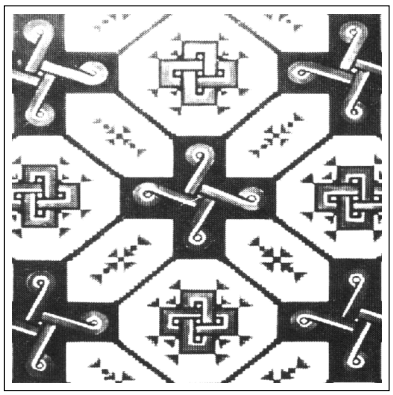
ISSN 0394 3291

Caleidoscopio

Italiano



Giovanni Maria Fiori
Mario Alberti
Maria Grazia Murtas
Letizia Casula
Pierfranco Biddau

Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione della Clinica Pediatrica I - Ospedale Regionale per le Microcitemie,
Via Jenner sn - 09121 Cagliari
1Servizio di Anatomia Patologica
Ospedale Oncologico Businco di Cagliari

Il linfoma di Hodgkin

103

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1996

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors.* Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono e fax) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con una lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

L'eziologia della malattia di Hodgkin rimane tuttora non completamente chiarita e, sebbene alcune evidenze epidemiologiche facciano pensare ad una possibile natura infettiva della neoplasia, l'agente eziologico non è stato individuato.

Infatti, il possibile ruolo del virus di Epstein-Barr quale agente eziologico sembra essere stato ridimensionato, anche se non si esclude un ruolo come co-fattore.

Inoltre, sebbene di probabile natura infettiva, la malattia di Hodgkin non è assolutamente una malattia contagiosa ed è invece probabilmente collegata ad una immunodeficienza.

L'origine della cellula di Sternberg è sicuramente uno degli aspetti più oscuri della malattia. Recentemente è stato ipotizzato che la cellula di origine sia la interdigitating reticulum cell (IRC) e che la malattia altro non sia che un ibridoma in vivo della IRC con i linfociti B e / o T.

Tuttavia il quadro risulta tutt'altro che semplice poiché l'IRC non è una cellula suscettibile all'EBV. Pertanto alcuni autori hanno ipotizzato l'intervento anche di un retrovirus.

Gli studi di biologia molecolare hanno inoltre suggerito il possibile ruolo di alcune molecole con potenzialità oncogenica e tra queste gli oncogeni bcl-2 e MDM2 oltre agli anti-oncogeni quali ad esempio la p53.

In tutte queste incertezze, anche affascinanti, è certo invece che il trattamento della malattia di Hodgkin ha conseguito in questi anni dei successi notevoli e questa è sicuramente una informazione molto positiva.

La monografia che presentiamo rappresenta la continuazione ideale di precedenti volumi della collana dove sono stati sviluppati i temi di oncoematologia (vedi Caleidoscopio 38 e 78) e completa il quadro sui linfomi.

Gli autori sono ormai sperimentati e siamo sicuri che anche questo volume otterrà lo stesso successo dei precedenti ormai da tempo esauriti.

Il Dott. Giovanni Maria Fiori è Aiuto del Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione della Clinica Pediatrica I di Cagliari. Specialista in Immunoematologia, inizialmente si è occupato di genetica lavorando col Prof. Siniscalco al mappaggio del cromosoma X e dal 1984 si occupa di oncoematologia.

Il Dott. Mario Alberti, laureato in Medicina e Chirurgia, specializzato in Pediatria, è stato assistente universitario presso la Clinica Pediatrica di Cagliari. Durante tale periodo si è interessato di problematiche ematologiche, con particolare riguardo alla coagulazione e all'oncoematologia, le cui ricerche sono apparse su prestigiose riviste. Attualmente è Aiuto corresponsabile presso il Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione della stessa Clinica, ove continua proficuamente ad occuparsi di oncoematologia, in particolare di leucemie acute e mielodisplasie.

La Dott.ssa Maria Grazia Murtas Aiuto del Servizio di Anatomia Patologica dell'Ospedale Oncologico Businco di Cagliari. Da anni si occupa di linfomi, pubblicando su numerose riviste.

La Dott.ssa Letizia Casula è Assistente presso il Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione dal 1993. Si é occupata in passato di biologia molecolare ed in particolare dello studio molecolare dell'emofilia A, delle talassemie, della malattia di Wilson e della distrofia muscolare di Duchenne. Per tali studi ha conseguito nel '94 il titolo di Dottore in Terapia Pediatrica e Farmacologia dell'Età dello Sviluppo.

Il Prof. Pierfranco Biddau, libero docente di Clinica Pediatrica presso l'Università di Cagliari, è responsabile del Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione della Clinica Pediatrica I. E' autore di numerose pubblicazioni comparse su prestigiose riviste.

Sergio Rassu

Introduzione

Il morbo di Hodgkin è una malattia neoplastica eterogenea (Kadin, 1992) che origina dal sistema linfatico, il cui comune denominatore è rappresentato dalla presenza della cellula di Reed-Sternberg (R-S) o delle sue varianti, nel contesto di un appropriato e caratteristico pabulum citologico rappresentato da linfociti, istiociti, eosinofili, plasmacellule e neutrofili. La presenza e la proporzione delle cellule di R-S o delle sue varianti e la componente reattiva rappresentano sia la conditio sine qua non per fare diagnosi di malattia sia per definirne l'istotipo.

Nonostante la prima descrizione risalga a oltre un secolo e mezzo fa, il morbo di Hodgkin continua a rappresentare uno dei capitoli più affascinanti dell'oncoematologia, sia sotto il profilo biologico che sotto quello terapeutico, per i notevoli successi ottenuti con i moderni approcci terapeutici.

Epidemiologia

Il morbo di Hodgkin (MH) è una neoplasia poco frequente, ma non rara (figura 1, 2).

Infatti dai dati di grandi registri nazionali, come quelli degli Stati Uniti e della Gran Bretagna, si calcola un'incidenza globale di circa 2.7 casi per 100.000 abitanti per anno (Jarrett, 1992), per cui riferendosi a tali dati, si può ipotizzare in Italia un'incidenza di circa 1100-1200 nuovi casi all'anno.

Il rapporto maschi/femmine risulta superiore all'unità, tuttavia non è costante in tutti i gruppi di età nelle differenti aree geografiche (Jarrett, 1992; Bonadonna, 1994). Tale rapporto tende all'unità nell'istotipo a sclerosi nodulare (SN).

Per quanto riguarda le curve di incidenza per età (figura 3), queste hanno un andamento caratteristicamente bimodale, con un primo picco tra i 20-25 anni e un secondo picco dopo i 50 anni (Jarrett, 1992; Leventhal e Donaldson, 1993).

