

PREFAZIONE

È opinione diffusa (purtroppo anche tra i docenti) che allo studente interessi studiare il meno possibile, superare l'esame con facilità, conquistare la laurea (ossia il famoso pezzo di carta) e trovare al più presto una sistemazione, qualunque essa sia.

Gli Autori di *Core Curriculum. Endocrinologia e metabolismo* hanno, al contrario, tutt'altra opinione degli studenti, accanto ai quali hanno vissuto lunghi anni. Sanno che essi desiderano uscire dall'Università e affrontare la propria carriera e la vita preparati. Sanno che essi sono consapevoli che esser forti del sapere e avere la passione dello studio darà loro lo strumento per essere proiettati verso il futuro e mantenersi al passo con i rapidi e continui progressi che la scienza medica va compiendo. Sanno che essi desiderano dare il meglio di sé alla comunità e ai pazienti dei quali saranno responsabili. Sanno che anche quelli di loro che ostentano disincanto hanno in realtà grandi ideali. Sanno che gli studenti stessi hanno ormai fatta propria la filosofia del core curriculum, riassunta dalla sequenza "*sapere, saper fare, saper essere*", e che sono consapevoli che il *non sapere* conduce alla malpratica e pertanto preclude tanto il *saper fare* che il *saper essere*.

Ed è per questo che gli Autori nell'elaborare questo testo non hanno voluto farne un semplice "companion" del più esteso e diffuso volume *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo* inserito nella Collana di Patologia Sistemica, Medi-

ca e Chirurgica e pubblicata da questo stesso editore, ma continuare a stimolare in chi se ne avvarrà la curiosità e il desiderio di "capire" e di saperne di più, senza peraltro trascurare le esigenze concrete dello studente. Così, il suggerimento di una serie di indirizzi non solo faciliterà chi avesse desiderio di maggiori approfondimenti, ma fornirà anche l'indirizzo del sito ministeriale dov'è possibile consultare i test d'ammissione alle Scuole di Specializzazione.

Questo volume è stato ideato e realizzato pensando agli studenti del quarto anno del Corso di Laurea in Medicina, che dal biennio propedeutico si affacciano al triennio clinico. Pertanto, esso mette l'accento sugli aspetti fisiopatologici rapportandoli ai correlati clinici, mentre si limita a dare solo cenni informativi generali circa aspetti – quali ad esempio la terapia – che saranno oggetto di approfondimento negli anni di corso successivi.

Gli Autori si augurano di essere riusciti nel loro intento.

Giovanni Faglia
Paolo Beck-Peccoz
Anna Spada
Andrea Lania

Core Curriculum

Approfondimenti
e schematizzazioni...

4 SINDROMI MIELODISPLASTICHE

G.L. CASTOLDI

KEY POINTS

- DEFINIZIONE: Disturbi della cellula staminale caratterizzati da disematopoiesi midollare, citopenia periferica e possibile evoluzione leucemica (30%).
- Eziologia: Forme idiopatiche e secondarie.
- CLASSIFICAZIONE SMD:
 - classificazione FAB: 5 sottogruppi:
 - anemia refrattaria (AR),
 - anemia sideroblastica idiopatica con sideroblasti ad anello (ASIA),
 - anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB),
 - AREB in transizione leucemica,
 - leucemia mielomonocitica cronica.
 - classificazione WHO: forme unipolifilari, esclusione AREB-t, LMtMOC inclusa tra le sindromi mielodisplastiche e mielodisplastiche, sindrome da 5q-, MDS-U non classificabile.
- PROGNOSI: IPSS.
- TRATTAMENTO:
 - supporto trasfusionale;
 - fattori crescita (Epo, G-CSF);
 - chemioterapia;
 - inibitori metilazione DNA (5-azacitidina);
 - trapianto di midollo;
 - farmaci antiangiogenetici (talidomide, lenalidomide);
 - agenti immunosoppressori (siero antilinfocitario, ciclosporina).

