a citopenie nel sangue periferico ed a un aumentato rischio di trasformazione in leucemia acuta mieloide.^{1,2} Le caratteristiche cliniche delle MDS sono determinate dalle conseguenze delle citopenie, tra cui anemia, leucopenia e trombocitopenia. La progressione verso la leucemia mieloide acuta si verifica in un terzo dei pazienti.³ La precedente classificazione delle MDS si basava prevalentemente sulle caratteristiche citomorfologiche delle cellule neoplastiche sia nel midollo osseo che nel sangue periferico.⁴ Nel 2022, tuttavia, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato una nuova ed aggiornata classificazione dei tumori ematologici, che considera anche le nuove alterazioni molecolari (Tabella 1).⁵ L'evoluzione della malattia e la prognosi variano a seconda delle mutazioni somatiche e delle anomalie cromosomiche (o "cariotipiche"), nonché del grado di citopenie e della quota di blasti nel midollo osseo; inoltre, vengono presi in considerazione l'età del paziente e la presenza di comorbidità.⁶

Epidemiologia

Le MDS colpiscono prevalentemente gli adulti sopra i 60 anni, con un'incidenza di circa 5 casi per 100.000 persone all'anno. Tuttavia, tra gli over 70, aumenta fino a raggiungere

circa 40 casi ogni 100.000 abitanti.^{2,3} A livello globale, le MDS rappresentano circa il 30% delle neoplasie ematologiche diagnosticate annualmente. L'incidenza varia anche in base a fattori geografici e ambientali. Studi epidemiologici suggeriscono che anche i fattori genetici possono influenzare la predisposizione alla malattia, sebbene le MDS rappresentino nella maggior parte dei casi una patologia acquisita. Dal punto di vista del genere, gli uomini risultano lievemente più colpiti rispetto alle donne, con un rapporto di circa 1,5:1, sebbene le ragioni di questa differenza non siano chiare.

Cause e fattori di rischio

Le MDS sono causate da anomalie genetiche delle cellule staminali ematopoietiche, che portano ad emopoiesi inefficace. Tuttavia, diversi fattori possono contribuire all'insorgenza della malattia.

Età avanzata

L'età avanzata è il principale fattore di rischio, con la maggior parte dei casi diagnosticati in persone di età superiore ai 60 anni. Con l'invecchiamento, il midollo osseo subisce cambiamenti che possono favorire l'accumulo di mutazioni genetiche.

Esposizione a sostanze tossiche

Sostanze come il benzene, i pesticidi, il fumo di sigaretta e alcuni solventi industriali sono stati collegati a un aumento del rischio di sviluppare MDS.^{3,4} Il benzene, in particolare, è noto per la sua capacità di danneggiare il DNA delle cellule staminali ematopoietiche.

Precedenti trattamenti chemioterapici o radioterapici

I pazienti sottoposti a radioterapia o a chemioterapia, in particolare con farmaci alchilanti, analoghi delle purine o inibitori della topoisomerasi, hanno un rischio aumentato di sviluppare MDS secondarie.¹⁻⁴

Predisposizione genetica

Sebbene le MDS non siano considerate strettamente ereditarie, alcune mutazioni genetiche possono aumentare la suscettibilità alla malattia. Casi familiari sono stati segnalati, e alcune sindromi genetiche come la sindrome di Li-Fraumeni e l'anemia di Fanconi sono associate a un rischio più elevato.

Corrispondente: Luca Zanlari, UO Medicina Val d'Arda, Ospedale di Fiorenzuola, AUSL Piacenza, via Roma 33, Fiorenzuola d'Arda (PC), Italia.
E-mail: l.zanlari@ausl.pc.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(2):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Presentazione clinica

Si pensa ad una diagnosi di MDS in pazienti anziani con citopenie che possono o meno essere sintomatiche, specie quando sono state escluse altre cause comuni.¹⁻³ I sintomi sono generalmente aspecifici e legati alle citopenie presenti. L’anemia può causare affaticabilità, astenia o dispnea da sforzo. Emorragie muco-cutanee, ematomi o petecchie possono verificarsi in caso di piastrinopenia. Complicanze infettive possono essere correlate a difetti quali-quantitativi dei neutrofili.

Diagnosi

La diagnosi si basa sul riscontro di citopenie periferiche all’emocromo (leucopenia/anemia/piastrinopenia), sull’analisi morfologica del sangue periferico e del midollo osseo, sull’analisi citogenetica del midollo osseo e sui criteri clinici.

La diagnosi differenziale con altre patologie che causano citopenia è essenziale. È necessario escludere: carenze nutrizionali (tra cui carenza di vitamina B12, folati e ferro), emolisi, malattie autoimmuni, epatopatie, ipersplenismo, insufficienza renale, ipotiroidismo, infezioni croniche virali (ad esempio, HIV, parvovirus, herpes virus) e alcuni farmaci (radio o chemioterapia, terapie prolungate con metotrexate o altri agenti citotossici/immunosoppressori, neurolettici, antiepilettici). Altre emopatie da considerare includono l’anemia aplastica, l’emoglobinuria parossistica notturna, infiltrazioni midollari come leucemie acute, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo e mielofiosi da patologie oncologiche solide.

Gli esami iniziali, quando si sospetta una MDS, includono: emocromo ed esami ematici, agoaspirato e biopsia del midollo osseo, test citogenetici e molecolari (*next generation sequencing*). La valutazione del rischio si basa su vari score, fra cui il *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R) (Tabella 2).⁷

L’emocromo è fondamentale per la diagnosi. L’anemia è presente nel 90% dei casi, ed è solitamente macrocitica ed iporigenerativa. Neutropenia e piastrinopenia sono presenti in circa un terzo dei pazienti. L’analisi morfologica dello striscio periferico è utile per evidenziare i segni di displasia e la percentuale di blasti. Le principali anomalie morfologiche sono: emazie con presenza di aniso-poichilocitosi e megalociti, piastrine di volume aumentato, neutrofili ipogranulati ed ipolobati (anomalia di Pelger-Huet). Altri esami utili sono: dosaggio dell’eritropoietina (EPO) (quando è ridotto <500 predice la risposta all’EPO stessa, nelle forme a basso rischio), reticolociti, assetto marziale (sideremia, saturazione transferina e ferritina), dosaggio di B12 e folati, funzione renale, TSH, foresi, indici di flogosi; se clinicamente sospettato sierologia per HIV, parvovirus, HBV ed HCV.

La diagnosi di MDS richiede il riscontro di displasia nel sangue periferico ma soprattutto a livello midollare.^{1,2,4} L’agoaspirato e la biopsia del midollo osseo hanno una valenza sia diagnostica che prognostica. L’agoaspirato permette di valutare la morfologia cellulare e la percentuale di blasti, mentre la biopsia può aggiungere a questi parametri l’analisi della cellularità, della fibrosi midollare, oltre ad escludere altre patologie causa di citopenia (per esempio, metastasi).

Cellularità

La displasia superiore al 10% delle cellule in almeno una linea mieloide è una caratteristica distintiva. Di solito le MDS presentano un quadro ipercellulare, mentre il midollo ipocellulare è meno frequente (~10%) ed è indicato come MDS ipoplastica.

Anomalie dell’eritropoiesi

Le principali caratteristiche sono i precursori megaloblastoidi, poiché i nuclei maturano più lentamente rispetto al citoplasma (quadro simile alla carenza di vitamina B12, ma in un contesto clonale). Altre anomalie sono multinuclearità,

Tabella 1. Classificazione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità dei tumori ematologici (2022), modificata da Khoury et al. (2022).

	Blasti	Citogenetica	Mutazioni
MDS con anomalie genetiche definite			
MDS con blasti ridotti ed isolata delezione del 5q	<5% MO e <2% SP	Delezione del 5q isolata, o con un’altra anomalia tranne che la monosomia del 7 o delezione del 7q	
MDS-RS con blasti ridotti e mutazione <i>SF3B1</i> (associata a sideroblasti ad anello)		Assenza di delezione del 5q, monosomia del 7 o cariotipo complesso	<i>SF3B1</i>
MDS con inattivazione biallelica di <i>TP53</i>	<20% MO e SP	Solitamente cariotipo complesso	Due o più mutazioni di <i>TP53</i>
MDS definita morfologicamente			
MDS con blasti ridotti	<5% MO e <2% SP		
MDS ipoplasica			
MDS con EB			
MDS EB1	5-9% MO o 2-4% SP		
MDS EB2	10-19% MO o 5-19% SP o corpi di Auer		
MDS con fibrosi	5-19% MO; 2-19% SP		

MDS, sindromi mielodisplastiche; MO, midollo osseo; SP, sangue periferico; EB, eccesso di blasti; RS, ring sideroblasts.

gemmazione nucleare, carioressi (frammentazione del nucleo) e ponti nucleari (collegamenti tra nuclei). I sideroblasti ad anello sono eritroblasti con mitocondri ricchi di ferro disposti ad anello intorno al nucleo e se $\geq 15\%$ caratterizzano la MDS con sideroblasti ad anello, associate alla mutazione *SF3B1*.

Anomalie della granulocitopoiesi e megacariocitopoiesi

Le principali anomalie sono l'aumento della quota blastica, i neutrofili iposegmentati ed ipolobati, l'aumento dei precursori immaturi. I mieloblasti sono cellule immature con elevato rapporto nucleo/citoplasma, cromatina fine e nucleoli evidenti. Le principali anomalie dei megacariociti sono i precursori di ridotte dimensioni, con nucleo ipolobato (micromegacariociti).

La citometria a flusso è uno strumento diagnostico fondamentale, permette di studiare l'immunofenotipo delle cellule midollari, non sostituisce ma integra le informazioni che provengono dalla morfologia, in particolare escludendo alcune patologie come la sindrome LGL (linfociti grandi e granulati) o l'emoglobinuria parossistica notturna. I test genetici e molecolari hanno un ruolo nel definire la prognosi, e sono integrati negli score prognostici. L'analisi del cariotipo standard spesso è integrata con la FISH, per evidenziare le principali anomalie cromosomiche (Tabella 2), mentre l'analisi molecolare può evidenziare alterazioni geniche, come la presenza di mutazioni di *TP53* e *SF3B1*.

Trattamento

La scelta tra le opzioni di trattamento nei pazienti con MDS deve essere individualizzata e deve tenere conto dell'età del paziente, del *performance status*, della presenza di comorbidità e delle preferenze personali.^{1,4} È fondamentale considerare se i pazienti presentano una MDS a basso rischio o ad

alto rischio, in base agli scores prognostici come IPSS-R (Tabella 2).⁷ Le opzioni di trattamento includono (Tabelle 3 e 4):⁸ i) supporto trasfusionale e terapia ferro-chelante; ii) fattori di crescita emopoietici; iii) trattamenti "*disease modifying*" (che modificano la storia naturale di malattia, allungando la sopravvivenza e ritardando la comparsa di leucemia acuta) come lenalidomide, agenti ipometilanti, terapie immunosoppressive, chemioterapia ad alte dosi, luspatercept; iv) trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT).

Le trasfusioni di sangue sono parte integrante della gestione di supporto dell'anemia sintomatica nei pazienti con MDS.¹⁻⁴ Il 70% dei pazienti presenta anemia sintomatica e l'80% richiede trasfusioni di globuli rossi come terapia di supporto.⁹ La soglia trasfusionale generalmente accettata dalle linee guida è un livello di emoglobina < 8 g/dL, a meno che il paziente non sia sintomatico nonostante un'emoglobina più alta. È necessario trasfondere la quantità minima di unità ed evitare trasfusioni di globuli rossi per soglie di emoglobina arbitrarie, specie in assenza di sintomi, onde evitare il sovraccarico di fluidi e di ferro.

La terapia ferrochelante migliora la sopravvivenza nei pazienti con MDS sottoposti a trasfusioni o candidati al trapianto di cellule staminali. Può favorire il miglioramento dei parametri ematologici, ma i benefici devono essere valutati in base all'aspettativa di vita, risultando meno vantaggiosa se questa è inferiore a un anno. Il monitoraggio dei livelli di ferro avviene alla diagnosi e ogni 3 mesi tramite ferritina sierica e saturazione della transferrina. La terapia è indicata in caso di ferritina sierica > 1000 ng/mL o trasfusioni frequenti (almeno due unità mensili per oltre un anno). I pazienti con maggiore beneficio sono quelli con malattia a rischio basso-intermedio e aspettativa di vita superiore a un anno. Il trattamento continua finché il sovraccarico di ferro è clinicamente rilevante e il paziente riceve trasfusioni.¹⁰

Gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (*ESA*) sono comunemente usati nei pazienti con MDS a basso rischio per aumentare l'emoglobina e attenuare i sintomi dell'anemia.^{1,2}

Tabella 2. Revised International Prognostic Scoring System.