Dalle analisi dei registri nazionali e dalle numerose indagini epidemiologiche (Jarrett, 1992; Leventhal e Donaldson 1993) si evincono alcuni dati interessanti:

1) il MH è raro prima dei 5 anni e dopo i 15 anni, ed è più frequente nella razza bianca che in altre;

2) una più elevata incidenza relativa si osserva nelle nazioni a maggior sviluppo economico;

3) nelle aree geografiche meno sviluppate, o comunque in classi sociali meno abbienti, si osserva un'incidenza relativa più elevata nei bambini al di sotto dei 15 anni, nei quali prevalgono istotipi più aggressivi.

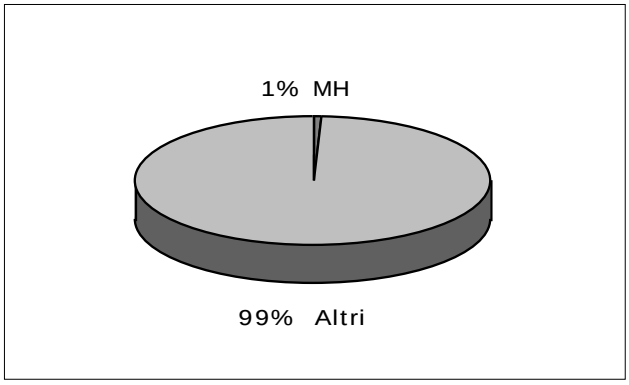


Figura 1. Incidenza MH rispetto ad altri tumori.

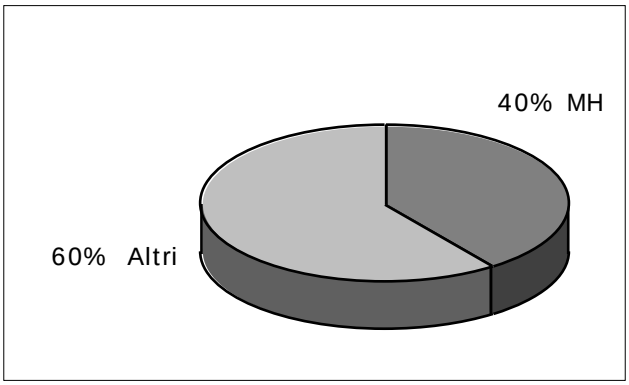


Figura 2. Incidenza MH rispetto ad altri linfomi.

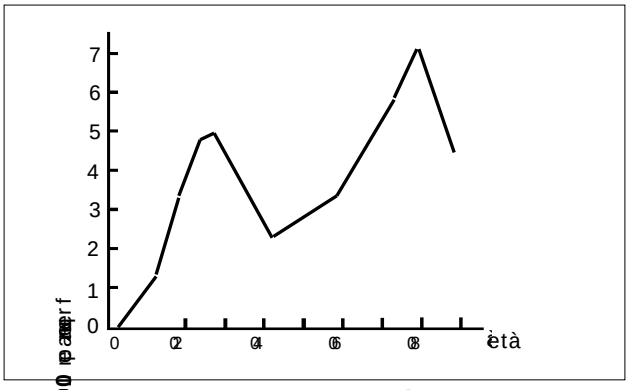


Figura 3. Curva d'incidenza per età.

Eziopatogenesi

L'origine del MH è a tutt'oggi sconosciuta. Esistono numerose ipotesi eziopatogenetiche, che di seguito verranno discusse, di cui tuttavia nessuna conclusiva.

Ipotesi infettiva

L'analisi di studi epidemiologici riguardanti l'età, l'appartenenza ad una determinata classe sociale, o altri aspetti quale la condizione di figlio unico, o comunque di nucleo familiare piccolo con scarsa apertura all'esterno, ha fatto ipotizzare l'esistenza di un agente infettivo ubiquitario, con basso potere oncogeno, in grado di modificare, probabilmente con il concorso di altri fattori, il suo potenziale, sia in rapporto all'età sia alle condizioni socio-economiche e quindi sanitarie del paese (Wolf e Diehl, 1994).

Questa ipotesi spiegherebbe, almeno in parte, la diversa distribuzione per età in rapporto alle diverse condizioni socio-economiche osservate.

Virus di Epstein-Barr e MH

Il virus di Epstein-Barr (EBV), appartenente alla famiglia degli herpes virus, responsabile della mononucleosi infettiva ed in alcune zone del mondo del linfoma di Burkitt e del carcinoma naso-faringeo, è oggi considerato un possibile fattore causale o concausale del MH (Jarrett 1992; Klein, 1992; Knecht et al, 1992; Wolf e Diehl, 1994; Jarrett, 1992).

Questo possibile ruolo dell'EBV nella patogenesi del MH deriva dalle seguenti osservazioni:

- stretta rassomiglianza morfologica tra cellula di R-S e immunoblasto nella mononucleosi infettiva;
- un gran numero di pazienti affetti da MH presentano alti titoli di anticorpi contro l'antigene virale del capside dell'EBV (VCA) e contro l'antigene precoce dell'EBV (EA);
- mediante tecniche di biologia molecolare (ibridazione in situ, polimerase chain reaction), si è potuto dimostrare la presenza di specifiche sequenze del DNA dell'EBV all'interno del genoma di cellule di R-S provenienti da un gran numero di soggetti affetti da MH.

Il significato di tali osservazioni è ancora oggetto di discussione, nel senso che, ad esempio, la presenza dell'EBV sia la causa o l'effetto

della malattia, stante il deficit dell'immunosorveglianza presente in tali pazienti.

Altri virus

Un altro virus, da alcuni considerato fattore causale o concausale del MH, è l'herpes virus 6 (HHV6) (Jarrett 1992). Tuttavia, allo stato attuale , molti ricercatori non ritengono che tale virus possa giocare un ruolo importante nella patogenesi del MH.

Sono ormai numerose le osservazioni di MH in soggetti portatori del virus dell'immunodeficienza (HIV) (Errante et al., 1994). E' tuttavia verosimile che sia lo stato di immunodeficienza causato dal virus che predisponga all'insorgenza del MH. Del resto un'aumentata incidenza di tale patologia è stata osservata in soggetti portatori di deficit immunitari congeniti come l'atassia-teleangectasia e l'agammaglobulinemia.

Altre cause

Alcuni studi hanno segnalato l'importanza di particolari esposizioni professionali quali la polvere di legno, l'uso di erbicidi, tuttavia il piccolo numero di casi non autorizza a trarre particolari conclusioni (Jarrett, 1992).

Dal punto di vista genotipico è stata segnalata una discreta associazione tra alcuni aplotipi HLA (A1, B5 e B18) e MH (Bonadonna, 1994; Kadin, 1992).

L'interpretazione di tale associazione resta comunque oscura.

Da taluni si ipotizza che il MH potrebbe iniziare come una risposta immune atipica a diversi stimoli, in particolare virali, e che la persistenza di tali stimoli o la presenza di un "terreno genetico instabile" possa condurre più tardivamente ad un processo neoplastico vero e proprio (Wolf e Diehl, 1994).