DEFINIZIONE

Le sindromi mielodisplastiche (SMD) comprendono un gruppo eterogeneo di disturbi clonali acquisiti della cellula staminale pluripotente, contrassegnati da disematopoiesi midollare, citopenia periferica e, spesso, dotati della capacità di progredire verso una forma di leucemia mieloide acuta.

Negli anni passati varie designazioni hanno caratterizzato questo gruppo eterogeneo di malattie, sottolineando prevalentemente ora l'aspetto dell'anemia (anemia arigenativa, anemia refrattaria, anemia sideroacrestica, anemia diseritropoietica acquisita, anemia refrattaria con midollo iperplastico), ora piuttosto la possibilità di evoluzione leucemica del clone e quindi una condizione di "sindrome preleucemica" (dismielopoiesi preleucemica, anemia refrattaria con eccesso di blasti, leucemia oligoblastica).

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Il quadro della mielodisplasia può essere primitivo, senza identificazione cioè di alcuna causa eziologicamente significativa, oppure secondario all'esposizione a fattori tossici (con anamnesi positiva per solventi organici, pesticidi, assunzione di alcolici o altri citotossici, esposizione a radiazioni ionizzanti, a piombo, a trattamenti con antibiotici).

Accanto a questi fattori, si ammette che possano intervenire nelle genesi delle SMD anche fattori microambientali quali alterazioni dello stroma e in particolare dell'angiogenesi o, come nel caso delle forme a midollo ipocellulare, anche alterazioni immunologiche.

La SMD primaria è generalmente una malattia dell'età adulta, che si manifesta in circa 1 persona su 500 oltre i 60 anni. Meno del 10% di queste forme può occorrere in età giovanile. È lievemente più comune nei maschi rispetto alle femmine.

La SMD secondaria tende invece a manifestarsi nella maggior parte dei casi in età relativamente giovanile.

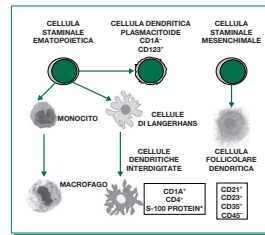


FIGURA 7.4 Derivazione delle cellule istiocitiche e dendritiche (modificata da Jaffe e coll. - IARC Press 2008).

zati da un esordio acuto con febbre di non facile interpretazione, ascrivibile alla liberazione di sostanze pirogiche che derivano dalle cellule in disfacimento. L'anemia e la leucopoiestropenia sono variabili.

A volte è rilevabile un quadro emittico con positività ai test di Coombs (fagocitosi immunomediata). L'epatospленomegalia si riscontra nella maggior parte dei pazienti (circa il 70%). La malattia può manifestarsi in qualsiasi età. Prevalentemente la si os-

CAPITOLO 7 — Patologia del sistema monocito-macrofagico 161

serva verso il terzo e quarto decennio di vita con lieve prevalenza per il sesso maschile. Il decorso è rapido nei pazienti non trattati, in genere inferiore a un anno.

La diagnosi differenziale va posta con le forme reattive e con alcuni linfomi maligni a grandi cellule. Il trattamento ha lo scopo di controllare la proliferazione cellulare maligna mediante terapia antiproliferativa (CHOP, m-BACOD, HD-MTX ecc.).

ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS

Sotto questa definizione sono raggruppate numerose patologie che in passato erano descritte con la denominazione di istiocitosi X. (Su questo argomento VEDI FOCUS ON: ISTIOGENESI DELLE NEOPLASIE DA CELLULE ISTIOCITICHE E DENDRITICHE, IN QUESTA PAGINA.)

In ambito clinico si configurano, in rapporto all'estensione delle lesioni e degli organi interessati, tre principali forme: il **granuloma eosinofilo**, la **malattia di Hand-Schüller-Christian** e la **malattia di Letterer-Siwe**.

La cellula di Langerhans è un particolare tipo di macrofago presente nell'epidermide, nella mucosa, nei linfonodi, nel timo e nella milza.