IPSS-R							
Variabili prognostiche	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Citogenetica	Molto buona		Buona		Intermedia	Scarsa	Molto scarsa
Blasti midollari	≤2		3-4%		5-10%	≥10%	
Emoglobina	≥10		8-10	<8			
Piastrine	≥100	50-100	<50				
Neutrofili	>0.8	<0.8					

IPSS-R - Categorie di rischio citogenetico:

Sottogruppi prognostici in funzione della citogenetica:

Molto buona: -Y, del(11q)

Buona: normale, del(5q), del(12p), del(20q), doppia anomalia con incluso del(5q)

Intermedia: del(7q), +8, +19, i(17q), qualsiasi altro clone singolo o doppio

Scarsa: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), doppia anomalia con incluso -7/del(7q), complesso: 3 anomalie

Molto scarsa: complesso: > 3 anomalie

IPSS-R - Categorie di rischio prognostico:

Molto basso ($< 1,5$ punti): sopravvivenza mediana di 8,8 anni

Basso (1,5-3 punti): sopravvivenza mediana di 5,3 anni

Intermedio (3-4,5 punti): sopravvivenza mediana di 3 anni

Alto (4,5-6 punti): sopravvivenza mediana di 1,6 anni

Molto alto (> 6 punti): sopravvivenza mediana di 0,8 anni

IPSS-R, Revised International Prognostic Scoring System.

Le indicazioni sono: anemia sintomatica senza delezione del cromosoma 5q ed EPO sierica ≤ 500 mU/mL. Gli ESA includono darbepoetina ed EPO, che si usa a dosi medie di 30-60.000 U/settimana, con o senza il fattore di crescita granulocitario.^{1,2}

Luspatercept è un farmaco antiapoptotico, indicato nei pazienti affetti da MDS con sideroblasti ad anello (associata alla mutazione *SF3B1*), a rischio basso-intermedio e trasfusione dipendenti; si somministra sc alla dose di 1 mg/kg ogni 3 settimane.¹¹

Lenalidomide, analogo della talidomide, è un agente immunomodulante che inibisce la proliferazione e induce l'apoptosi di alcune cellule ematopoietiche. È efficace in pazienti con MDS a basso rischio con delezione del cromosoma 5q; si somministra per os, in cicli di 21 giorni ogni 28, partendo dalla dose di 10 mg/di.

La terapia immunosoppressiva con globulina antitumorale con o senza ciclosporina è utilizzata in pazienti al di sotto dei 60 anni con MDS a basso rischio, citogenetica normale e midollo osseo ipoplasico.⁸

Tabella 3. Raccomandazioni di trattamento in base alle linee guida della *European Society for Medical Oncology* per sindromi mielodisplastiche a basso rischio (*R-IPSS* rischio molto basso, basso o intermedio).

Per i pazienti asintomatici:

- nessun trattamento

Per i pazienti con anemia sintomatica:

se del(5q) presente (grado A, livello I):

- EPO sierico < 500 mU/mL e necessità trasfusionale < 2 unità/mese: ESAs con o senza G-CSF
- EPO sierico > 500 mU/mL e necessità trasfusionale ≥ 2 unità/mese: lenalidomide

se del(5q) assente:

- EPO sierico < 500 mU/mL e necessità trasfusionale < 2 unità/mese: ESAs con o senza G-CSF (prima linea, grado A, livello I).

se mancata risposta o recidiva, opzioni:

- Luspatercept (grado A, livello I) se MDS-RS (mutazione *SF3B1*)
- Azacitidina (grado B, livello II)
- EPO sierico > 500 mU/mL e necessità trasfusionale ≥ 2 unità/mese: ESAs con o senza G-CSF (prima linea, grado A, livello I, anche se percentuali di risposta più basse)

se mancata risposta:

- Luspatercept (grado A, livello I) se MDS-RS (mutazione *SF3B1*)
- Azacitidina (grado B, livello II)

Per i pazienti con trombocitopenia sintomatica:

- Androgeni (grado C, livello III)
- Azacitidina (grado C, livello III)
- Agonisti del recettore TPO (se blasti midollari $< 5\%$) (grado C, livello II)

Per i pazienti con neutropenia sintomatica:

- Antibiotici ad ampio spettro nei pazienti con febbre (grado A, livello I)
- Uso a breve termine di G-CSF (grado C, livello III)
- Azacitidina (grado B, livello III)

ESMO, *European Society for Medical Oncology*; TPO, trombopoietina; G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*; EPO, eritropoietina; ESA, agenti stimolanti l'eritropoietina; MDS-RS: mielodisplasia con sideroblasti ad anello.

Tabella 4. Raccomandazioni di trattamento in base alle linee guida ESMO per sindromi mielodisplastiche alto rischio (*R-IPSS* rischio alto o molto alto).

Pazienti eleggibili al trapianto allogenico (HSCT allogenico) e donatore disponibile

Criteri di eleggibilità: pazienti ≤ 70 anni oppure pazienti > 70 anni in buone condizioni generali (anziano fit) e presenza di donatore disponibile

Strategia terapeutica:

- HSCT allogenico (grado A, livello I)

Prima del trapianto, è possibile somministrare:

- agenti ipometilanti (azacitidina, decitabina)
- chemioterapia ad alte dosi per ridurre la quota blastica, soprattutto se i blasti midollari $> 10\%$
- condizionamento a intensità ridotta per ridurre la tossicità nei pazienti fragili (grado A, livello III)

Pazienti non eleggibili al trapianto o senza donatore

se ≤ 70 anni e cariotipo favorevole:

- Azacitidina (grado A, livello I)
- Chemioterapia ad alte dosi (grado B, livello I)

se > 70 anni:

- Azacitidina per almeno 6 cicli (grado A, livello I)
- In caso di fallimento o recidiva: studio clinico (grado B, livello IV) o terapia di supporto

Pazienti molto fragili (non candidabili a terapie intensive)

- Offrire solo le migliori cure di supporto (BSC)

ESMO, *European Society for Medical Oncology*; HSCT, trapianto di cellule staminali emopoietiche; AML, leucemia acuta mieloide; BSC, *best supportive care*.

Azacitidina e decitabina mostrano attività antineoplastica attraverso l'ipometilazione del DNA e la citotossicità diretta sulle cellule ematopoietiche anormale nel midollo osseo. Sono usati in pazienti con MDS ad alto rischio come terapia standard di prima linea, indipendentemente dall'idoneità al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

La chemioterapia ad alte dosi viene generalmente somministrata prima del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche per ridurre il carico tumorale.^{1,2} Viene utilizzata nei pazienti più giovani con MDS ad alto rischio, può essere utilizzata come ponte per il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche in attesa della disponibilità del donatore, ma non dovrebbe ritardare il trapianto. I regimi utilizzati sono simili a quelli utilizzati nella leucemia mieloide acuta ed includono combinazioni di antracicline e citarabina.²

Il HSCT allogenico è l'unica terapia curativa per le MDS ad alto rischio;¹⁻⁴ tale metodica consiste nel trasferimento di cellule staminali ematopoietiche derivate da un donatore con l'obiettivo di sostituire il sistema ematopoietico del ricevente parzialmente o totalmente. La terapia di condizionamento è la chemioterapia che viene somministrata immediatamente prima dell'HSCT.

La chemioterapia ad alte dosi o gli agenti ipometilanti vengono generalmente somministrati per la citoriduzione prima di procedere con la terapia di condizionamento e l'HSCT. Il regime di condizionamento ha la finalità di eradicare la malattia residua e favorire l'attecchimento delle nuove cellule staminali, sopprimendo il sistema immunitario del paziente e "creando spazio" grazie alla distruzione delle cellule ematopoietiche del paziente.

La prognosi della MDS è piuttosto eterogenea, la sopravvivenza può variare da poche settimane a diversi anni.^{1,2,4} La classificazione prognostica aiuta a determinare la scelta della terapia ed a valutare le stime di sopravvivenza a lungo termine.

Gli scores prognostici più comunemente utilizzati includono: *International Prognostic Scoring System*, *Revised International Prognostic Scoring System* (Tabella 2) ed il *World Health Organization-Based Prognostic Scoring System*.⁷

La sopravvivenza mediana secondo la classificazione IPSS-R varia da 0,8 a 8,8 anni, a seconda della categoria di rischio. Per il rischio molto basso, la sopravvivenza mediana è di 8,8 anni, per il rischio basso è di 5,3 anni, per il rischio intermedio è di 3 anni, per il rischio alto è di 1,6 anni e per quello molto alto di 0,8 anni. Importanti fattori predittivi di prognosi sfavorevole includono un'alta percentuale di blasti del midollo osseo, il numero e la gravità delle citopenie ed avere un cariotipo anormale. Altri fattori, tuttavia, correlano con prognosi avversa, come la dipendenza trasfusionale ed aumentati valori di latticodeidrogenasi, β_2 -microglobulina e ferritina.^{4,6}

Conclusioni

Le MDS sono malattie complesse con un impatto significativo sulla qualità della vita. La diagnosi precoce e un trattamento personalizzato possono migliorare la sopravvivenza e ridurre il rischio di trasformazione in leucemia. La ricerca continua a esplorare nuove strategie terapeutiche per migliorare la gestione di queste patologie. La valutazione internistica, intesa come inquadramento del paziente, delle sue comorbidità, nonché delle aspettative e dei desideri in merito ai trattamenti proposti, è parte fondamentale del work-up del paziente con mielodisplasia.

Bibliografia

1. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN guidelines: myelodysplastic syndromes, version 3.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:106-17.
2. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2018;93:129-47.
3. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet* 2014;383:2239-52.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-19.
6. Valent P. ICUS, IDUS, CHIP and CCUS: diagnostic criteria, separation from mds and clinical implications. *Pathobiology* 2019;86:30-8.
7. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.
8. Fenaux P, Haase D, Santini V, et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:142-56.
9. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, et al. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2014;124:873-81.
10. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008;83:858-61.
11. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2020;382:140-51.

Le microangiopatie trombotiche

Mattia Brambilla,¹ Francesco Dentali,² Stefano Grazioli²

¹Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; ²Dipartimento di Medicina, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, Italia

Introduzione

Le microangiopatie trombotiche (TMA) rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie nelle quali, seppur con meccanismi patogenetici differenti, la presenza di una disfunzione endoteliale a livello di arteriole o capillari conduce a una trombosi microvascolare con conseguente occlusione vascolare e danno d'organo. Le TMA si accompagnano tipicamente a sviluppo di anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia non immuno-mediata e riscontro di schistociti, seppur questi reperti non siano necessariamente sempre presenti.¹ La diagnosi precoce e precisa delle TMA è cruciale per la gestione clinica, in quanto queste condizioni sono spesso associate a una prognosi severa.

Definizione e classificazione

La classificazione delle TMA è complessa e in letteratura è presente un certo grado di eterogeneità nella terminologia utilizzata.² In linea generale vengono distinti due gradi gruppi:

- TMA primarie: porpora trombotica trombocitopenica (TTP; ereditaria o immuno-mediata), sindrome emolitico uremica mediata da Shiga-Toxin, TMA indotte da farmaci, TMA complemento- mediate (ereditarie o acquisite, in cui rientra quella che in passato veniva denominata sindrome emolitico-uremica atipica) e altri rari disordini ereditari;
- TMA secondarie: 80-90% di tutte le forme di TMA.³ In

questi casi viene identificato un fattore che funge da potenziale trigger e sono molte le condizioni cliniche che possono esservi correlate. Tra queste ricordiamo le sindromi associate a gravidanza e puerperio (sindrome HELLP, eclampsia, pre- eclampsia), emergenze ipertensive, infezioni sistemiche severe, patologie neoplastiche, disordini autoimmuni (soprattutto lupus eritematoso sistemico) e complicanze secondarie a trapianto.

La distinzione delle diverse entità nosologiche nei due gruppi ha anche un risvolto terapeutico, poiché nelle forme primarie il target di terapia è il puro meccanismo fisiopatologico, mentre nelle forme secondarie la terapia è indirizzata verso la patologia trigger sottostante (sempre in affiancamento alla terapia di supporto).⁴

Cenni di fisiopatologia

Il danno d'organo secondario alle TMA deriva dall'instaurarsi di una serie di processi che inducono disfunzione endoteliale e conseguente trombosi intravascolare.