In tale contesto, diversi agenti eziologici, come precedentemente citato, potrebbero determinare una "disregolazione" dei cosiddetti oncogeni*. Nel MH sarebbero interessati l'oncogene bcl2 (con conseguente inibizione dell'apoptosi, cioé della morte programmata cellulare) ed il gene per la p53 (che, se mutato, favorirebbe la crescita tumorale).

**Gli oncogeni, ma sarebbe più corretto definirli ontogeni, sono dei geni estremamente importanti nei meccanismi di regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare.*

La cellula di Reed-Sternberg

La cellula di R-S e le sue varianti (vedi figure in appendice) rappresentano i markers del processo neoplastico, e quindi la loro presenza è la condizione necessaria per porre diagnosi di MH.

Ormai da tempo si discute sull'origine di tali cellule e le difficoltà che ancora si incontrano sono dovute da un lato all'introduzione relativamente recente di nuovi e sofisticati metodi di studio, e dall'altra dalla scarsità del materiale da studiare (infatti le cellule di R-S rappresentano la parte minoritaria del contesto cellulare).

Le conoscenze attuali possono essere così schematizzate (Urba e Longo, 1992; Kadin, 1992; Carde 1992; Haluska et al, 1994, Pileri, 1994; Drexler, 1992; Grogan, 1995):

- le cellule di R-S in tutti gli istotipi esprimono antigeni linfocitari come il CD30 (Ki-1), il CD25 (recettore per l'interleuchina), antigeni di istocompatibilità di classe II (HLA-Dr), il CD71 (recettore per la transferrina); (per la tabella sui CD si rimanda alla tabella 1);
- nella forme a sclerosi nodulare, a cellularità mista e deplezione linfocitaria si osserva una positività per il CD15 (marker granulocitario) ma una negatività per il CD45 (antigene leucocitario comune, LCA);
- le forme a predominanza linfocitaria presentano un comportamento opposto, con negatività per il CD15 ma positività per il CD45;
- in alcuni istotipi le cellule di R-S (e le sue varianti) possono esprimere markers T linfocitari (CD2, CD3, CD4), in altri markers di tipo B (CD19, CD20); sono stati osservati casi in cui non vi era espressione di markers nè di tipo B nè T;
- riarrangiamenti dei geni delle immunoglobuline (RR-Ig) o dei geni per i recettori dei linfociti T (TCR) sono stati osservati in un certo numero di casi.

Allo stato attuale delle ricerche è difficile pensare ad un'origine univoca delle cellule di R-S, e questo riflette l'eterogeneità clinico-biologica della malattia, tuttavia appare altamente suggestiva l'ipotesi che la cellula di R-S origini in alcuni istotipi dal linfocita B, mentre in altri originerebbe dal linfocita T, per proliferazione clonale neoplastica di linfociti in stato avanzato di differenziazione.

	CD15	CD30	CD45	CD20	EMA*
MH	+	+	-	-	-
MH PL variante nodulare	-	+	+	+	±
Linfoma anaplastico Ki-1+	-	+	+	+	+

*EMA=epithelial membrane antigen

Tabella 1. Immunofenotipo del MH e del sottotipo a PL e confronto con il linfoma anaplastico Ki-1+.

Ruolo delle citochine nel MH

Le cellule di R-S , si è osservato, producono numerose citochine e questo rende ragione, almeno allo stato attuale delle conoscenze, dei diversi quadri clinico-biologici della malattia.

Infatti la produzione di citochine come l'interleuchina 1, 2, 5, 6 e 9 sarebbe responsabile dell'infiltrazione linfocitaria, dell'eosinofilia e della fibrosi a livello tissutale (linfonodale e midollare), e la produzione di tumor necrosis factor (TNF) della perdita di peso.

La febbre, spesso osservata nelle forme con sintomi sistemici, sarebbe legata alla produzione di interleuchina 1.

La minore o maggiore produzione di tali glicoproteine, come pure la predominanza di alcune rispetto ad altre, potrebbe spiegare la diversità dei vari quadri istologici e clinici (Kadin, 1992; Carde, 1992; Drexler,1992; Haluska et al, 1994; Grogan, 1995).

Anatomia patologica

Nel 1832 il dott. Hodgkin (Hodgkin, 1832), segnalò un processo morboso a carico delle "ghiandole assorbenti", ed ancor oggi, parliamo di MH volendo indicare il carattere singolare del quadro istopatologico caratterizzato dalla presenza di particolari cellule chiamate di Reed-Sternberg (R-S), in onore ai due Autori (Reed, 1902; Sternberg, 1898), che per primi fecero una descrizione dettagliata delle caratteristiche istologiche che definirono la malattia.

Uno dei primi tentativi di classificazione su base istologica, correlando il quadro morfologico alle caratteristiche cliniche, fu compiuto da Jackson e Parker (Jackson e Parker, 1944). Essi segnalarono l'importanza della componente linfocitaria, la cui ricchezza correlava con un decorso clinico meno aggressivo.

Successivamente Lukes e Butler (Lukes e Butler, 1966) introdussero il concetto di sclerosi nodulare e quindi nella conferenza di Rye (Lukes et al, 1966) fu proposta una suddivisione del MH in quattro varianti in ordine crescente di aggressività: **predominanza linfocitaria** (PL), **sclerosi nodulare** (SN), **cellularità mista** (CM) e **deplezione linfocitaria** (DL), classificazione tuttora utilizzata.

Il denominatore comune dei diversi istotipi della malattia è rappresentato dalla cellula di Reed Sternberg (R-S) inserita in un appropriato ambiente cellulare (vedi appendice).

La **cellula di R-S** all'osservazione microscopica appare come una cellula gigante di diametro variabile compreso tra 25 e 50μ, bi o multinucleata, con nucleolo ben evidente, spesso circondato da un alone chiaro, con ampio citoplasma debolmente acidofilo (Burke, 1992).

Le **varianti** della cellula di R-S sono rappresentare da:

- cellula mononucleata detta cellula di Hodgkin, che presenta un grosso nucleo vescicoloso con nucleolo centrale evidente, la cui presenza isolata non è diagnostica;
- la variante L&H, dalle iniziali lympho-histiocytic, si osserva nel sottotipo a PL; si caratterizza per un citoplasma poco colorabile, nucleo multilobato con sovrapposizione delle lobulazioni, così da dare alle cellule l'aspetto a pop corn; i nucleoli appaiono eosinofili, in posizione eccentrica e addossati alla membrana nucleare (Burke, 1992; Sun, 1993);
- la variante detta lacunare che si osserva nella SN, dovuta ad un artefatto tecnico di fissazione, appare con un alone perinucleare,

conseguenza della retrazione citoplasmatica; il nucleo presenta frequenti lobature con nucleoli di piccole dimensioni (Ferry et al, 1993);

- la variante sarcomatosa si caratterizza per la presenza di un abbondante citoplasma chiaro o amfofilo, con nucleo mostruoso, irregolare, con diversi nucleoli di variabile dimensione (Burke, 1992; Sun, 1993).