Elementi cellulari, derivati da tali macrofagi, mostrano tipiche inclusioni citoplasmatiche (visibili in microscopia elettronica) a forma di racchetta (**corpi di Birbeck**), e fanno parte del sistema cellulare immunitario accessorio. La loro funzione principale è di "processare" gli antigeni e di "presentarli" ai linfociti T.

FOCUS ON

ISTIOGENESI DELLE NEOPLASIE DA CELLULE ISTIOCITICHE E DENDRITICHE

La controparte normale delle neoplasie sopramenzionate è rappresentata da macrofagi *myeloid-derived*, cellule dendritiche *myeloid-derived* e cellule dendritiche *stromal-derived*. I macrofagi e le cellule dendritiche costituiscono due differenti linee cellulari di derivazione da differenti precursori del midollo osseo (VEDI FIG. 7.4). Pur tuttavia si ammette che fenomeni di transdifferenziazione o differenziazione ibrida possano avvenire in precursori ematopoietici già orientati. Le cellule dendritiche *myeloid-derived* sono cellule presentanti l'antigene e sono reperibili in vari distretti in diversi stati di attivazione. Le cellule di Langerhans sono cellule dendritiche (delle mucose e della cute) che presentano l'antigene alle T cellule. Tali cellule possono migrare ai linfonodi attraverso i linfatici. Le cellule dendritiche follicolari *stromal-derived* catturano e presentano l'antigene alle B cellule, e non avrebbero capacità di migrare.

Non esistono marker fenotipici unici per caratterizzare le cellule dendritiche e/o i macrofagi. L'impiego di appropriati *panel* immunofenotipici contribuisce alla caratterizzazione di tali cellule in associazione a indagini di biologia molecolare.

Brunning R.D., Orzi A., Germina U., Le Beau M.M., Porwit A., Baumann I., Vardiman J.W., Hellstrom-Lindberg E.: Myelodysplastic syndromes/neoplasia, overview. In: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri, H. Stein, J. Thiele, J.W. Vardiman (eds.): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues*, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008, pp. 87-93.

Cazzola M., Malcovati L.: Myelodysplastic syndromes - Coping with ineffective hematopoiesis, *N. Engl. J. Med.*, 352: 536-538, 2005.

Cazzola M., Invernizzi R.: Sideroblastic anemias. In: Youg N.S., Gerson S.L., High K.A. (eds.): *Clinical Hematology*, vol. 2, St. Louis: Mosby/Elsevier, 2006, pp. 721-732.

Ebert B.J., Pretz J., Bosco J., Chang C.V., Tamayo P., Gallili N., Raza A., Root D.E., Attar E., Ellis S.R., Golub T.R.: Identification of RPS14 as a 5q-syndrome gene by RNA interference screen, *Nature*, 451: 338-340, 2008.

Greenberg P., Cox C., Le Beau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz T., Vallespi T., Hamblin D., Oscier J., Ohyashiki K., Toyama G., Aul C., Mufti G., Bennett J.: International scorino system evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes, *Blood*, 89: 2079-2088, 1997.

Morgan M.A., Reuter C.W.M.: Molecularly targeted therapies in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias, *Ann. Hematol.*, 85: 139-163, 2006.

Rigolin G.M., Della Porta M., Bigoni R., Cavazzini F., Ciccone M., Bardi A., Cuneo A., Castoldi G.L.: rHuEpo administration in patients with low-risk myelodysplastic syndromes: evaluation of erythroid precursors' response by fluorescent in situ hybridization on May-Grunwald-Giemsa stained bone marrow samples, *Brit. J. Haematol.*, 119: 652-659, 2002.

Schiffer C.A.: World Health Organization and International Prognostic scorino system: The limitations of current classification systems in assessing prognosis and determining appropriate therapy in myelodysplastic syndromes, *Semin. Hematol.*, 45: 3-7, 2008.

Van den Bergh H., Michaux L.: 5q-, twenty-five years later: a synopsis, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 94: 1-7, 1997.