Nella TTP il substrato patogenetico fondamentale è definito da un deficit di ADAMTS-13 (con attività <10%).⁵ ADAMTS-13 è una proteina che in condizioni di normalità determina il clivaggio del fattore di von Willebrand (vWF): un deficit nella sua attività risulta in un accumulo di multimeri ultra-large di vWF, con conseguente aggregazione piastrinica non controllata e trombosi intravascolare.⁶ Tuttavia, è importante specificare che alcuni pazienti con TTP possono avere al momento della presentazione clinica dei valori di ADAMTS-13 >10%. Contrariamente, una riduzione modesta di ADAMTS-13 è stata documentata in caso di sepsi e patologie epatiche.⁷

La TTP può essere ulteriormente classificata come:

- iTTP (95% dei casi): acquisita, detta anche immuno-mediata (es. TTP associata ad infezione da HIV, TTP correlata alla gravidanza soprattutto nel terzo trimestre e nel post-partum, *etc.*).
- cTTP (5%): ereditaria, anche nota come sindrome di Upshaw-Schulman, dovuta ad una mutazione della proteasi ADAMTS-13.

In altre forme di TMA, invece, un ruolo predominante è costituito dalla disregolazione delle vie del complemento. In sintesi: nel sistema del complemento vi sono tre vie di attivazione iniziali che portano, infine, all'attivazione della via terminale. Tra queste, la via classica e la via della lectina sono fisiologicamente inattive in condizioni di normalità, e una volta innescate (per interazione con specifici antigeni o proteine di membrana microbica) inducono il clivaggio proteolitico di C2 e C4 per formare la C3-convertasi con

Corrispondente: Francesco Dentali, Dipartimento di Medicina, ASST-Settelaghi, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, viale Borri 57, Varese, Italia.
E-mail: fdentali@libero.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(2):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

conseguente innesco della via terminale. Al contrario, la via alternativa è costitutivamente attiva, e anch'essa tramite un meccanismo complesso porta alla produzione della C3-convertisasi, agendo come un circuito di amplificazione della via classica e della via della lectina. Una volta attiva, la via terminale induce alla formazione del complesso di attacco alla membrana.^{8,9} In condizioni di normalità le cellule sono protette da regolatori della via alternativa. Tuttavia, in corso di processi patologici in cui si perdono questi meccanismi regolatori, l'iperattivazione del sistema del complemento (soprattutto una disregolazione della via alternativa) induce il danno endoteliale, con conseguente sviluppo di TMA.⁸ Più del 70% dei casi di TMA complemento-mediate è sporadico e le mutazioni genetiche che vi sono associate sono spesso eterozigoti e a penetranza incompleta, con necessità di un fattore trigger per determinare lo sviluppo di una TMA clinicamente evidente.¹⁰ Ad esempio, la sindrome emolitico uremica, nella sua forma precedentemente definita "tipica" in letteratura, è conseguente a disregolazione delle vie del complemento, ma che viene innescata dall'infezione da *Escherichia coli* produttore tossina di Shiga (più spesso O157:H7), ma anche da parte di *Salmonella* spp. o *Shigella* spp (Figura 1).¹¹

Un ulteriore esempio è quello delle *drug-induced* TMA, che vengono distinte ulteriormente in forme immunomEDIATE e non immunomEDIATE dose-dipendenti. Le forme dose-dipendenti sono generalmente causate da quattro classi di farmaci: chemioterapici, immunosoppressori, inibitori di VEGF e opioidei/agenti illegali.¹²

Epidemiologia delle microangiopatie trombotiche

Sono malattie rare, ma con un importante impatto clinico e una alta mortalità se non adeguatamente trattate. La TTP ha un'incidenza annuale stimata di circa 1-2 casi/anno ogni milione di persone. Può presentarsi in persone di qualsiasi età, ma ha una frequenza maggiore negli adulti, con un picco tra i 30 e i 50 anni di età. Inoltre, risulta essere più frequente nel sesso femminile (con rapporto 3:1).

Per quanto riguarda la sindrome emolitico uremica mediata da Shiga-Toxin è più frequente in età pediatrica (principalmente sotto i 5 anni di età, con un picco di incidenza tra i 2 e i 4 anni), con una incidenza variabile, ma che si stima essere di circa 1000-2000 casi/anno negli Stati Uniti.

Più difficile è definire l'incidenza delle forme di TMA complemento-mediate con una incidenza stimata anch'essa di circa 1-2 casi/anno per milione di persone.

Manifestazioni cliniche e inquadramento diagnostico

Le TMA sono patologie con potenziale interessamento multiorgano. Le manifestazioni cliniche sono molteplici e purtroppo nessuna di queste risulta essere patognomonica per una specifica variante di malattia. Seppur con questo li-

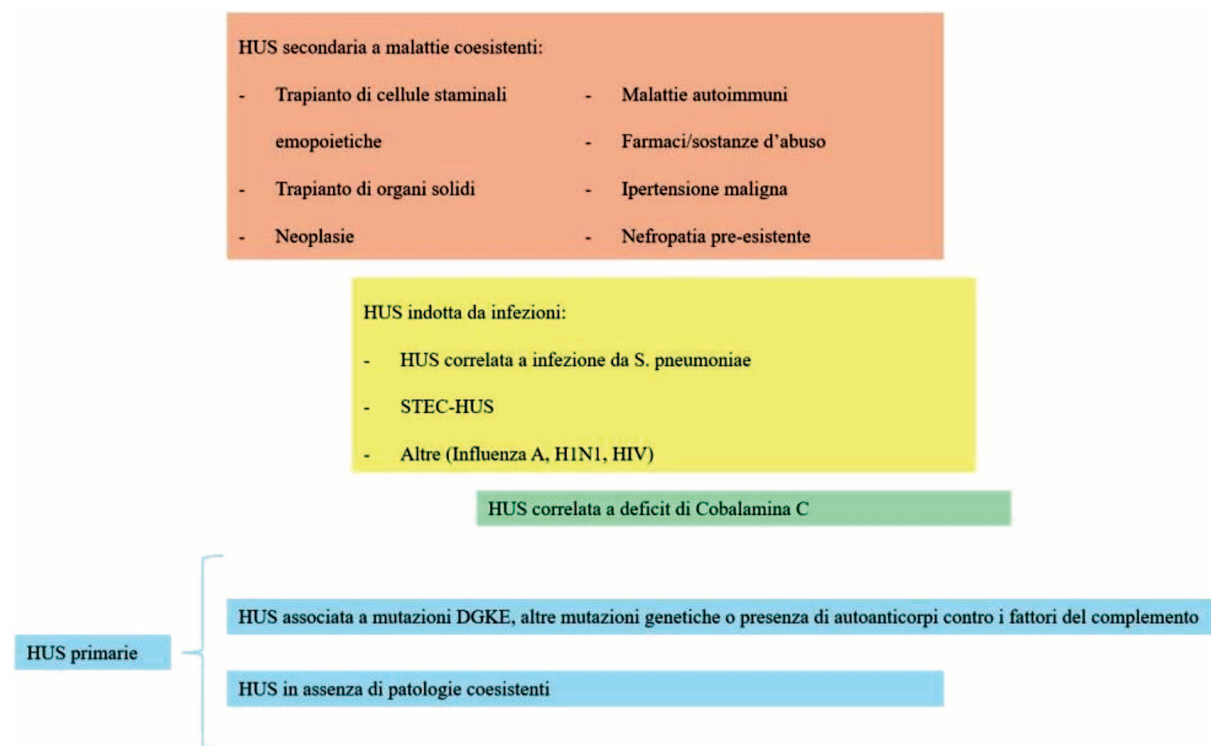


Figura 1. Classificazione eziologica della sindrome emolitico-uremica (HUS).

mite, vi sono alcuni riscontri clinici più frequenti in alcune forme di TMA rispetto ad altre.

1. TTP: la classica pentade sintomatologica (anemia emolitica, trombocitopenia, febbre, alterazioni neurologiche e alterazioni renali) è presente in forma completa solo in una minoranza dei casi (meno del 10%).^{13,14} La piastrinopenia in corso di TTP è generalmente più marcata ($10\text{--}30 \times 10^9/\text{L}$) se comparata a quella che si sviluppa in altre forme di TMA.^{15,16} Le manifestazioni emorragiche sono frequenti (soprattutto evidenti come petecchie, ecchimosi, porpora, epistassi, ematuria e meno-metrorragia). Tuttavia, possono essere presenti anche segni e sintomi di ischemia a carico di diversi organi secondariamente al danno trombotico. I sistemi più frequentemente interessati sono i seguenti:

- sistema nervoso centrale (60% dei casi di TTP): è la manifestazione più comune in corso di TTP e si associa a uno spettro di alterazioni cliniche di gravità variabile, da lievi sintomi aspecifici, all'ictus, alle convulsioni, fino al coma; spesso questi sintomi possono precedere la comparsa delle alterazioni di laboratorio;
- sistema gastrointestinale (35% dei casi): sintomi aspecifici, tra cui dolori addominali, nausea, vomito e diarrea;
- sistema cardiocircolatorio: comparsa di aritmie, nonché di eventi ischemici, scompenso cardiaco e morte cardiaca improvvisa. I livelli di troponina sono aumentati in circa il 50% dei pazienti;
- sistema renale: frequente, seppur spesso di entità modesta (spesso creatinina $< 2 \text{ mg/d L}$) rispetto ad altre forme di TMA; tipicamente sviluppo di ematuria e proteinuria.

2. *Shiga Toxin-producing Escherichia coli-associated Hemolytic Uremic Syndrome* (STEC- HUS): più frequente in età pediatrica. In questa patologia il danno renale è generalmente più marcato e spesso è preceduto da dolore addominale, vomito ed episodi di diarrea (non necessariamente emorragica, in particolare nelle fasi iniziali di malattia). Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, seppur possibile, è meno frequente rispetto alla TTP. Nella maggior parte dei bambini la sintomatologia gastrointestinale è autolimitante, tuttavia il 10-15% sviluppa una HUS 7-10 giorni dopo la comparsa dei sintomi iniziali.¹⁷

3. *Complement-mediated TMA* (CM-TMA): esordio spesso subdolo e aspecifico. In taluni casi può essere presente ipertensione e insufficienza renale di grado variabile con oligo-anuria/ematuria/proteinuria. Il coinvolgimento extra-renale è presente in circa il 20% dei casi e ha carattere multisistemico.

In linea generale il sospetto clinico è solo il primo passo nell'inquadramento diagnostico delle TMA e deve essere accompagnato da una serie complessa di valutazioni laboratoristiche e strumentali. A questo bisogna far sempre seguire la ricerca di una possibile causa scatenante sottostante.

Per quanto riguarda l'approccio iniziale, come precedentemente accennato, le alterazioni laboratoristiche tipiche delle TMA comprendono l'anemia emolitica microangiopatica (MAHA) e la piastrinopenia. Per lo studio della MAHA gli esami ematici da richiedere comprendono: lo studio emocromocitometrico, il dosaggio dei reticolociti e la bilirubina (elevati entrambi; la seconda con incremento prevalente della forma indiretta), l'aptoglobina (consumata) e le latticodeidro-

genasi (aumentate).¹⁸ Lo studio del pattern coagulativo [tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale, fibrinogeno, D-dimero] è altrettanto importante, anche per escludere patologie come la Coagulazione Intravascolare Disseminata.¹⁸

Poiché l'emolisi è non immuno-mediata, il test di Coombs (sempre indicato nel sospetto di emolisi) risulta essere tipicamente negativo. L'unica eccezione è costituita da quelle forme di sindrome emolitica uremica secondarie a infezione da *S. pneumoniae* sistemica, in cui l'esposizione sulla membrana delle cellule endoteliali di uno specifico antigene causa il legame con immunoglobuline M pre-formate circolanti con conseguente positività del Test di Coombs.¹⁹

A questi esami di primo livello è sempre indicato aggiungere uno striscio di sangue periferico, per la ricerca di schistociti, cioè di emazie frammentate, reperto tipico dei quadri di emolisi intravascolare. Tuttavia, è importante ricordare che non tutti i pazienti con TMA hanno necessariamente una positività degli schistociti allo striscio di sangue periferico.²⁰

Lo studio dell'autoimmunità deve, invece, essere valutato caso per caso e comprende il dosaggio di anticorpi anti-nucleo (ANA), antigeni nucleari estratti dal nucleo cellulare, anticorpi anti DNA nativo, C3, C4, fattore reumatoide, anti-SCL70, anti-centromero, anti-RNA polimerasi II, lupus anticoagulante, anti-cardiolipina, β -2-glicoproteina.⁴

Fondamentali sono anche gli esami ematici indirizzati alla ricerca del danno d'organo:⁴

- renale: esame urine chimico-fisico e microscopico, creatinina, elettroliti, ANA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili, anticorpi anti-membrana basale glomerulare, C3, C4. In alcuni casi potrebbe essere necessario ricorrere alla biopsia renale.
- cardiaco: troponina, peptide natriuretico di tipo B. A questi affiancheremo sempre elettrocardiogramma ed ecocardiogramma a riposo.
- gastrointestinale: esame colturale delle feci, immunoassay Shiga-toxin, proteina C reattiva su feci.²¹ Solo come secondo livello dovremmo considerare lo studio endoscopico e biotico.
- cutaneo: biopsia cutanea.
- neurologico: da valutare caso per caso esecuzione di tomografia computerizzata dell'encefalo, elettroencefalogramma, risonanza magnetica dell'encefalo.