Prevalenza linfocitaria

Ha una frequenza tra il 7 e il 15% delle forme osservate (Burke, 1992; Pileri et al, 1991).

I pazienti sono prevalentemente di sesso maschile, di età non avanzata, con interessamento all'esordio di una sola stazione linfonodale, in genere latero-cervicale: eccezionale l'interessamento extra linfonodale.

Possono essere distinte due forme: la forma nodulare, la più frequente, e la forma diffusa.

In entrambe le forme il linfonodo appare sovvertito nella sua normale architettura, con scarsi centri germinativi che appaiono compressi e confinati in posizione sottocapsulare; la capsula è caratteristicamente intatta e senza ispessimenti (Burke, 1992; Sun, 1993; Grogan, 1995). La popolazione cellulare predominante è rappresentata da piccoli linfociti, accanto ai quali si osservano rari granulociti, plasmacellule e fibrociti. Le cellule di R-S sono molto rare, mentre sono presenti le cellule L&H; non si osservano aree di necrosi e di fibrosi.

Nel sottotipo nodulare l'aspetto del linfonodo è caratterizzato da formazioni nodulari di dimensioni variabili, talvolta con margini sfumati che possono essere evidenziati con la tecnica dell'impregnazione argentica o essere più facilmente riconoscibili in quanto circondate da cellule epitelioidi. All'interno del nodulo si osserva una prevalenza di piccoli linfociti con rare cellule istiocitarie. Caratteristica è la presenza delle cellule L&H (Bure, 1992; Sun, 1993).

Nella variante diffusa la struttura linfonodale è pressocché cancellata ed è sostituita da piccoli linfociti, frammisti ai quali si osservano cellule di R-S e soprattutto la sua variante L&H.

Anche in questo istotipo è caratteristico il non interessamento della capsula, tipico aspetto del MH, al contrario di quanto si osserva nei linfomi a piccole cellule diffuse e nella leucemia linfatica cronica.

Nella forma nodulare il problema diagnostico differenziale deve essere posto con il linfoma follicolare, nel quale i follicoli appaiono

ben demarcati e i linfociti neoplastici sono atipici per la presenza di una indentatura del nucleo, mentre nella PL i linfociti (non neoplastici) hanno un nucleo rotondeggiante.

La distinzione tra la forma a PL e quella a CM si basa sulla rarità del numero di cellule R-S e L&H nella PL, mentre nella CM si osserva un discreto numero di cellule R-S accompagnate dal tipico pabulum reattivo della forma (Burke, 1992; Grogan, 1995).

Un ausilio importante nella diagnostica è rappresentato dalla immunoistochimica, che utilizza anticorpi monoclonali (MoAb) contro antigeni cellulari (tabella 1).

Nella PL la cellula neoplastica (R-S, L&H) è caratterizzata dalla quasi costante positività per il CD30, CD45, CD71, per l'EMA (epithelial membran antigen) e per la negatività per il CD15.

Il pattern immunologico della PL è simile a quanto si osserva nei linfomi non Hodgkin, per cui taluni ipotizzano (Pileri et al, 1991; Piler, 1994; Burke, 1992; Sun, 1993) che tale sottotipo debba essere considerato una varietà di linfoma non Hodgkin.

Sclerosi nodulare

La sclerosi nodulare (SN) è la variante più frequentemente osservata, 40-60% tra i vari sottotipi; colpisce entrambi i sessi ed è più rara ad osservarsi oltre i 50 anni (Ferry et al, 1993).

Le localizzazioni più frequenti sono quella cervicale, sovraclaveare e del mediastino anteriore.

Nelle forme tipiche si osservano multiple aree nodulari delimitate e separate da bande di connettivo fibrillare, talora birifrangente se osservate alla luce polarizzata. La quantità del collageno e il carattere della proliferazione cellulare possono variare anche nell'ambito dello stesso linfonodo, che può condurre ad una sclerosi totale.

All'estremo opposto il processo può essere a predominanza cellulare e in questo caso la presenza di bande collagene e la formazione di noduli può essere limitata solo ad una piccola porzione del preparato (Ferry et al, 1993). Si può osservare un ispessimento focale della capsula linfonodale da cui le bande di collageno si dipartono fino alla corticale senza però formare noduli distinti (Burke, 1992; Ferry et al, 1993; Sun, 1993). La proliferazione cellulare all'interno del nodulo linfatico è altamente variabile, ma la caratteristica distintiva è data dalla presenza della variante lacunare della cellula di R-S, che si riunisce in genere in clusters. Le cellule di R-S possono essere identificate con difficoltà, ed inoltre si può notare la presenza di

elementi linfocitari, di granulociti neutrofili ed eosinofili e aumento della vascolarizzazione dovuta a piccoli vasi sanguigni. La presenza di aree di necrosi può accompagnarsi alla presenza di clusters di cellule di R-S e di macrofagi, i quali possono talvolta erroneamente indirizzare ad una diagnosi di malattia da accumulo o ad una linfoadenopatia con istiocitosi dei seni (Ferry et al, 1993; Sun, 1993).

La presenza di cellule lacunari e di bande di tessuto collagene, in associazione all'ispessimento della capsula, sono gli elementi cardine per la diagnosi di SN, mentre il riscontro di cellule lacunari, in assenza di setti fibrosi , indirizza più prudentemente verso la forma a CM (Burke, 1992; Sun, 1993; Ferry et al, 1993). Nell'ambito della SN si possono osservare vari gradi di sclerosi, in presenza di cellule lacunari, dalla sclerosi pressocché totale alla cosiddetta "fase cellulare", in assenza di sclerosi. In sintesi si parla di SN anche quando la sclerosi appare limitata ad una piccola porzione del linfonodo (Nguyen et al, 1989).

E' degno di nota sottolineare l'interessamento focale linfonodale (MH interfollicolare), caratterizzato da una struttura del linfonodo in genere ben conservata ed associata ad una iperplasia follicolare reattiva.

Forme di più rara osservazione sono rappresentate dalla "variante fibroblastica" e da quella "sinciziale" che presentano un andamento clinico più aggressivo (Burke, 1992; Ferry et al, 1993).

Nella diagnostica differenziale devono essere prese in considerazione sia forme tumorali metastatiche (adenocarcinomi, seminomi, ecc.) sia linfomi (linfoma a grandi cellule con sclerosi), istiocitoma maligno fibroso, sia ancora forme benigne (come l'iperplasia follicolare benigna reattiva che include la toxoplasmosi, ecc.) (Strickler et al, 1986; Ferry et al, 1993, Perrone et al, 1986). L'impiego di MoAb per le indagini immunoistochimiche sono essenziali per l'esatta caratterizzazione della patologia (Gonzales et al, 1991; Patsouris et al, 1990, Burke, 1992).