KEY POINTS

RICERCHE E PROSPETTIVE

118 Ematologia

della talidomide, che non dimostra effetti neurologici collaterali e che ha trovato un'indicazione elettiva nella sindrome da 5q- per il moltiplice effetto sull'eritropoiesi (incremento), antiticochinico (riduzione della produzione plasmatica e neutrofilia) e, probabilmente, anche diretto sul clone patologico (scomparsa dell'anomalia cromosomica).

RICERCHE E PROSPETTIVE

- La classificazione WHO ha ampliato la definizione di sottogruppi della SMD. Necessità di validazione e comparabilità con altre classificazioni.
- L'introduzione di nuovi criteri morfologici (IWGM-MDS) (eliminazione del basto di tipo III, nuova definizione dei promielociti, definizione dei sideroblasti) implica una revisione di casistiche precedenti.
- Definizione di SMD a carattere ipocellulare o iperfibrinogenico: necessità di criteri condivisi.
- Proposte di nuovi modelli di rischio (per es., Kantarjian H. e coll., *Cancer*, 113: 1351, 2008).
- Individuazione del ruolo di anomalie cromosomiche o di oncogeni nello sviluppo e progressione delle SMD.
- Sviluppo di nuovi farmaci indirizzati a contrastare eventi biologici patogeneticamente importanti nella evoluzione/sviluppo della malattia (fattori antiangiogenetici, inibitori di oncogeni, modificatori di alterazioni epigenetiche).
- Estensione dell'applicabilità dei trapianti di midollo (in considerazione della età avanzata dei pazienti).

Bibliografia

Alessandrino E.P., Amadori S., Barosi G., Cazzola M., Grossi A., Liberati L.N., Locatelli F., Marchetti M., Morra E., Rebulla P., Visani G., Tura S.: Italian Society of Hematology: Evidente-and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes: A statement of the Italian Society of Hematology, *Haematologica*, 87: 1286-1306, 2002.

Barrett J., Sauntharajah Y., Mollnes J.: Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: Distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology?, *Semin. Hematol.*, 37: 15-29, 2000.

Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton

Core Curriculum

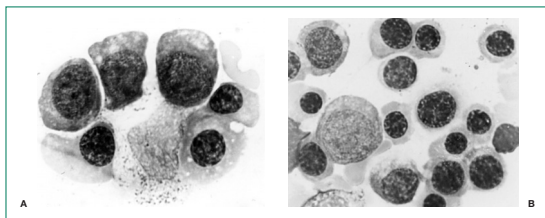


FIGURA 2.10
Quadri con diverso grado di trasformazione megaloblastica da carenza di folati. (A) Manifestazione severa con megaloblasti richiamanti il quadro dell'anemia perniciosa (anemia nutrizionale). (B) Alterazioni morfologiche degli eritroblasti di minore entità indotte da trattamenti con antimetaboliti (macroblasti).

I **disordini esfoliativi cutanei** comportano, per esempio nel caso della psoriasi diffusa, una perdita giornaliera di folati associata alla desquamazione pari fino a circa un quarto del fabbisogno. L'eventuale impiego del metotrexato a scopo terapeutico aggrava il deficit e suggerisce l'impiego profilattico dei folati per via orale.

La **diagnosi di laboratorio** dello stato di carenza di folati si fonda sul dosaggio dei livelli sierici.
La **terapia** della carenza di folati si fonda sulla

somministrazione orale di 5-15 mg/die di acido folico. La via parenterale è da riservare a pazienti con assorbimento enterico compromesso. La durata della terapia, variabile in rapporto alla causa di deficit di folati, deve tenere presente la necessità, una volta corrotto il deficit emoglobinico, di ripristinare le scorte dell'organismo. Ove non sia possibile rimuovere la causa responsabile della carenza di acido folico sarà necessario instaurare una terapia di mantenimento a dosaggio di 1-5 mg/die.