In tutti i pazienti con TMA non altrimenti spiegata, nel sospetto di una TTP, è fondamentale prelevare un campione di sangue per il dosaggio dell'attività di ADAMTS-13 e degli anticorpi anti-ADAMTS-13, prima dell'avvio di qualsiasi terapia, seppur questa non debba essere ritardata.²² Quando viene confermata la grave carenza di attività di ADAMTS-13, il passaggio successivo dell'indagine è determinare la presenza di anticorpi specifici.²³ Le linee guida della Società Internazionale di Emostasi e Trombosi (ISTH) raccomandano di richiedere la valutazione degli anticorpi in concomitanza con il prelievo per attività di ADAMTS-13. Gli autoanticorpi, prevalentemente immunoglobuline G anti-ADAMTS-13, si distinguono come neutralizzanti e non neutralizzanti, e possono essere rilevati utilizzando metodiche *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).²⁴ I test, tuttavia, rilevano solo gli autoanticorpi liberi, mentre quelli legati ad ADAMTS-13 (complessi immunitari) non vengono rilevati dai test standard. In ogni caso, la quantificazione degli anticorpi anti-ADAMTS-13 con test ELISA non permette di definire l'attività funzionale. Sebbene la maggior parte degli anticorpi

anti-ADAMTS-13 siano inibitori, un 10-25% dei pazienti ha anticorpi non neutralizzanti (la cui funzione in vivo non è ancora completamente chiarita).^{25,26}

Inoltre, nei pazienti che hanno un deficit grave persistente di ADAMTS-13 durante i periodi di remissione e nei quali non viene rilevato alcun autoanticorpo inibitorio, l'analisi del gene ADAMTS-13 dovrebbe essere perseguita per confermare una diagnosi di cTTP.²⁴

Per i pazienti con CM-TMA, invece, non sono disponibili test di screening rapidi e la diagnosi è inizialmente clinica e di esclusione. Solo in seguito per alcuni casi è possibile avere una conferma con analisi genetiche e autoimmuni (il ruolo di auto-anticorpi specifici è ancora da dimostrare con certezza). Il dosaggio dei diversi componenti della via del complemento è spesso richiesto (C3, C4, FB, FBb, CH50, AH50, FH, C5a, sC5b9, CD46), tuttavia non è garantito un risultato positivo e in linea generale questo è un dato che da solo non è comunque sufficiente per la diagnosi.²⁶ Per cui in questi casi è essenziale l'esecuzione di test genetici, seppur siano mutazioni rare e in parte ancora non note.²⁷

Nei bambini con quadro compatibile con TMA bisogna prendere in considerazione il dosaggio dell'omocisteina (anche nelle urine), della metionina e dei livelli di acido metilmalonico sierico - urinario nel sospetto di un deficit di cobalamina C (caratterizzato da omocistinuria, nonché da acidemia e aciduria metilmalonica, con ricorrenti crisi chetoacidotiche, vomito, sintomi neurologici/oftalmici, danno cardiaco e deficit cognitivo), secondaria a mutazione recessiva in *MMACHC*.^{28,29}

Il ruolo degli score diagnostici

Per velocizzare l'iter diagnostico e terapeutico della TTP, sono stati sviluppati alcuni score in grado di predire la probabilità pre-test di severa riduzione dell'attività di ADAMTS-13 in base a parametri clinici e laboratoristici: il PLASMIC score, il FRENCH score e il Bentley score.

In una analisi comparativa del 2020, l'utilizzo di PLASMIC score ad alto-rischio (>5) è stato associato a una sensibilità del 80,6%, a una specificità del 78,4% con valore

predittivo positivo (PPV) di 56,8% e valore predittivo negativo (NPV) di 92,0%. L'uso del Bentley score con cut-off ad alto rischio rispetto alla sua variante a rischio intermedio-basso è stata correlata a una sensibilità del 44,4%, una specificità del 94,3%, con PPV di 80,0% e NPV di 76,7%. Il FRENCH score si è dimostrato più sensibile, ma con specificità, PPV e NPV minori. Per questi motivi, attualmente lo score più utilizzato per lo studio della probabilità pre-test di TTP è il PLASMIC score (Tabella 1).³⁰ Tuttavia, è importante sottolineare che questi strumenti sono stati studiati in popolazioni di adulti senza comorbidità, e i dati sono limitati sia nei soggetti con età ≥60 anni sia in età pediatrica.

Un ulteriore limite degli score di cui si è parlato finora è che sono tutti sviluppati per la ricerca e la diagnosi della TTP, mentre sono meno numerosi i dati a riguardo del potenziale ruolo di uno score prognostico per lo studio pre-test di altre forme di TMA. Inoltre, il ruolo dei test laboratoristici per la misurazione della disregolazione del complemento nella diagnosi di CM-TMA non è chiaro: una riduzione dei fattori del complemento può essere di aiuto, ma la presenza di valori normali non permette di escludere la diagnosi con certezza. Per tali motivi recentemente è stato eseguito uno studio che ha proposto un nuovo score, definito TMA-INSIGHT, che si pone l'obiettivo di valutare la probabilità pre-test che il paziente abbia una forma di TMA compresa tra 8 fenotipi differenti (TMA secondarie a infezioni, TMA secondarie a ipertensione maligna, TMA secondarie a trapianto, TMA secondarie a neoplasia maligna, TMA secondarie a gravidanza, TTP, STEC-HUS, CM-TMA).³¹ Tuttavia, ad oggi per l'utilizzo di questo score sono necessari ulteriori studi clinici per raccomandarne l'utilizzo nella comune pratica clinica.

Focus microangiopatie trombotiche drug-induced

Nel contesto delle TMA secondarie, le forme *drug-induced* rappresentano circa il 20-30% dei casi, costituendone la terza causa più frequente, dopo le forme correlate alla gravidanza e alle infezioni.³ In linea generale le forme di *drug-*

Tabella 1. Score diagnostici della porpora trombotica trombocitopenica.

Score	Criteri	Interpretazione
PLASMIC score	Presenza di emolisi: 1 punto Reticolociti >2,5% Bilirubina indiretta >2,0 mg/dL Aptoglobina consumata Creatinina <2 mg/dL: 1 punto Conta piastrinica <30×10 ⁹ /L: 1 punto Assenza di neoplasia attiva: 1 punto Assenza di storia clinica di trapianto: 1 punto MCV <90 fL: 1 punto INR <1,5: 1 punto	Basso rischio 0-4 Rischio intermedio 5 Alto rischio 6-7
FRENCH score	Conta piastrinica ≤30×10 ⁹ /L: 1 punto Creatinina ≤2,26 mg/dL: 1 punto ANA positivi: 1 punto	Basso rischio 0 Rischio intermedio 1 Alto rischio 2-3
Bentley score	Creatinina >2 mg/dL: -11,5 punti Conta piastrinica <35×10 ⁹ /L: -30 punti Bilirubina indiretta >1,5 mg/dL: +20,5 punti D-dimero >4 mcg/mL: -10 punti Reticolociti >3%: 21 punti	Basso rischio <20 Rischio intermedio 20-30 Alto rischio >30

MCV, Volume Corpuscolare Medio; INR, *International Normalized Ratio*; ANA, anticorpi anti-nucleo.

induced TMA (DI-TMA) vengono distinte in sindromi immuno - mediate, che possono verificarsi dopo l'esposizione a qualsiasi dose di farmaco e sono dovute a un meccanismo idiosincratico, e sindromi non immuno-mediate con danno tissutale diretto, che generalmente sono dose-correlate.³² Sono numerosi i farmaci per cui è stata descritta una correlazione causale con un episodio di TMA; tuttavia, per molti di essi non vi sono sufficienti dati a supporto di questa associazione. La vera incidenza delle DI-TMA è indeterminata, ma verosimilmente è sottostimata, anche perché una correlazione causa-effetto tra la somministrazione di un farmaco e lo sviluppo di una TMA è spesso complesso da dimostrare.³³

In ogni caso è sempre di fondamentale importanza, per fare una diagnosi di DI-TMA, escludere altre possibili cause. A questo assunto deve accompagnarsi la presenza di una associazione causale definita o possibile tra l'esposizione a un determinato farmaco (entro 21 giorni o comunque con una correlazione temporale evidente) e lo sviluppo di una TMA. Anche la comparsa di forme ricorrenti di TMA in seguito all'esposizione ripetuta a un determinato farmaco dovrebbe far sospettare la presenza di un nesso causale. Nelle forme immuno-mediate la positività di auto-anticorpi anti-piastrine specifici può essere di aiuto nell'inquadramento diagnostico.³³

Focus microangiopatie trombotiche in gravidanza

Sia la pre-eclampsia/eclampsia sia la sindrome HELLP hanno una patogenesi complessa, che per certi aspetti può sovrapporsi a quella di altre forme di TMA. Talvolta queste due entità nosologiche possono essere coesistenti, seppur il 15-20% delle pazienti con HELLP non hanno una storia di ipertensione o proteinuria.³⁴ La sindrome HELLP viene considerata una forma di TMA che si sviluppa in gravidanza e nel post-partum ed è caratterizzata dalla comparsa di TMA, incremento degli indici di citolisi epatica e riduzione della conta piastrinica. L'eziologia è ancora non chiara, ma verosimilmente un ruolo importante è rivestito da una disregolazione della cascata del complemento.³⁵ La prevalenza varia dallo 0,1% delle gravidanze normotese fino all'1% delle persone gravide con preeclampsia senza caratteristiche severe, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. Circa il 70% dei casi si sviluppano nel terzo trimestre e i restanti nelle 48 h successive al parto.³⁶ Dal punto di vista clinico la presentazione può essere molto variabile, tuttavia caratterizzata da una rapida insorgenza dei sintomi e un progressivo peggioramento. La maggior parte delle pazienti sviluppa dolore addominale (prevalente ai quadranti superiori), spesso severo e costante (talvolta a carattere fluttuante), con tensione addominale. Frequenti sono sintomi come nausea, vomito e malessere generale. Nell'85% delle pazienti è presente proteinuria e ipertensione, ma la loro assenza non permette di escludere la diagnosi.³⁷ La comparsa di sanguinamenti conseguenti alla trombocitopenia è una evenienza infrequente. Tuttavia, il quadro può essere rapidamente evolutivo e possono comparire segni di danno d'organo severi, con anche possibile sviluppo di eclampsia.³⁸

La diagnosi di HELLP è inizialmente clinica e successivamente viene accompagnata da una serie di alterazioni la-

boratoristiche che comprendono: i) evidenza di emolisi intravascolare (eseguire sempre striscio di sangue periferico per ricerca schistociti); ii) incremento delle transaminasi (>2 volte il limite superiori di normalità); iii) piastrinopenia (<100.000/mm³): la sindrome HELLP determina in genere una attivazione piastrinica senza influenzare i fattori della coagulazione, per cui generalmente PT, aTTP e fibrinogeno risultano normali. Una alterazione di questi parametri dovrebbe far sospettare la coesistenza di una coagulazione intravascolare disseminata.

Le pazienti in gravidanza/postpartum che presentano alcune delle anomalie di laboratorio tipiche ma non soddisfano tutti i criteri di laboratorio descritti sono considerate avere una forma parziale di HELLP (es. i casi senza emolisi sono stati definiti ELLP).³⁹

Terapia

Definire il miglior approccio terapeutico nel sospetto di una TMA è complesso e strettamente dipendente dalla forma di TMA di cui stiamo parlando. In linea generale, nelle forme secondarie il caposaldo del trattamento è sempre la terapia della causa scatenante e l'eliminazione dei fattori trigger (terapia antipertensiva, induzione del parto, trattamento di stato infettivo, *etc.*). In tutti i pazienti è comunque indicato associare una terapia di supporto, da bilanciare anche in relazione alle manifestazioni cliniche e alla gravità del paziente.

Per quanto riguarda le terapie specifiche, i dati maggiori che sono disponibili in letteratura riguardano prevalentemente la TTP. Recentemente, tuttavia, stanno emergendo nuovi fronti di terapia per la gestione del paziente con TMA complemento-mediata.