Vari studi anatomo-clinici hanno posto l'accento sulla correlazione tra il "milieu cellulare" della SN e l'andamento clinico; infatti alcuni ricercatori (Coppleson et al, 1973) iniziarono a suddividere tale istotipo in tre sottovarietà: SN a predominanza linfocitaria, a cellularità mista e a deplezione linfocitaria. Da questi studi emerse una forte correlazione tra sottovarietà della SN a deplezione linfocitaria e andamento clinico più aggressivo. Successivamente si operò una suddivisione della SN in due varietà: SN1 e SN2 (McLennan et al, 1989; Ferry et al, 1993).

La SN2 si caratterizza per una ricchezza in cellule neoplastiche, di aspetto pleomorfo, con mitosi bizzarre e con un andamento clinico più aggressivo e frequente tendenza alla recidiva e per le sue caratteristiche clinico-morfologiche, pone problemi sia di diagnosi differenziale con la varietà sinciziale del MH (Pileri, 1994), sia con i linfomi non Hodgkin, in particolare con il linfoma anaplastico a larghe cellule CD30+ (LALC) (Leoncini et al, 1990), sia problemi di ordine terapeutico (Carde, 1992; Pileri,1994).

Cellularità mista

La cellularità mista (CM) segue come frequenza la SN (Burke,1992; Pileri,1994), aggirandosi tra il 17 e il 30%.

Si accompagna spesso a sintomi sistemici (sintomi B) ed esprime il quadro classico istologico descritto da Hodgkin: l'architettura linfonodale è totalmente sovvertita, e in rari casi vi può essere un interessamento di tipo focale o interfollicolare (Burke, 1992; Pileri, 1994).

La popolazione cellulare si presenta polimorfa, ed è costituita da linfociti, plasmacellule, granulociti neutrofili, eosinofili e fibrociti (Ben-Ezra et al, 1989). Sono spesso presenti focolai di necrosi di varia estensione circondati da cellule di R-S di aspetto "mummificato". Le cellule di tipo istiocitario possono assumere aspetto epitelioide e aggregarsi in focolai granulomatosi. Nel caso in cui le caratteristiche predominanti siano quelle della PL, ma con numerose cellule di R-S o sue varianti, si deve porre diagnosi di CM. Una definizione più quantitativa nel definire la CM si basa sulla presenza all'esame microscopico ad alto ingrandimento di un numero di cellule di R-S e di Hodgkin tra 5 e 15; mentre nella PL si osservano meno di 5 cellule per campo e nella DL oltre 15 (Grogan, 1995).

Nella diagnostica differenziale devono essere presi in considerazione le linfoadenopatie virali, i linfomi non Hodgkin, in particolare il linfoma di Lennert, e la linfoadenopatia angioimmunoblastica (AILD).

Tra le linfoadenopatie virali, la mononucleosi infettiva rappresenta una delle patologie che possono più facilmente mimare le lesioni tipiche hodgkiniane. L'AILD, si caratterizza, oltre che per la presenza di immunoblasti, per la marcata neovascolarizzazione e deposito di materiale proteinaceo in sede interstiziale, nonché per la differente storia clinica (Frizzera et al, 1975; Burke, 1992). Il linfoma di Lennert, variante T del linfomi non-Hodgkin, si caratterezza per la presenza di numerosissimi istiociti epitelioidi che possono mimare il quadro della CM, tuttavia i linfociti del Lennert sono atipici, infiltrano la capsula, presentano numerose mitosi e in tutti i casi sono assenti le tipiche cellule di R-S (Patsouris et al, 1989; Burke, 1992).

Deplezione linfocitaria

E' la forma prognosticamente più grave del MH, con una frequenza intorno al 5%. Interessa prevalentemente soggetti di sesso maschile e di età avanzata (Kant et al, 1986; Grogan, 1995), con spesso una presentazione di tipo sottodiaframmatico e con un interessamento diffuso.

Si possono distinguere due sottogruppi: una varietà cosiddetta a "fibrosi diffusa" e un'altra "reticolare", e quest'ultima a sua volta può essere suddivisa in una forma sarcomatosa e in una forma non sarcomatosa (Grogan, 1995).

La forma a fibrosi diffusa esprime un profondo deficit dell'immunità cellulare ritardata e una più marcata linfocitopenia. Il linfonodo presenta un totale sovvertimento della sua architettura, con disordinata proliferazione di tessuto connettivo non birifrangente fibrillare (al contrario di quanto si osserva nella SN, che è caratteristicamente birifrangente), scarsamente cellulato. Le cellule di R-S possono essere scarsamente rappresentate e si possono più facilmente osservare forme atipiche, spesso anaplastiche, di forma bizzarra con irregolarità nucleari (Burke, 1992; Sun, 1993; Grogan, 1995).

La forma reticolare di tipo sarcomatoso si caratterizza per la presenza di numerose cellule di R-S pleomorfiche, occasionali cellule mononucleate di Hodgkin, con mitosi aberranti e talvolta presenza di cellule mummificate. I linfociti maturi sono scarsamente rappresentati e le cellule di R-S sono più numerose rispetto ai linfociti; i granulociti neutrofili, eosinofili, le plasmacellule e gli istiociti risultano praticamente assenti (Grogan, 1995).

Nella forma non sarcomatosa le cellule di R-S sono sempre abbondanti, ma con minore pleiomorfismo. La fibrosi è meno evidente e le cellule linfoidi mature presentano un nucleo con cromatina densa e nucleoli poco evidenti (Pileri et al, 1991; Burke, 1992; Sun, 1993; Grogan, 1995).

Per quanto riguarda la diagnostica differenziale della DL, questa si pone innanzitutto con gli altri sottotipi di Hodgkin, in particolare con la SN, di cui si è accennato sopra, e successivamente con i linfomi non Hodgkin, tra cui il linfoma anaplastico a grandi cellule CD30+. Di notevole aiuto è l'utilizzo della immunoistochimica: infatti il MH a deplezione linfocitaria si caratterizza per la positività per il CD15 e il CD30 e negatività per il CD45, CD20 e CD43. E' soprattutto la negatività per il CD45 e per gli antigeni della linea B e T che permette una più precisa diagnosi di MH a DL (Leoncini et al, 1990; Pileri et al, 1991; Burke, 1992; Grogan, 1995).

MH e AIDS

Spesso in soggetti con AIDS o infezione da HIV si può osservare la comparsa di MH. Tale patologia in questi contesti presenta delle caratteristiche che meritano di essere brevemente ricordate (Grogan, 1995):

- frequente interessamento alla diagnosi di regioni extralinfonodali con alta incidenza di interessamento del midollo osseo;
- l'interessamento del midollo osseo e del fegato può non accompagnarsi a interessamento splenico;
- interessamento del polmone senza concomitante linfoadenopatia mediastinica;
- frequente interessamento sottodiaframmatico;
- frequente istologia aggressiva (CM, DL).

MH in siti extralinfonodali

La diagnosi di MH può presentare problemi diagnostici allorquando, a livello di qualunque sito extralinfonodale interessato, possono non essere presenti le classiche cellule di R-S.