TABELLA 2.8 Farmaci in grado di indurre megaloblastosi o anemia megaloblastica

- Farmaci interferenti con il metabolismo dei folati**
- **Inibitori della diidrofolato-reduttasi:** metotrexato, pirimetamina, triamterene, trimetoprim.
 - **Inibitori dell'assorbimento o utilizzo dei folati:** anticonvulsivanti, contraccettivi orali, cicloserina, metformina, nitrofurantoina, sulfasalazina.
- Farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina B₁₂**
- **Inattivazione della vitamina B₁₂:** protossido di azoto, metformina, p-aminosalicilato, neomicina, colchicina.
- Farmaci interferenti con la sintesi purinica e pirimidinica**
- **Inibitori della timidilato-sintetasi:** 5-fluorouracile, fluorodeossouridina.
 - **Inibitori della ribonucleasi-reduktasi:** idrossiurea.
 - **Inibitori della DNA-polimerasi:** citarabina, azidotimidina.
 - **Inibitori della sintesi purinica:** azatioprina, 6-mercaptopurina, toguanina.
 - **Farmaci che agiscono con meccanismo sconosciuto:** te-traciline, analgesici, vinblastina.

ANEMIE DA ALTERATA SINTESI DELL'EMOGLOBINA

KEY POINTS

- ✓ È un'anemia microcitica a lenta insorgenza, caratterizzata da ridotta sideremia, ridotta ferritinemia e livelli in genere aumentati di transferrina.
- ✓ Può derivare da un ridotto apporto dietetico o da perdite ematiche occulte, che vanno sempre ricercate.
- ✓ Può presentare sintomi extraematologici.
- ✓ La diagnosi differenziale deve tenere presente le talassemie.
- ✓ La terapia con solfato ferroso per os è efficace e dimezza il deficit di Hb in circa tre settimane, correggendo l'anemia in due mesi.

KEY POINTS

NON DIMENTICARE CHE...

NON DIMENTICARE CHE...

L'ipopituitarismo è spesso sottodiagnosticato. E questo perché:

- il quadro clinico dell'ipopituitarismo si manifesta in modo insidioso, con segni e sintomi poco specifici e più sfumati di quelli che caratterizzano i deficit delle ghiandole-bersaglio;
- l'ipopituitarismo si presenta frequentemente in età adulta/avanzata e numerosi segni e sintomi, quali impotenza, astenia, affaticabilità, depressione ecc., possono venire falsamente attribuiti ai processi fisiologici dell'invecchiamento;
- una volta posto il sospetto clinico di ipopituitarismo, l'iter diagnostico è relativamente semplice;
- una volta accertata la presenza di ipopituitarismo, la correzione dei deficit determina un miglioramento della durata e qualità della vita.

Ipopituitarismo e sindromi genetiche complesse

Le sindromi genetiche che possono determinare ipopituitarismo possono essere sporadiche o familiari, con trasmissione generalmente recessiva, legate a geni autosomici o al cromosoma X. Vanno distinte dai quadri congeniti da decompressione ipotalamo-ipofisaria conseguente a trauma da parto.

TABELLA 2.5 Geni finora identificati la cui mutazione può causare deficit di IGF-I e nanismo

Espressione	Gene	Tipo di ereditarietà	Fenotipo e deficit ormonali
Embrionogenesi, ipotalamo e ipofisi	HEX-1	AR	Displasia setto-ottica, deficit ipofisi variabili
	PROP-1	AR	Deficit di GH, PRL, LH, FSH, TSH
	POU1F1	AR, AD	Deficit di GH, PRL, TSH
	REG	AD	Sindrome di Rieger con deficit di GH
Ipofisi	GHRHR	AR	Deficit recettore per il GHRH: deficit isolato di GH
	GH1	AR	Deficit isolato di GH tipo IA
		AR	Deficit isolato di GH tipo IB
		AD	Deficit isolato di GH tipo II
	?? GH1	X-linked AD	Deficit isolato di GH e ipogammaglobulinemia Molecola di GH biologicamente inattiva
Fegato e tessuti periferici	GHR	AR	S. di Laron, deficit di IGF-I con GHBP ridotte
	IGF-I	AR, AD AR	S. di Laron, deficit di IGF-I con GHBP normali/↑ Deficit di IGF-I

AD: autosomico dominante; AR: autosomico recessivo.