La TTP è una emergenza medica ed è una patologia tempo-dipendente. Nel sospetto clinico, le indicazioni sono quelle di avviare il più precocemente possibile il trattamento, anche in attesa del dosaggio di ADAMTS-13, da prelevare comunque sempre prima dell'avvio della terapia.²² La *therapeutic plasma-exchange* (TPE) dovrebbe essere avviata preferibilmente entro 4 ore dalla prima valutazione, o almeno nelle prime 24 ore dalla diagnosi sospetta. Il volume plasmatico di scambio deve essere pari a 1-1,5 volte il volume plasmatico del paziente (40-60 mL/kg) e richiede il posizionamento di un accesso venoso centrale. Non è definita una durata ottimale della terapia, ma le indicazioni più frequenti concordano nell'esecuzione di una seduta ogni 24 ore fino a raggiungimento di risposta clinica, con mantenimento per almeno 2 giorni.^{22,40}

Le linee guida della ISTH e della Società Italiana di Endocrinologia raccomandano di avviare la terapia con corticosteroidi in concomitanza con l'avvio della TPE. Non vi sono chiare evidenze sul tipo di steroide consigliato e sul dosaggio ottimale, ma le dosi suggerite considerano: metilprednisolone 10 mg/kg/die ev nei primi 2-3 giorni e successivo passaggio a prednisone 1 mg/kg/die. La terapia corticosteroidica dovrebbe essere continuata a dosaggio pieno fino a ottenimento di valori di ADAMTS-13 del 20-30%.^{22,41}

Un'altra opzione terapeutica importante per il trattamento della TTP è l'utilizzo di caplacizumab. Le linee guida ISTH suggeriscono il suo utilizzo in corso di primo episodio acuto o anche in caso di recidiva di TTP acquisita, in aggiunta alla terapia standard (TPE + corticosteroidi). È fondamentale sapere che le attuali raccomandazioni sulle tempistiche di uti-

lizzo di caplacizumab sono dipendenti dalla probabilità pre-test e dalla possibilità di ottenere il risultato del dosaggio di ADAMTS-13 entro 72 ore o comunque entro 7 giorni. La dose iniziale del farmaco è di 10 mg ev prima della TPE, seguito da 10 mg/die, mentre la durata ottimale è difficile da standardizzare e dovrebbe essere individualizzata sul singolo paziente (anche mediante un dosaggio periodico dell'ADAMTS-13).⁴² Farmaci immunosoppressori aggiuntivi (come rituximab o ciclofosfamide) possono essere utilizzati in caso di risposte insufficienti al trattamento iniziale o nelle forme recidivanti.

Di ulteriore maggiore complessità è il trattamento delle CM-TMA: prima dello sviluppo di farmaci che agiscano come inibitori del complemento, il trattamento principale era la TPE, seppur con un impatto limitato sugli outcomes.⁴³ Lo scenario terapeutico è cambiato con lo sviluppo dell'eculizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il C5.⁴⁴ L'avvio precoce di eculizumab in questi pazienti è stato dimostrato essere associato a un importante miglioramento della velocità di filtrazione glomerulare e degli outcomes renali.^{45,46} Tuttavia, è fondamentale ricordare che i pazienti che ricevono questo farmaco sono particolarmente vulnerabili a complicanze infettive, per cui è importante che vengano sottoposti a vaccinazioni profilattiche contro i batteri capsulati e a terapia antibiotica profilattica. Nei pazienti non responsivi ad eculizumab è raccomandato l'utilizzo della TPE. Una alternativa farmacologica è rappresentata dal ravalizumab,⁴⁷ seppur manchino studi comparativi con eculizumab. La durata ottimale della terapia con questi farmaci rimane incerta e circa il 50% dei pazienti che sospendono eculizumab sviluppano una recidiva.^{48,49}

Bibliografia

- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66.
- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15:312-22.
- Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:557-66.
- Leisring J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy. *Arthritis Rheumatol* 2024;76:153-65.
- Ayanambakkam A, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, George JN. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS-13 Activity 10%-20. *Am J Hematol* 2017;92:E644-6.
- Zander CB, Cao W, Zheng XL. ADAMTS-13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol* 2015;22:452-9.
- Shaw RJ, Abrams ST, Badu S, et al. The highs and lows of ADAMTS-13 activity. *J Clin Med* 2024;13:5152.
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015;6:257.
- Freeley S, Kemper C, Le Friec G. The "ins and outs" of complement-driven immune responses. *Immunol Rev* 2016;274:16-32.
- Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018;94:408-18.
- Walsh PR, Johnson S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34:1485-92.
- Saleem R, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated systematic review, 2014-2018. *Am J Hematol* 2018;93:E241-3.
- George JN. Management of immune thrombocytopenia—something old, something new. *N Engl J Med* 2010;363:1959-61.
- Phillips EH, Westwood JP, Brocklebank V, et al. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016;14:175-85.
- Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, et al. Presenting ADAMTS-13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;130:466-71.
- Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med* 2013;24:486-91.
- Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol* 2022;44:101-13.
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
- Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and streptococcus pneumoniae: improving our understanding. *J Pediatr* 2007;151:113-4.
- Murphree CR, Nguyen NN, Shatzel JJ, et al. Biopsy-proven thrombotic microangiopathy without schistocytosis on peripheral blood smear: a cautionary tale. *Am J Hematol* 2019;94:E234-7.
- Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1749-59.
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18:2486-95. Erratum in: *J Thromb Haemost* 2021;19:1381.
- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 2017;1:590-600.
- Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS-13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood* 2018;132:903-10.
- Scheiflinger F, Knöbl P, Trattner B, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102:3241-3.
- Thomas MR, de Groot R, Scully MA, Crawley JT. Pathogenicity of Anti-ADAMTS-13 autoantibodies in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *EBioMedicine* 2015;2:942-52.
- Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult

- patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest* 2017;152:424-34.
28. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2017;390:681-96.
 29. Blasco M, Guillen E, Quintana LF, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J* 2021;14:1055-66.
 30. Pereira Coelho D, Almeida Marques B, Roque A, et al. Comparative analysis of clinical prediction scores in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: the superiority of plasmic score. *Blood* 2020;136:11-2.
 31. Addad VV, Palma LMP, Vaisbich MH, et al. A comprehensive model for assessing and classifying patients with thrombotic microangiopathy: the TMA-INSIGHTscore. *Thrombosis J* 2023;21:119.
 32. Khan S, George JN, Nusrat S. Drug-induced thrombotic microangiopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review, 2018-2023. *Am J Hematol* 2023;98:E373-5.
 33. Mazzierli T, Allegretta F, Maffini E, Allinovi M. Drug-induced thrombotic microangiopathy: an updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Front Pharmacol* 2023;13:1088031.
 34. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;123:618-27.
 35. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:8.
 36. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010;65:91-7.
 37. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-91.
 38. Vigil-De Gracia P, Rojas-Suarez J, Ramos E, et al. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;129:219-22.
 39. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:460-4.
 40. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019;34:171-354.
 41. Società Italiana di Ematologia (SIE). Linea guida per la diagnosi e terapia della porpora trombotica trombocitopenica. Versione marzo 2021. Disponibile online: https://www.siematologia.it/storage/siematologia/article/pdf/14/2-Ig-186-sie-porpora-trombotica-trombocitopenica-def_20210928-134046.pdf.
 42. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS-13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv* 2020;4:3093-101.
 43. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-59.
 44. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68:84-93.
 45. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2169-81.
 46. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015;87:1061-73.
 47. Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-term efficacy and safety of the long-acting complement c5 inhibitor ravulizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. *Kidney Int Rep* 2021;6:1603-13.
 48. Brodsky RA. Eculizumab and aHUS: to stop or not. *Blood* 2021;137:2419-20.
 49. Fakhouri F, Fila M, Provot F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50-9.

Le gammopatie monoclonali

Antonio Lazzaro

Divisione di Ematologia e Centro Trapianti Midollo Osseo, Dipartimento di Oncologia – Ematologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia

Introduzione

Negli anni '60 venne descritta dal Dr. Waldenstrom una condizione caratterizzata dalla presenza nel sangue di una proteina monoclonale senza quadro clinico associato definendola "gammopatia monoclonale benigna". Successivamente, nel 1978, il Dr. Kyle, a seguito della revisione retrospettiva dei casi in questione, osservò che non tutti i casi di gammopatia monoclonale erano benigni e pertanto fu introdotto il termine di "gammopatia monoclonale di significato indeterminato" (MGUS) per descrivere una condizione che poteva potenzialmente progredire in mieloma multiplo (MM).¹

In base agli attuali criteri diagnostici dell'*International Myeloma Working Group* (IMWG) del 2014,² la MGUS è definita dall'assenza di danno d'organo o sintomi, da una quota di immunoglobuline monoclonali (proteina M) <3 gr/dL e da plasmacellule clonali midollari <10%. La MGUS deve essere distinta (Tabella 1) da patologie quali il MM asintomatico o attivo/sintomatico, l'amiloidosi da catene leggere delle immunoglobuline e le gammopatie monoclonali di rilevanza clinica (MGCS), che sono accompagnate tutte da danno d'organo o sintomatologia correlata.

La proteina M nella MGUS viene prodotta dalla popolazione plasmacellulare o B linfocitaria che costituisce il clone neoplastico. Tipicamente viene rilevata dall'elettroforesi sieroproteica migrando prevalentemente in zona γ o β .

La classe immunoglobulinica può essere variabile, in particolare IgG o IgA o IgM (raramente IgD e IgE). Considerando la struttura delle immunoglobuline normali che sono costituite, oltre che dalla catena pesante, da catene leggere κ e λ o *light chain* in rapporto 2:1, la componente monoclonale prevede che sia interessato un solo tipo di catena leggera, di fatto κ o λ , determinando, pertanto, uno sbilanciamento del rapporto di tali proteine.

La MGUS può essere classificata in 3 sottotipi in base alla condizione a cui è associata e con percentuali di rischio di progressione differenti.^{3,4}

Nella MGUS non IgM, l'immunoglobulina monoclonale intatta è un isotipo IgA o IgG (raramente IgD o IgE) e la condizione ha maggiori probabilità di progredire verso il MM. Nella MGUS IgM, l'immunoglobulina monoclonale intatta è un isotipo IgM e la condizione ha maggiori probabilità di progredire verso la macroglobulinemia di Waldenstrom o, di rado, verso il MM IgM. Nella MGUS a catena leggera, il frammento della catena leggera è κ o λ e la condizione ha maggiori probabilità di progredire verso il MM a catena leggera o micromolecolare. I criteri diagnostici per i diversi tipi di MGUS e il loro rischio di progressione sono elencati nella Tabella 2.

Incidenza, fattori di rischio e meccanismi patogenetici

La componente monoclonale viene sintetizzata da plasmacellule clonali post-centro-germinativo che rappresentano il terminale del processo differenziativo della linea B linfocitaria. Queste cellule hanno già subito ipermutazione somatica, selezione antigenica e ricombinazione di classe della catena pesante delle immunoglobuline (IgH), rendendole immunofenotipicamente e geneticamente diverse dalle plasmacellule normali. Tuttavia, l'evento scatenante o la sequenza di eventi responsabili dell'eziologia delle plasmacellule clonali in un dato paziente rimane in gran parte sconosciuto.

La prevalenza delle MGUS è di circa il 3,2% nelle persone di età pari o superiore a 50 anni e il rischio complessivo di progressione è di circa l'1% all'anno, con alcune differenze relative alle forme IgM rispetto a quelle non-IgM.^{5,6}

Esistono alcuni fattori di rischio che possono favorire lo sviluppo di una MGUS: età avanzata, sesso maschile (M:F 2:1), obesità,⁷ immunosoppressione cronica, esposizione a tossici inalanti (es: pesticidi).^{8,9} Anche la razza rappresenta un fattore di rischio dal momento che le persone di etnia afroamericana hanno il doppio delle probabilità di

Corrispondente: Antonio Lazzaro, Divisione di Ematologia e Centro Trapianti Midollo Osseo, Dipartimento di Oncologia – Ematologia, Ospedale Guglielmo da Saliceto, Via Taverna, 49 – 29121 Piacenza, Italia.
Tel.: +39 0523 302201.
E-mail: a.lazzaro@ausl.pc.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(2):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

sviluppare una MGUS. Questa differenza razziale nel rischio sembra essere genetica. A questo proposito è interessante il rilievo della associazione tra patologie metaboliche ereditarie quali la malattia di Gaucher e le MGUS.¹⁰ Un'altra associazione è con varie malattie autoimmuni o connettivopatie che può consentire, in alcune situazioni, di considerare la gammopatia come di accompagnamento a tali condizioni cliniche.