In tali situazioni può essere "diagnostica" la presenza di cellule mononucleate di Hodgkin o di simili cellule mononucleate atipiche (Grogan, 1995), purché sia stato possibile fare diagnosi di MH a livello linfonodale.

L'interessamento del midollo osseo può creare problemi interpretativi, sia per l'interessamento focale della malattia, sia per l'assenza, spesso, delle classiche cellule di R-S.

Il coinvolgimento midollare può apparire come piccole aree fibrotiche senza cellule di R-S: in tali casi il reperto di varianti mononucleate, con un quadro di Hodgkin a livello linfonodale, può indirizzare verso la diagnosi (Grogan, 1995) .

Sintomatologia

Il quadro clinico è estremamente polimorfo in conseguenza della molteplicità dei sintomi, che possono comparire all'esordio, e alla prevalenza che ciascuno di essi può assumere durante l'evoluzione della malattia (De Vita et al, 1993; Eyre, 1993; Paolucci e Vecchi, 1993; Bonadonna, 1994).

Il sintomo principale e più frequente è rappresentato dalla comparsa di una linfoadenomegalia a livello delle varie stazioni linfoghiandolari periferiche, con oscillazioni spesso del loro volume (attenzione alle false regressioni di una linfoadenomegalia!). Nel 50-60% dei pazienti l'interessamento linfonodale iniziale appare limitato ad una singola stazione (latero-cervicale e / o sopraclaveare, più raramente ascellare o inguinale); meno frequente è l'interessamento di due o più stazioni linfoghiandolari superficiali al di sopra o al di sotto del diaframma. Solo nel 25% dei casi vi è un interessamento contemporaneo dei linfonodi superficiali sopra e sotto il diaframma (Leventhal e Donaldson, 1993; Sarna, 1993). Molto raro appare l'interessamento diffuso dei linfonodi superficiali (figura 4).

I linfonodi superficiali mostrano un accrescimento lento, con spontanee variazioni di volume, e con dimensioni da qualche centimetro di diametro a quello di una grossa noce, di consistenza duro-parenchimatosa o duro-fibrosa (mai duro-lignea, rarissima la colliquazione), non dolenti alla palpazione, mobili sui piani superficiali e profondi, facilmente separabili tra loro (Glick e Portlock, 1991; Link e Donaldson, 1993; Vecchi , 1993). Col proseguo della malattia e con l'interessamento della capsula, i linfonodi tendono a fondersi tra loro, formando masse di varie dimensioni, con aspetto a grappolo, bernoccolute.

Il sistema linfatico profondo (intratoracico e intraaddominale) è spesso interessato contestualmente a quello superficiale; talvolta, nel 6-12% dei casi, può essere l'unica e prima localizzazione della malattia (Shaad e Magrath, 1993; Bonadonna, 1994). Raramente all'esordio si può osservare una sindrome da occupazione mediastinica o una compressione di un bronco. La localizzazione a livello addominale può essere causa di dolori addominali, occlusioni, subocclusioni intestinali, diarrea, compressione venosa o linfatica con stasi agli arti inferiori. La milza risulta interessata in circa il 45% dei casi, e può risultare o di volume normale o aumentato (Bonadonna, 1994).

Oltre all'interessamento del sistema linfoghiandolare, il MH può interessare siti extranodali, sia come prima modalità di esordio (molto rara), sia nell'evoluzione della malattia. In questi casi i siti extranodali possono essere rappresentati dal fegato, polmone, midollo osseo, pleura, pericardio, peritoneo, cute (rarissima), sistema nervoso, ecc. In queste evenienze si renderanno manifesti i segni e i sintomi dell'organo interessato: epatomegalia, ittero, dolori ossei, fratture patologiche, versamenti nelle cavità sierose, lesioni cutanee, compressione del midollo spinale e/o delle radici, ecc (De Vita et al, 1993; Paolucci e Vecchi, 1993).

Accanto ad una sintomtologia legata all'interessamento linfoghiandolare e/o extranodale, nel MH é frequente all'esordio la presenza dei cosiddetti sintomi sistemici: febbre> 38°C, dimagramento, sudorazioni notturne. Talvolta questi sintomi possono rappresentare gli unici segni di esordio della malattia .

La febbre (30% dei casi all'esordio) quando presente in assenza

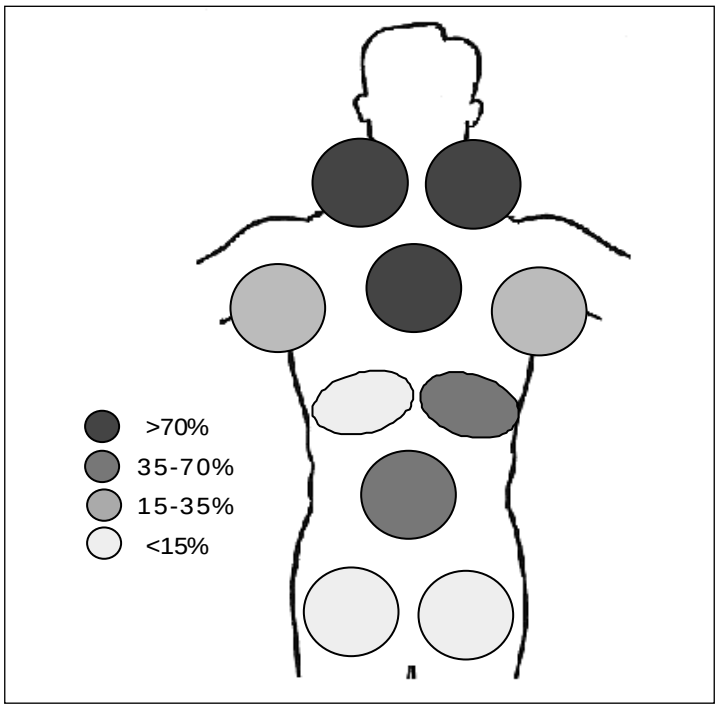


Figura 4. Stazioni linfonodali più fequentemente interessate all'esordio.

di infezioni documentate in atto, ha un andamento irregolare, di modesta, moderata entità (massimo 38-38.5°C), o francamente ondulante di tipo intermittente o intermittente-remittente ad andamento ondulante (febbre di Pel-Ebstein), con periodi febbrili di circa due settimane, intervallati da circa due settimane di apiressia.

La sudorazione notturna è legata sia al rialzo termico notturno sia alla rapida defervescenza.

Il dimagramento viene considerato patologico quando si ha una perdita di peso > del 10% del peso abituale nei sei mesi precedenti la diagnosi (Bonadonna, 1994; De Vita et al, 1993; Link e Donaldson, 1993; Leventhal e Donaldson, 1993). La presenza di uno o più di tali sintomi riveste un valore prognostico sfavorevole (sintomi B). Non vengono considerati come indici prognostici il prurito (15% dei casi), più o meno intenso e spesso diffuso, e la sintomatologia dolorosa dopo ingestione di alcolici (<5% dei casi) a carico dei siti interessati dalla malattia.