FOCUS ON

FOCUS ON

DIFFERENZIAZIONE DEI CITOTIPI IPOFISARI

L'adenipofisi contiene numerosi citotipi derivati da un progenitore comune, che si differenziano per azione di specifici fattori di trascrizione la cui attivazione porta alla completa maturazione strutturale e funzionale della ghiandola (Fig. F2.1). Il fattore di trascrizione POU-1 detto anche PIT-1, per esempio, induce l'espressione cellulare-specifica di TSH, PRL e GH. Il fattore PROP-1 è a sua volta coinvolto nello sviluppo delle linee cellulari PIT-1 specifiche e delle cellule gonadotrope, alla cui differenziazione contribuiscono l'espressione cellulo-specifica dei recettori nucleari SF-1 e DAX-1. Infine, lo sviluppo delle cellule corticotrope prevede l'attivazione dei fattori di trascrizione Tpit, Pit1, Neuro D₁ nelle cellule che esprimono la POMC. L'origine comune dei citotipi ipofisari conferisce loro la capacità di transdifferenziarsi.

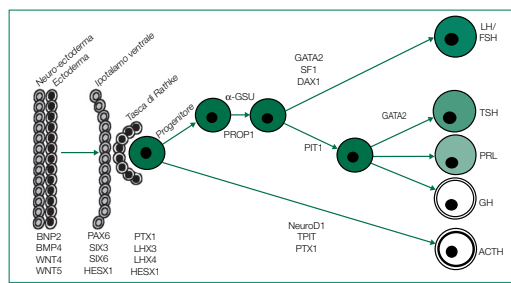


FIGURA F2.1
L'organogenesi e la differenziazione dei diversi citotipi ipofisari è sotto il controllo di geni codificanti per fattori di trascrizione che si attivano in sequenza nelle diverse fasi dello sviluppo embrionario. Mutazioni di questi geni sono state identificate in pazienti con ipopituitarismo congenito combinato. È questo il caso, per esempio, dei geni codificanti per PIT-1 (coinvolto nella differenziazione delle cellule lattotrope, somatotrope e tireotrope) o di quelli codificanti per PROP-1 (responsabile della differenziazione delle cellule lattotrope, somatotrope e tireotrope). Lo schema raffigurato è tratto da studi sul topo.

Affezioni ipofisarie d'origine clinico di Sir Kallmann, carattere po associato ad azione legata al cione dei neuroni arcuato dell'ipotalamo codificano protei circa un quinto.

Moon e di **Bardet-Biedl** sono forme a trasmissione autosomica recessiva caratterizzate da obesità, retinite pigmentosa, ritardo mentale, polidattilia, bassa statura e ipogonadismo ipogonadotropo da deficit di GnRH. La sindrome di **Alstrom** è un'affezione autosomica recessiva caratterizzata da degenerazione retinica che conduce a cecità, obesità, bassa statura, nefropatia, ipogonadismo ipogonadotropo da difetto di GnRH con frequente criptorchidismo e obesità di alto grado, e talora disordini della termoregolazione e rarissime forme dovute a deficit dei fattori di trascrizione. Esistono forme genetiche nelle quali predomina il deficit di GH associato al deficit di altre tropine, per le quali sono stati finora identificati alcuni geni coinvolti nella organogenesi e differenziazione dei vari stiptipi cellulari ipofisari (Vedi Fig. 2.1). Queste forme sono estremamente rare e si presentano sia in forma familiare, con trasmissione autosomica recessiva, che sporadica (Tab. 2.5).

REGOLAZIONE. La secrezione di GH è pulsatile e regolata in senso stimolatorio dal GHRH e dai ghrelini e in senso inibitorio dalla somatostatina, che sono a loro volta modulati da fattori nervosi, metabolici e ormonali, quali il sonno e gli stress fisici e psichici, l'ipoglicemia, gli oppioidi, gli estrogeni, le catecolamine e i glicocorticoidi. La secrezione di GH ha una pulsatilità di fondo cui si sovrappongono picchi spo-

... utili strumenti per agevolare l'apprendimento