Come già indicato, le plasmacellule rappresentano la fase terminale del processo differenziativo dei linfociti B postcentro germinativo.¹¹ A seguito di alterazioni genomiche definite, una quota di plasmacellule monoclonali si distingue dall'intera popolazione policlonale acquisendo autonomia proliferativa. Circa il 50% dei pazienti con MGUS presenta aneuploidia, in particolare iperploidia.¹²⁻¹⁴ Un confronto

nella prevalenza delle alterazioni citogenetiche tra MGUS e MM è riportato nella Tabella 3.

Di particolare interesse è la osservazione che, a differenza dei casi di MM, i geni *TP53* e *MYC* non vengono di norma coinvolti nelle alterazioni genomiche suggerendo che questi eventi potrebbero verificarsi più tardi nel decorso della malattia e potrebbero portare alla progressione della MGUS verso stadi più avanzati.¹⁵

Le alterazioni genetiche nella MGUS IgM, a differenza di quelle nella MGUS non IgM, sembrano essere diverse, dove *MYD88* e *CXCR4* rappresentano i principali geni coinvolti nel processo mutazionale rispettivamente nel 60% e nel 9% dei casi.¹⁶

Questi cambiamenti citogenetici rappresenterebbero, pertanto, gli eventi che determinano l'eventuale progressione delle MGUS in condizioni di malattia attiva.^{17,18}

Tabella 1. Criteri distintivi tra gammopatia monoclonale di significato indeterminato e mieloma multiplo.

MGUS	Mieloma multiplo asintomatico o smouldering	Mieloma multiplo attivo o sintomatico
Componente M <3 gr/dL	Componente M >3 gr/dL (sangue) o a 500 mg/24 ore (urine)	Presenza di clone plasmacellulare o componente monoclonale
Infiltrato plasmacellulare midollare <10%	Infiltrato plasmacellulare midollare >10% <60%	≥1 criterio SLiM-CRAB*
NO sintomatologia o danno d'organo	NO sintomatologia o danno d'organo	

CRAB, iperCalcemia, insufficienza Renale, Anemia, lesioni ossee (Bone); SLiM, infiltrato plasmacellulare midollare >60% (Sixty), rapporto $\kappa\text{-}\lambda$ >100 o <0.01 (Li o light), ≥1 lesione ossea alla RMN (M); MGUS, gammopatia monoclonale di significato indeterminato; RMN, risonanza magnetica nucleare.

Tabella 2. Gammopatie monoclonali di significato indeterminato: tipi, criteri diagnostici e rischio progressione.

Tipo gammopatia monoclonale	Criteri diagnostici	% rischio progressione per anno
IgM	- CM sierica <3 g/dL - Infiltrato linfoplasmocitico midollare <10% - Assenza di anemia, sintomatologia sistemica, iperviscosità, adenopatie o epatosplenomegalia	1,5% (macroglobulinemia di Waldenstrom)
Non IgM	- CM sierica <3 g/dL - Infiltrato plasmacellulare midollare <10% - Assenza di danno d'organo (no CRAB-SLiM)	1% (mieloma multiplo, amiloidosi)
A catene leggere (light chain)	- sFLC ratio alterato (<0.26 o >1.65) - Immunofissazione negativa per Ig intere o heavy chain (IgA, IgG o IgM) - Assenza di danno d'organo Infiltrato plasmacellulare midollare <10% CM urine <500 mg/24 h	Rischio non definito (mieloma multiplo micromolecolare o amiloidosi)

CRAB, iperCalcemia, insufficienza Renale, Anemia, lesioni ossee (Bone); SLiM, infiltrato plasmacellulare midollare >60% (Sixty), rapporto $\kappa\text{-}\lambda$ >100 o <0.01 (Li o light), ≥1 lesione ossea alla RMN (M); CM, componente monoclonale; sFLC, serum Free Light Chain; Ig, immunoglobuline.

Tabella 3. Incidenza alterazioni citogenetiche in gammopatia monoclonale di significato indeterminato e mieloma multiplo.

Alterazioni cromosomiche	MGUS (%)	MM (%)
Nessuna	19	3
t(11;14) (q13;q32)	16	15-20
t(4;14) (p16;q32)	2	15
t(14;16) (q32;q23)	5	5
t(6;14) (p21;q32)	-	4
t(14;20) (q32;q11)	-	<1
Aneuploidia	50	75
Iperdiploidia	54	59,5
Ipodiploidia	11,5	25

MGUS, gammopatia monoclonale di significato indeterminato; MM, mieloma multiplo.

Tabella 4. Classi di rischio di progressione.

Classe di rischio	Rischio di progressione a 20 anni (%)
Basso (0 fattori)	5
Basso-intermedio (1 fattore)	21
Intermedio-alto (2 fattori)	37
Alto (3 fattori)	58

Gestione delle gammopatie monoclonali di significato indeterminato (diagnosi, stadiazione e monitoraggio)

La diagnosi delle MGUS è spesso incidentale, in occasione, ad esempio, di un controllo bioumorale di routine. L'evidenza di una componente monoclonale all'elettroforesi deve indurre ad effettuare un approfondimento mirato alla caratterizzazione e successiva quantificazione della gammopatia monoclonale. A tale proposito appare di fondamentale importanza l'esecuzione delle seguenti indagini: emocromo, velocità di eritrosedimentazione, funzionalità renale ed epatica, β_2 -microglobulina, dosaggio immunoglobuline, immunofissazione su sangue e urine, dosaggio catene leggere sieriche libere o *serum free light chain*. Alla conclusione di tali indagini, sempre considerando l'assenza di sintomatologia clinica e danno d'organo, la condizioni rilevata può essere definita come MGUS e monitorata nel tempo in virtù della possibilità che la stessa evolva in una condizione clinicamente più rilevante. Alcuni score prognostici proposti consentono di definire tale rischio di progressione e possono indicare la tempistica e la frequenza dei controlli.^{6,19} In particolare, quello proposto dalla Mayo Clinic prevede l'utilizzo di 3 elementi: tipo componente M (IgG vs. non-IgG), proteina M (≤ 1.5 vs. ≥ 1.5 gr/dL) e un rapporto κ/λ (normale vs. non normale). A seconda del numero dei fattori presenti si possono identificare 4 classi di rischio (Tabella 4).

La presenza di elementi clinici di varia natura, invece, dovrebbe orientare verso un coinvolgimento dello specialista ematologo che valuterà l'eventuale necessità di indagini di II livello quali, ad esempio, la biopsia osteomidollare e indagini strumentali quali tomografia computerizzata o risonanza magnetica utili a rilevare un eventuale coinvolgimento osseo o extraosseo da parte del processo proliferativo plasmacellulare. I sintomi che dovrebbero far ritenere una MGUS meritevole di approfondimento sono di comune riscontro e spesso aspecifici: ipostenia, dolori ossei, infezioni ricorrenti in particolar modo virali (es: herpes zoster), sintomatologia neurologica (parestesie, sindrome del tunnel carpale).

Il monitoraggio dei pazienti con MGUS deve essere regolare, di norma per quelli con basso rischio evolutivo previsto ogni 10-12 mesi, e comprensivo di visita, anamnesi accurata ed esami biomorali (sangue e urine). Tali controlli hanno lo scopo di valutare la stazionarietà della componente monoclonale e svelare precocemente una eventuale progressione.

Sono state formulate e proposte molte linee guida per il monitoraggio dei pazienti con MGUS ma nessuna di queste è stata validata. In particolare, il *Myeloma Forum/Nordic Myeloma Study Group* del Regno Unito,²⁰ l'*International Expert Consensus*,²¹ l'*European Myeloma Network*,²² e l'IMWG hanno elaborato differenti proposte di monitoraggio caratte-

rizzate tutte dalla raccomandazione di un follow up attento e regolare nel tempo.

Gammopatie monoclonali di significato clinico

Come sinora affermato, la maggior parte dei pazienti con MGUS non presenta per definizione alcuna sintomatologia o danno d'organo. In alcuni casi, tuttavia, si rileva la coesistenza di una proteina M e di un quadro clinico correlato e caratterizzato da disfunzione d'organo. Tali condizioni vengono definite MGCS.^{23,24} Queste possono essere meglio definite in base ai principali organi coinvolti: gammopatie monoclonali di significato renale, cutaneo, oculare e neurologico. Il meccanismo tramite il quale si assiste allo sviluppo di una patologia conclamata in corso di MGCS non è stato ancora del tutto definito anche se il deposito di immunoglobuline monoclonali e lo sviluppo di autoanticorpi sembrano rappresentare i momenti patogenetici prevalenti. In pratica, le MGCS si differenziano dalle MGUS per la necessità di un trattamento specifico che, il più delle volte, vede l'utilizzo di molecole e schemi terapeutici tipici delle forme avanzate di malattia quali il MM o l'amiloidosi.

Conclusioni

Le MGUS rappresentano una condizione che può evolvere in senso peggiorativo configurando stati clinici a volte severi quali il MM, l'amiloidosi e la macroglobulinemia di Waldenstrom. La gestione dei pazienti con MGUS prevede una valutazione complessiva e attenta al fine di una adeguata caratterizzazione con stratificazione del rischio e conseguente programmazione del monitoraggio. Auspicabile, inoltre, un approccio multidisciplinare che tenga conto della variabilità dei quadri clinico-biomorali che si possono presentare e della possibilità di un coinvolgimento di molteplici organi o apparati.

Bibliografia

1. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64:814-26.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
3. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2018;131:163-73.

4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
6. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-9.
7. Lee DJ, El-Khoury H, Tramontano AC, et al. Mass spectrometry-detected MGUS is associated with obesity and other novel modifiable risk factors in a high-risk population. *Blood Adv* 2024;8:1737-46.
8. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, et al. Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113:6386-91.
9. Landgren O, Shim YK, Michalek J, et al. Agent Orange exposure and monoclonal gammopathy of undetermined significance: an Operation Ranch Hand Veteran cohort study. *JAMA Oncol* 2015;1:1061-8.
10. Weinreb NJ, Mistry PK, Rosenbloom BE, Dhodapkar MV. MGUS, lymphoplasmacytic malignancies, and Gaucher disease: the significance of the clinical association. *Blood* 2018;131:2500-1.
11. D'Souza L, Bhattacharya D. Plasma cells: you are what you eat. *Immunol Rev* 2019;288:161-77.
12. Lakshman A, Paul S, Rajkumar SV, et al. Prognostic significance of interphase FISH in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia* 2018;32:1811-5.
13. Brousseau M, Leleu X, Gerard J, et al. Hyperdiploidy is a common finding in monoclonal gammopathy of undetermined significance and monosomy 13 is restricted to these hyperdiploid patients. *Clin Cancer Res* 2007;13:6026-31.
14. Zandecki M, Lai JL, Geneviève F, et al. Several cytogenetic subclones may be identified within plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, both at diagnosis and during the indolent course of this condition. *Blood* 1997;90:3682-90.
15. Mikulasova A, Wardell CP, Murison A, et al. The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma. *Haematologica* 2017;102:1617-25.
16. Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2017;102:2077-85.
17. Awada H, Thapa B, Awada H, et al. A comprehensive review of the genomics of multiple myeloma: evolutionary trajectories, gene expression profiling, and emerging therapeutics. *Cells* 2021;10:1961.
18. Kaur G, Jena L, Gupta R, et al. Correlation of changes in subclonal architecture with progression in the MMRF CoMMpass study. *Transl Oncol* 2022;23:101472.
19. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010;24:1121-7.
20. Bird J, Behrens J, Westin J, et al. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol* 2009;147:22-42.
21. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 2010;150:28-38.
22. van de Donk NWJ, Palumbo A, Johnsen HE, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica* 2014;99:984-96.
23. Iberri D, Liedtke M. MGCS: where do we stand today? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024;2024:482-8.
24. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* 2018;132:1478-85.