La modalità di diffusione della malattia avviene inizialmente per contiguità, estendendosi dai siti inizialmente interessati lungo le vie linfatiche contigue, fino a raggiungere le stazioni linfonodali superficiali e profonde. Col progredire dell'affezione la diffusione avviene per via ematogena, interessando vari organi e apparati (Bonadonna, 1994). In tabella 2 sono riassunte le frequenze di localizzazioni e dei sintomi all'esordio.

Linfoadenomegalie superficiali		**Sintomi sistemici**	
		febbre	30
cervicali	60-80	sudorazione notturna	25
ascellari	5-20	calo ponderale	1-5
inguinali	5-12	**Sedi extralinfatiche**	
		fegato esordio	1-5
		fegato autoptico	65
		midollo osseo	5-20
		polmone esordio	10-20
		cuore	
		rarissimo	
Linfoadenomegalie profonde		versamenti sierosi	5-10
		apparato digerente	raro
mediastiniche	60	rene, cute	raro
addominali	25	sistema nervoso	raro

Tabella 2. Frequenza delle localizzazioni e dei sintomi all'esordio (%).

Stadiazione

La diagnosi di MH è squisitamente anatomo-patologica e una volta fatta diagnosi è importante procedere ad una valutazione dell'estensione della malattia (staging) per una corretta stratificazione clinico-prognostica del paziente.

La valutazione dell'estensione della malattia si avvale di una serie di esami clinico-strumentale (stadiazione clinica) e in taluni casi di un approccio chirurgico (stadiazione patologica), come evidenziabile nella tabella 3.

Stadiazione clinica
anamnesi
accurato esame obiettivo
esame emocromocitometrico, con formula leucocitaria
test di Coombs
VES
profilo coagulativo
LDH
funzionalità epatica e renale
fosfatasi alcalina
ceruloplasmina e cupremia
elettrolitemia
esame urine
valutazione dell'immunità umorale e cellulare
valutazione endocrinologica
valutazione della funzionalità respiratoria
valutazione dell'attivita cardiaca (ECG, ecocardiogramma)
RX torace in due proiezioni
ecografia addominale completa
linfografia bipedale
TAC torace
TAC addome
RX scheletro
scintigrafia ossea (facoltativa, solo se RX dubbia)
Stadiazione patologica
biopsia linfonodale
biopsia osteomidollare (almeno in due sedi)
laparosplenectomia
biopsia di eventuali sedi clinicamente sospette
ovariopessia

Tabella 3. Stadiazione clinico-patologica.

La prima organica stadiazione fu formulata ad Ann Arbor nel 1971 (Carbone et al, 1971). Tale stadiazione (tabella 4) ha permesso:

- di stratificare i pazienti dal punto di vista prognostico terapeutico e quindi di distinguere gruppi di pazienti che potevano beneficiare della sola radioterapia da quelli che necessitavano di terapia combinata;
- di distinguere la malattia in relazione al diaframma (localizzazione sovra o sottodiaframmatica);
- di suddividere gli stadi in A o B in relazione all'assenza o alla presenza di sintomi sistemici.

Tale stadiazione è stata ulteriormente elaborata nel meeting di Cotswold del 1989 (Lister et al, 1989) (tabella 5).

I punti più importanti di questo meeting possono essere così sintetizzati:

- identificazione dei pazienti con adenopatia massiva o bulky: diametro massimo dell'adenopatia > a 10 cm, e, a livello del mediastino, rapporto tra adenopatia mediastinica e diametro trasversale toracico (calcolato su un Rx torace standard) tra le vertebre dorsali D5 e D6, > a 0.33; tale adenopatia (bulky) viene indicata con il suffisso X;

stadio I
Interessamento di singola regione linfonodale (I) o singola sede extralinfatica (IE)

stadio II
Interessamento di due o più regioni linfonodali situate dallo stesso lato del diaframma (II), o uno o più regioni linfonodali e una sede extra linfonodale localizzata, poste dallo stesso lato del diaframma (IIE)

stadio III
Più regioni linfonodali situate da entrambi i lati del diaframma (III); può associarsi a interessamento splenico (IIIs) o di un organo extralinfatico (IIIE) o di entrambe queste sedi (IIIEs)

stadio IV
interessamento disseminato, diffuso, di uno o più sedi extralinfatiche (midollo osseo, fegato) con o senza interessamento linfatico.

Ogni stadio a sua volta può essere suddiviso in A e B a seconda dell'assenza o presenza dei seguenti sintomi sistemici:
febbre >38°, in assenza di infezioni documentate
sudorazioni notturne
perdita di peso>al 10% nei 6 mesi precedenti la diagnosi

Tabella 4. Classificazione del MH in stadi secondo Ann Arbor.

- precisazione del numero delle sedi linfonodali interessate nello stadio II;
- suddivisione dello stadio III in due sottogruppi: III1A e III2A (figura 5); tale suddivisione è molto importante in quanto lo stadio III1A (identificabile solo dopo laparotomia) può giovarsi del solo trattamento radiante.

stadio I
interessamento di una singola stazione linfatica o organo linfatico (milza,timo, anello di Waldeyer, ecc)

stadio II
interessamento di due o più stazioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma* Il numero delle sedi anatomiche interessate deve essere specificato (ad es. II_1, II_2)

stadio III
interessamento di strutture o stazioni linfonodali da entrambi i lati del diaframma; tale stadio è a sua volta suddiviso in III_1A e III_2A**

stadio IV
compromissione diffusa o disseminata di uno o più organi o tessuti extralinfatici con o senxa contemporaneo interessamento di stazioni linfonodali.

**il mediastino costituisce una singola sede, i linfonodi ilari un'altra sede*
***III_1A: adenopatie interessanti il tripode celiaco o i linfonodi portali o splenici*
III_2A: adenopatie para-aortiche, iliache, mesenteriche

Vengono inoltre utilizzati i seguenti simboli:
A o B per indicare l'assenza o la presenza di sintomi sistemici
X: per indicare un'adenopatia massiva (bulky) che può comprendere uno slargamento del mediastino >1/3 del diametro toracico o una massa linfonodale >di 10 cm
E: interessamento di una singola struttura extralinfonodale contigua o viciniora a una nota sede linfonodale
Nello stadio IV devono essere indicati con simboli le sedi interessate (M: midollo, H: fegato, L: polmone, O: osso, P: pleura, D: cute)
SC stadiazione clinica SP stadiazione patologica

Tabella 5. Classificazione del MH secondo il meeting di Cotswold del 1989.

Stadiazione clinica

Come si vede nella tabella 3, dopo l'esecuzione della biopsia linfonodale, per la valutazione dell'estensione della malattia, risulta indispensabile l'esecuzione di una serie di esami laboratoristici e strumentali. Ci soffermeremo su alcuni di essi, valutandone le indicazioni e i limiti (Bonadonna, 1994; Carde, 1993; Paolucci e Vecchi, 1993; Ultmann, 1992).