I linfomi: inquadramento diagnostico, stadiazione, e principi di terapia

Emanuele Cencini

Azienda Ospedaliera Universitaria Senese e Università di Siena, Italia

Introduzione

I linfomi rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie ematologiche, che derivano dalla trasformazione ed espansione clonale di una popolazione di linfociti (B, T o NK), che possono andare incontro ad un processo di trasformazione neoplastica nelle varie fasi del percorso maturativo.¹ Rappresentano il quinto tipo di tumore per frequenza nei paesi occidentali, con un'incidenza complessiva pari a circa 15-20 nuovi casi per 100 mila abitanti all'anno, in progressivo incremento soprattutto in relazione all'aumento dell'età media della popolazione generale.²⁻⁵

Con la scoperta delle cellule di Reed-Sternberg si è posta la linea di demarcazione tra linfoma di Hodgkin (LH) e linfomi non Hodgkin (LNH), che presentano notevoli differenze non solo morfologiche ma anche cliniche e terapeutiche.^{1,3} La variabilità clinica e biologica dei linfomi ha dato luogo ad una notevole serie di classificazioni secondo criteri morfologici, immunofenotipici, genetici e molecolari, fra le quali quelle attualmente riconosciute sono quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (quinta edizione) e quella dell'*International Consensus*, entrambe pubblicate nel 2022.^{6,7} Senza soffermarsi sulla descrizione delle singole entità, una prima distinzione, oltre a quella tra LH e LNH, avviene in base alla cellula di origine (linfocita B, T o NK). I linfomi che originano dai linfociti B rappresentano il 90% del totale, mentre il restante 10% è rappresentato dalle forme

T/NK. Il secondo spartiacque è rappresentato dallo stato maturativo della cellula di origine, in quanto vi sono entità nosologiche che originano dai precursori linfoidi mentre altre si sviluppano a partire da cellule B, T o NK mature.^{6,7} Inoltre, per quanto riguarda l'andamento clinico, i linfomi si suddividono in indolenti, a lenta crescita e buona prognosi, ed aggressivi, la cui progressione può essere molto rapida e che possono risultare fatali in poche settimane se non adeguatamente trattati.⁸ Infine, per quanto concerne le localizzazioni di malattia, può essere utile suddividere i linfomi tra forme nodali ed extranodali.⁸

L'eziologia rimane tutt'oggi sconosciuta, ma batteri, virus, agenti chimici, radiazioni ionizzanti e ultraviolette, condizioni di immunosoppressione primitiva e secondaria sono stati associati allo sviluppo dei linfomi.⁹ Un ruolo di rilievo spetta ad alcuni agenti infettivi, come illustrato in Tabella 1. Il virus di Epstein-Barr (EBV), che persiste nella maggior parte degli individui per tutta la vita come infezione asintomatica dei linfociti B, in presenza di una severa immunodeficienza può contribuire alla proliferazione delle cellule B e allo sviluppo di un linfoma.¹⁰⁻¹² Il virus è presente nel 100% dei casi di linfoma di Burkitt endemico e nel 15-35% delle forme sporadiche e associate al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), nonché in alcuni individui con Linfoma a cellule T/NK nasal-type.¹⁰⁻¹² L'herpes virus umano 8 (HHV-8), conosciuto anche come herpes virus associato al Sarcoma di Kaposi è associato all'insorgenza del linfoma B delle sierose e del linfoma B-diffuso a grandi cellule (DLBCL).¹³ HIV determina una stimolazione cronica dei linfociti B e dei macrofagi, potendo quindi favorire lo sviluppo di un LNH o un linfoma di Burkitt, anche in assenza di HHV-8.^{14,15} Il virus dell'epatite C riveste un importante ruolo patogenetico soprattutto nel linfoma della zona marginale.¹⁶ Inoltre, vi è una stretta correlazione tra l'insorgenza di linfoma della zona marginale associato alle mucose (MALT) gastrico e la prolungata infezione da *Helicobacter Pylori*, così come è stata documentata l'associazione tra linfoma della zona marginale degli annessi oculari e infezione da *Chlamydia psittaci*.^{17,18} Alcune malattie autoimmuni sono associate ad un'aumentata incidenza di linfoma; tra queste, l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren, il lupus eritematoso sistemico e la tiroidite di Hashimoto sono le più frequenti.^{19,20}

Per quanto riguarda le alterazioni genetiche, si distinguono in alterazioni primarie o secondarie, che conferiscono al clone neoplastico un vantaggio proliferativo e/o una maggiore resistenza all'apoptosi.²¹ Possono essere presenti mutazioni puntiformi, delezioni o traslocazioni che generano un aumento dell'espressione di oncogeni e/o una ridotta espressione di oncosoppressori, come illustrato in Tabella 2.²²

Corrispondente: Emanuele Cencini, Unità di Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese e Università di Siena, Viale Bracci, 16 – 53100 Siena, Italia.
Tel.: 0577586798. Fax: 0577586185.
E-mail: emanuele.cencini@ao-siena.toscana.it

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2025
Licensee PAGEPress, Italy
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2025; 13(2):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

Inquadramento diagnostico

La presentazione clinica dei linfomi è eterogenea, ma la modalità più comune è rappresentata da un ingrandimento significativo e persistente di uno o più linfonodi superficiali. Tuttavia, il linfoma può anche esordire in una sede profonda, non apprezzabile con la palpazione, spesso in sede mediastinica e/o addominale. Inoltre, le sedi iniziali di malattia possono essere anche extranodali, come ad esempio stomaco, tonsille, cute, intestino, polmone, osso, testicolo e sistema nervoso centrale. Sebbene qualsiasi stazione linfonodale possa essere coinvolta, nella maggior parte dei casi sono interessati primariamente i linfonodi latero-cervicali, sovraclaveari, ascellari e inguinali. La sintomatologia clinica può essere del tutto assente ma include la presenza di sintomi sistemici (febbre oltre 38°C, sudorazione notturna, perdita di peso di almeno il 10% in meno di 6 mesi) e manifestazioni legate alla sede di malattia. Se vi è una splenomegalia, questa può essere associata ad ipersplenismo, con dolore fianco sinistro, sensazione di tipo gravativo e sazietà precoce. Localizzazioni mediastiniche ed extranodali possono determinare problematiche di tipo ostruttivo, come la sindrome mediastinica con dispnea,

tosse, decubito ortopnoico, edema a mantellina e turgore delle vene giugulari. Nel caso dei MALT, il quadro d'esordio è generalmente condizionato dall'organo interessato, con epigastralgia e dispepsia nei MALT gastrici, che rappresentano la localizzazione più frequente.

L'iter diagnostico di fronte ad un paziente con linfadenopatia deve tenere conto che nella maggior parte dei casi si tratta di linfadenopatie reattive, cioè secondarie ad un processo infettivo o ad una patologia autoimmune e non ad un linfoma, come mostrato in Tabella 3.²³ Per tale ragione, è fondamentale eseguire una accurata diagnosi differenziale, in quanto i linfonodi reattivi hanno delle caratteristiche differenti da quelli neoplastici e soprattutto si riducono spontaneamente nel tempo o dopo aver curato l'infezione sottostante.²³

Per giungere ad una diagnosi il primo atto medico è rappresentato dall'anamnesi, che cerca di indagare le caratteristiche di insorgenza, la tempistica, la presenza o assenza di dolore o altri sintomi. Risulta molto utile cercare di capire se il paziente sia venuto a contatto con persone affette da malattie infettive già diagnosticate, come la mononucleosi, causata dal EBV o l'infezione da citomegalovirus, oppure se abbia avuto contatti con animali domestici, nell'ipotesi di una malattia da graffio di gatto o di una leishmaniosi. Inoltre, è fondamentale

Tabella 1. Agenti eziologici infettivi associati ai linfomi.

Agente infettivo	Tipo di linfoma
HTLV-1	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto
EBV	Linfoma di Burkitt, disordini linfoproliferativi post trapianto, LNH a cellule T/NK extranodali, nasal-type
HHV-8	DLBCL primitivo delle sierose
HIV	DLBCL, linfoma di Burkitt
HCV	LNH zona marginale splenico
<i>Helicobacter Pylori</i>	MALT gastrico
<i>Campylobacter Jejuni</i>	MALT del piccolo intestino
<i>Chlamydia Psittaci</i>	MALT annessi oculari

HTLV-1, virus della leucemia a cellule T dell'adulto; EBV, virus di Epstein-Barr; HHV-8, herpes virus umano 8; LNH, linfomi non Hodgkin; DLBCL, linfoma B-diffuso a grandi cellule; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HCV, virus dell'epatite C; MALT, linfoma della zona marginale associato alle mucose.

Tabella 2. Anomalie genetiche ricorrenti nei linfomi non Hodgkin.

Alterazione citogenetica	Oncogene	LNH istotipo
t(14;18)(q32;q21)	Bcl-2	Linfoma follicolare
t(11;14)(q13;q21)	Bcl-1	Linfoma mantellare
t(11;18)(q21;q21)	API2-MALT1	Linfoma marginale extranodale
t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11)	c-MYC	Linfoma di Burkitt
t(2;5)(p23;q35)	NPM/ALK	Linfoma a grandi cellule T anaplastico

LNH, linfomi non Hodgkin.

Tabella 3. Possibili cause di linfadenopatia.

Malattie autoimmuni	Lupus eritematoso sistemico Artrite reumatoide Artrite reumatoide giovanile (malattia di Still) Sindrome di Sjögren Malattia da IgG4
Malattie infettive	Batteriche (stafilococco, streptococco, tubercolosi, sifilide, malattia da graffio di gatto, malattia di Lyme) Virusali (HIV, COVID-19, EBV, CMV, HHV-8) Parassitarie (toxoplasmosi, malaria, leishmaniosi)
Malattie neoplastiche	Linfomi, leucemie, metastasi di neoplasie solide
Altre cause	Sarcoidosi, malattia di Castleman, istiocitosi, mastocitosi

HIV, virus dell'immunodeficienza umana; EBV, virus di Epstein-Barr; CMV, citomegalovirus; HHV-8, herpes virus umano 8.

sapere se abbia avuto rapporti sessuali non protetti (possibile infezione da HIV o sifilide) e se si sia recentemente recato in zone a rischio per specifiche patologie infettive, come la malattia di Lyme, la tubercolosi, la malaria o la toxoplasmosi.

Il secondo atto medico è sicuramente rappresentato dall'esame obiettivo, che ha lo scopo di esaminare la sede, la forma, il numero, le dimensioni, la dolorabilità, la consistenza e la mobilità sui piani sottostanti delle linfadenopatie riferite dal paziente, includendo anche la palpazione di fegato e milza. In un recente studio che ha indagato 1401 pazienti con linfadenopatia, nel 54,1% dei casi il quadro si è risolto spontaneamente o con terapia empirica e solo il 5% dei casi ha ricevuto una diagnosi di neoplasia.²⁴ Le linfadenopatie a maggior rischio per essere di natura neoplastica sono risultate quelle generalizzate, persistenti, maggiori di 2 cm o associate a sintomi sistemici. In tal senso, anche se l'emocromo e gli esami ematici non permettono di fare diagnosi di linfoma, di fronte ad un paziente con linfadenopatia, possono sicuramente essere di aiuto per la diagnosi differenziale. Una linfocitosi persistente, soprattutto se associata ad anemia o piastrinopenia lievi-moderate, può orientare verso una malattia linfoproliferativa cronica, mentre un aumento degli indici di flogosi come VES (velocità di eritosedimentazione), fibrinogeno e frazione α -2 all'elettroforesi delle proteine è di frequente riscontro nel LH e un notevole aumento di latticodeidrogenasi può porre il sospetto di un LNH ad istologia aggressiva.^{23,24}

Risulta poi utile eseguire una radiografia del torace, per evidenziare sia una possibile infezione, ma anche un versamento pleurico e la presenza di una massa mediastinica di natura neoplastica. Inoltre, di fondamentale importanza appare l'esame ecografico dell'addome e delle stazioni linfonodali, che rappresenta un ausilio per analizzare le caratteristiche del linfonodo e comprendere se sia con maggiore probabilità di tipo reattivo oppure sospetto per essere di natura patologica. I linfonodi neoplastici infatti appaiono tondeggianti, con il rapporto tra asse lungo e asse corto inferiore a 2 e l'asse corto superiore a 10 mm, sono ipoecogeni, con perdita dell'ilo e una distribuzione del flusso sanguigno prevalentemente periferica.²⁵

Quindi, di fronte ad una linfadenopatia sospetta, per arrivare alla diagnosi è necessario ricorrere alla biopsia escissionale chirurgica della sede interessata, che permetta al Patologo di poter osservare l'architettura del tessuto (solitamente sovvertita in caso di linfoma) e di eseguire le indagini immunoistochimiche necessarie ad individuare con precisione il tipo di linfoma.^{1,6,7} Nel caso di lesioni profonde o parenchimali la biopsia escissionale può essere sostituita, soprattutto nei casi ad elevato rischio anestesilogico/chirurgico, da una biopsia con ago tranciante eco-tomografia computerizzata guidata, mentre risulta da evitare l'esecuzione della biopsia con ago sottile (o ago aspirato), la quale consente di ottenere

solamente campioni citologici.^{1,6,7} Nel caso di sospetto linfoma di tipo extranodale bisogna invece procedere con una biopsia dell'organo interessato (ad esempio, per la diagnosi di MALT gastrico è necessaria una gastroscopia). Nei casi in cui il paziente presenti invece una linfocitosi, con o senza citopenia e splenomegalia, ma in assenza di linfadenopatie, il sospetto diagnostico di linfoma può essere posto dallo striscio di sangue e dall'immunofenotipo eseguiti su sangue periferico, ma in tali situazioni l'esame diagnostico dirimente è la biopsia osteomidollare (BOM).^{1,6,7}

Stadiazione

Posta la diagnosi, il passo successivo consiste nel determinare l'estensione della malattia, mediante una serie di indagini volte ad esaminare le possibili sedi. Questo complesso di esami prende il nome di stadiazione. La stadiazione, oltre a definire la taglia iniziale di malattia (*tumor burden*), permette anche di eseguire un'adeguata ristadiazione (valutazione degli effetti del trattamento e definizione della risposta) al termine della terapia. Le indagini strumentali essenziali per la stadiazione sono la TC collo-torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto (da estendere all'encefalo in caso di istologie ad alto rischio come il linfoma di Burkitt o di sintomatologia neurologica) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18-F fluorodesossiglucosio (FDG), quest'ultima in tutti i linfomi captanti il 18F-FDG, che includono il LH e in linea generale tutti i LNH sia B che T ad eccezione dei linfomi indolenti non follicolari (LNH zona marginale, linfoma linfoplasmacitico e linfoma linfocitico). La PET è un esame di imaging funzionale; visto che i tessuti neoplastici sono caratterizzati da un aumentato metabolismo, la sensibilità è elevata ma non altrettanto la specificità e per tale ragione deve essere integrata dalla tomografia assiale computerizzata e dalla valutazione clinica. Va inoltre effettuata in tutti i linfomi, tranne il LH, la BOM, prelevando con un apposito ago, previa anestesia locale, un cilindro osseo di almeno 1,5 cm a livello della cresta iliaca postero-superiore, allo scopo di verificare la presenza e l'entità del coinvolgimento del midollo osseo. Se è presente localizzazione extranodale, vi sarà la necessità di eseguire esami specifici (ad esempio esofagogastroduodenoscopia nei linfomi gastrici, risonanza magnetica nei linfomi cerebrali, ecografia testicolare nei linfomi del testicolo o nel linfoma di Burkitt).^{1,6,7} Completate le indagini, è necessario inquadrare i risultati in un sistema di stadiazione standardizzato e riproducibile; a tutt'oggi mantiene la sua validità la stadiazione di Ann Arbor, che si basa sul numero delle stazioni linfonodali, sulla loro distribuzione rispetto al diaframma, sull'interessamento di altri organi e sulla eventuale presenza di sintomi sistemici.²⁶ Il sistema, come illustrato in Tabella 4, prevede quattro stadi, con

Tabella 4. Stadiazione di Ann-Arbor.

Stadio I	Coinvolgimento di una singola stazione linfonodale Stadio IE se singola localizzazione extranodale
Stadio II	Coinvolgimento di almeno 2 stazioni linfonodali sullo stesso lato del diaframma Stadio IIE se singola localizzazione extranodale e localizzazione ai linfonodi tributari dell'organo sullo stesso lato del diaframma
Stadio III	Coinvolgimento di stazioni linfonodali da entrambi i lati del diaframma Se include la milza si parla di stadio IIIs
Stadio IV	Localizzazione extranodale nell'ambito di una malattia diffusa (fegato, midollo osseo, polmone, cute, osso) Non fanno stadio le infiltrazioni dei parenchimi esclusivamente per contiguità

la lettera E vengono indicate le localizzazioni extranodali, con la lettera X le adenopatie massive, definite “bulky”. Secondo la revisione di Lugano, la suddivisione in A e B in base alla presenza dei sintomi sistemici, mantiene la sua validità solo per il LH, mentre nei LNH si può omettere in quanto la presenza dei sintomi non modifica la scelta terapeutica.²⁷

Principi di terapia e risposta al trattamento

I linfomi rappresentano una categoria notevolmente eterogenea dal punto di vista biologico e clinico e ciò si riflette sulle opzioni di trattamento, che trovano nella chemioterapia, nell’immunoterapia e, con un ruolo complementare, nella radioterapia (RT) le principali armi a disposizione per la cura. La scelta del trattamento, la dose, il numero di cicli e l’eventuale aggiunta della RT vanno modulati sulla base delle caratteristiche della malattia (come lo stadio e gli score prognostici) e del paziente (età e fitness).

Per il LH, la terapia di prima linea è rappresentata dallo schema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina).²⁸ Nei pazienti con malattia localizzata (stadio I-IIA) senza fattori di rischio aggiuntivi (*early favorable*) si possono somministrare due cicli di ABVD seguiti da consolidamento con RT 20Gy oppure mettere in atto una strategia basata sulla PET2 (eseguita dopo due cicli); in caso di PET2 negativa per malattia, si somministra un terzo ciclo di Adiamicina, vinblastina, dacarbazina, senza bleomicina (AVD) seguito da RT consolidamento 20Gy.²⁹ Nei pazienti con fattori di rischio aggiuntivi (età maggiore di 50 anni, VES elevata, sintomi sistemici, massa *bulky* mediastino), definiti *early unfavorable*, lo standard terapeutico consiste nell’ eseguire due cicli di ABVD, e nei pazienti PET2 negativi eseguire altri due cicli di AVD e consolidare con RT 30Gy.³⁰⁻³² Nei pazienti con malattia in stadio avanzato IIB-III si eseguono due cicli di ABVD e se PET2 negativa, si procede con altri quattro cicli di AVD.³³ Nello stadio IV si può sostituire alla bleomicina il brentuximab vedotin, anticorpo anti-CD30, somministrando 6 cicli di terapia indipendentemente dal risultato della PET2.³⁴

Nelle forme aggressive come il DLBCL, la combinazione più comunemente utilizzata è R-CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone, con l’aggiunta dell’anticorpo monoclonale anti-CD20 rituximab), sei cicli ogni 21 giorni.³⁵ Per i pazienti ad alto rischio secondo lo score IPI (punteggio ≥ 3) è indicata l’associazione polatuzumab-R-CHP in cui l’anticorpo anti-CD79b polatuzumab vedotin viene utilizzato al posto della vincristina.³⁶ Soprattutto nei casi ad elevato *tumor burden* risulta indicata una prefase con prednisone per circa 7 giorni, in modo da limitare il rischio di sindrome da lisi tumorale e rendere il paziente maggiormente in grado di affrontare il trattamento, limitando così la mortalità precoce.³⁷

Nei linfomi indolenti l’obiettivo del trattamento è in primo luogo il controllo dei sintomi e la preservazione della qualità di vita. Nel paziente asintomatico si mantiene un atteggiamento conservativo, noto come “*watch and wait*”, con monitoraggio clinico e laboratoristico, posticipando l’inizio della terapia qualora si evidenzino segni di progressione, come sintomi sistemici, peggioramento della crasi ematica, incremento dimensionale dei linfonodi o della milza. Nel linfoma follicolare, l’istotipo più frequente, in caso di malattia localizzata, si opta per una RT, eventual-

mente associata a terapia con rituximab.³⁸ Negli stadi avanzati, le terapie maggiormente utilizzate sono R-CHOP e rituximab in associazione alla bendamustina, con il rituximab impiegato poi come terapia di mantenimento nei pazienti responsivi, ogni 2 mesi per 2 anni.³⁹ Nel caso infine di alcune forme di linfoma indolente che si associano ad un’infezione cronica, la terapia diretta contro l’agente infettivo può permettere l’eradicazione del linfoma. Il principale esempio è rappresentato dal linfoma della zona marginale tipo MALT dello stomaco associato ad infezione da *Helicobacter Pylori*.⁴⁰

In linea generale, nei LNH è raccomandata una rivalutazione intermedia dopo tre/quattro cicli mediante TC collo, torace, addome con mezzo di contrasto, in modo da identificare precocemente i pazienti refrattari, in cui modificare il trattamento, e portare a termine la terapia in atto in tutti coloro che hanno ottenuto almeno una risposta parziale. Al termine del trattamento la rivalutazione finale viene eseguita secondo i criteri di Lugano 2014 con PET-TC utilizzando il Deauville Score (DS) per valutare la risposta, considerando i valori di DS da 1 a 3 come risposta metabolica completa al trattamento; il DS 4 come risposta parziale per riduzione dell’uptake; e il DS 5 come progressione di malattia per comparsa di nuove lesioni captanti.^{41,42} Nei casi dubbi può essere utile, ove fattibile, procedere a una nuova biopsia delle lesioni residue in modo da confermare la presenza di malattia e indirizzare il successivo percorso terapeutico.

Bibliografia

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017;390:298-310.
2. Chen JJ, Tokumori FC, Del Guzzo C, et al. Update on T-Cell Lymphoma Epidemiology. *Curr Hematol Malig Rep* 2024;19:93-103.
3. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:61.
4. Berhan A, Almaw A, Damtie S, Solomon Y. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): epidemiology, pathophysiology, risk stratification, advancement in diagnostic approaches and prospects: narrative review. *Discov Oncol* 2025;16:184.
5. Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:631-46.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
8. Lynch RC, Gratzinger D, Advani RH. Clinical impact of the 2016 update to the WHO Lymphoma Classification. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:45.
9. Hjalgrim H, Engels EA. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med* 2008;264:537-48.
10. Leoncini L. Epstein-Barr virus positivity as a defining pathogenetic feature of Burkitt lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2022;196:468-70.
11. Navari M, Fuligni F, Laginestra MA, et al. Molecular signature of Epstein Barr virus-positive Burkitt

- lymphoma and post-transplant lymphoproliferative disorder suggest different roles for Epstein Barr virus. *Front Microbiol* 2014;5:728.
12. Volaric AK, Fedoriw Y. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: diagnostic overlaps and defining features. *Hum Pathol* 2025;156:105697.
13. Oksenhendler E, Meignin V. HHV-8 associated lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2022;34:432-8.
14. Pongas GN, Ramos JC. HIV-associated lymphomas: progress and new challenges. *J Clin Med* 2022;11:1447.
15. Carbone A, Vaccher E, Gloghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood* 2022;139:995-1012.
16. Mihaila RG. Hepatitis C virus-associated B cell non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2016;22:6214-23.
17. Malik K, Kodgire P. Insights into the molecular mechanisms of H. pylori-associated B-cell lymphoma. *Crit Rev Microbiol* 2024;50:879-95.
18. Melenotte C, Mezouar S, Mège JL, et al. Bacterial infection and non-Hodgkin's lymphoma. *Crit Rev Microbiol* 2020;46:270-87.
19. Ansari N, Salesi M. The association between primary Sjogren's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clin Rheumatol* 2024;43:2177-86.
20. Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1230-41.
21. Nishikori M. Recent advances in understanding the biology of follicular lymphoma. *Int J Hematol* 2025;121:326-30.
22. Schneider C, Pasqualucci L, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2011;28:167-77.
23. Motyckova G, Steensma DP. Why does my patient have lymphadenopathy or splenomegaly? *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:395-408.
24. Yenilmez E, Verdi Y, Ilbak A, et al. Demographic, clinic,al and laboratory characteristics for differential diagnosis of peripheral lymphadenopathy (LAP) and the etiologic distribution of LAP in adults; a multicenter, nested case-control study including 1401 patients from Turkey. *Intern Emerg Med* 2021;16:2139-53.
25. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, et al. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. *Iran J Med Sci* 2014;39:158-70.
26. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
27. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
28. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv19-29.
29. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598-607.
30. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24:3128-35.
31. Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4199-206.
32. Federico M, Fortpied C, Stepanishyna Y, et al. Long-term follow-up of the response-adapted intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 trial for localized hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2024;42:19-25.
33. Luminari S, Fossa A, Trotman J, et al. Long-term follow-up of the response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma trial. *J Clin Oncol* 2024;42:13-18.
34. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387:310-20.
35. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-5.
36. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:351-63.
37. Cencini E, Tucci A, Puccini B, et al. The elderly prognostic index predicts early mortality in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. An ad hoc analysis of the elderly project by the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2023;41:78-87.
38. Cencini E, Puccini B, Rigacci L, et al. Radiotherapy plus rituximab as first-line regimen for localized follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1420-6.
39. Nizzoli ME, Manni M, Ghiggi C, et al. Impact of immunochemotherapy with R-bendamustine or R-CHOP for treatment naïve advanced-stage follicular lymphoma: a subset analysis of the FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2023;41: 655-62.
40. Merli M, Arcaini L. Management of marginal zone lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022:676-87.
41. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1876-81.
42. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di *Tabelle/Figure* riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere *Tabelle/Figure* coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: m.meschi@ausl.mo.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: giulia.bertoni@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Giulia Bertoni, Journal Manager
giulia.bertoni@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020



www.pagepress.org
info@pagepress.org

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: giugno 2025