L'emocromo può mettere in evidenza un quadro di anemia, in genere modesta, di leucocitosi neutrofila o di eosinofilia.

Spesso è possibile repertare un'anemia emolitica autoimmune: la presenza di una anemia emolitica, con test di Coombs negativo, è indicativa di invasione midollare.

Gli indici di flogosi (VES, fibrinogeno) sono costantemente aumentati nella fase florida della malattia. La VES rappresenta un indice altamente sensibile, seppure non specifico, in assenza di infezioni in atto, nel monitorare l'evoluzione della malattia, e lo stesso significato riveste il dosaggio della cupremia.

Per quanto riguarda la lattico-deidrogenasi (LDH), indice aspecifico di massa neoplastica, il suo incremento riveste un significato prognostico importante. Il parallelo incremento delle LDH e della fosfatasi alcalina è suggestivo di interessamento epatico; l'incremento della fosfatasi alcalina contestualmente ad una ipercalcemia è indicativo di un interessamento osseo.

La valutazione dello stato immunitario nel paziente con MH assume un importanza notevole, essendo ormai ben documentato da anni, in tale patologia, un deficit dell'immunità cellulare, che si caratterizza clinicamente con una più elevata incidenza di malattie dovute a patogeni opportunisti e dal punto di vista laboratoristico da ridotta o assenza risposta ai test di sensibilità cutanea, da un diminuito rapporto CD4/CD8, depressione dell'attività citotossica delle natural killer (NK), ecc. L'immunità umorale, al contrario, risulta normale, eccetto che transitoriamente durante la fase di trattamento radio-chemioterapico.

Dobbiamo inoltre ricordare l'importanza della valutazione endocrinologica e auxologica, prima e dopo il trattamento, soprattutto nei soggetti in accrescimento e in età fertile, come indici di danno da radio-chemioterapia.

Il primo esame strumentale indispensabile da eseguirsi é il radiogramma del torace nelle due proiezioni; questo permette di valutare le dimensioni del mediastino ed eventualmente un interessamento polmonare. Tuttavia oggi è diventata obbligatoria l'esecu-

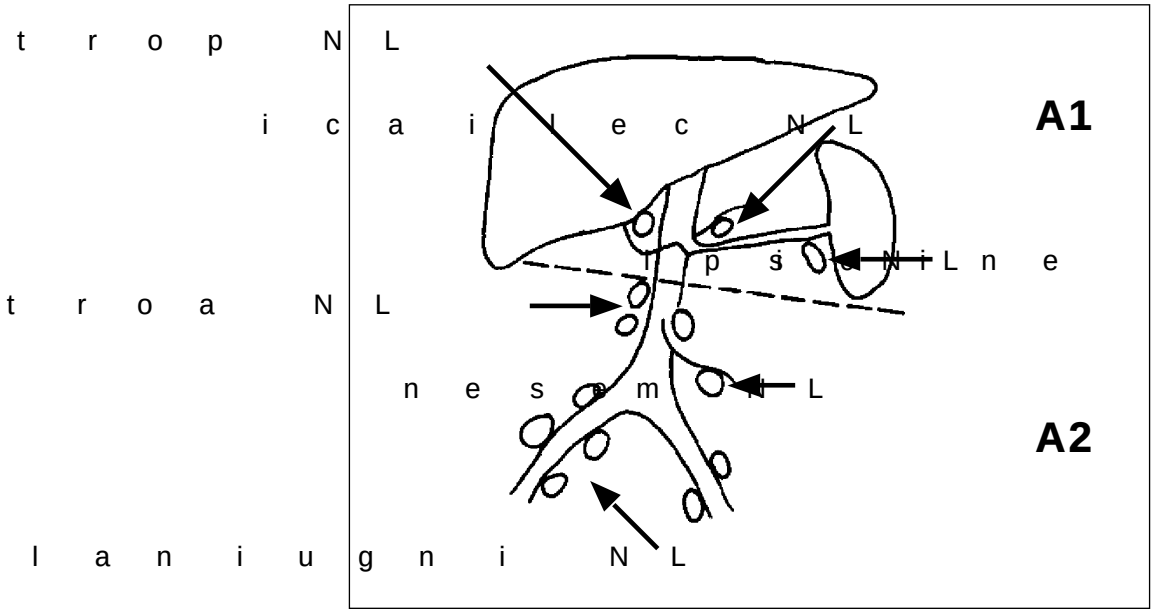


Figura 5. Suddivisione stadio III in III1A e III2A.

zione di una TAC del torace, con la quale è possibile visualizzare adenopatie mediastiniche alte, ilari, nonché un eventuale interessamento pleuro-polmonare, pericardico, ecc. La TAC permette inoltre di valutare meglio la risposta alla chemioterapia, calcolando con precisione le dimensioni delle masse.

Nei casi con interessamento esclusivamente mediastinico si renderà necessaria l'esecuzione di un prelievo bioptico mediante mediastinoscopia o mediastinotomia per giungere ad una diagnosi.

Un secondo esame ancora oggi indispensabile nella stadiazione clinica del MH è rappresentato dalla linfografia bipedale, che viene eseguita isolando i linfatici del dorso del piede ed iniettando un mezzo di contrasto iodato. Tale esame offre diversi vantaggi:

- permette l'esplorazione diretta delle stazioni linfatiche inguino-retroperitoneali;
- fornisce un'immagine "dell'architettura linfonodale" tale da discriminare, in buona misura, un interessamento neoplastico o meno;
- la persistenza del mezzo di contrasto per diversi mesi permette, con un semplice radiogramma in bianco dell'addome, di valutare la risposta alla terapia o l'evoluzione della malattia.

Si tratta di un esame tutto sommato scevro di complicazioni, e solo raramente sono state segnalate reazioni anafilattiche al mezzo di contrasto ed embolie polmonari in soggetti con disturbi respiratori.

Un importante complemento radiologico è rappresentato dalla TAC dell'addome, sia in caso di linfografia dubbia, sia perché permette di esplorare i linfonodi retroperitoneali alti, mesenterici, dell'ilo splenico ed epatico, non visualizzabili con la sola linfografia.

Stadiazione patologica

La stadiazione patologica (SP) comprende tutti quegli approcci chirugici messi in atto sia per giungere ad una diagnosi sia per procedere ad una accurata valutazione dell'estensione della malattia non raggiungibile con la sola stadiazione clinica e consiste nella laparotomia esplorativa e nella biopsia osteomidollare e di altre sedi clinicamente sospette (Paolucci e Vecchi, 1993; Bonadonna, 1994; Ultmann, 1992).

La laparotomia esplorativa fu introdotta nella stadiazione del MH dal gruppo di Standford negli anni '70 ed eseguita in tutti i soggetti che non erano in stadio IV. L'intervento consiste nella splenectomia, nella biopsia epatica , dei linfonodi interessati . Tuttavia tale pratica, sia per le complicanze chirurgiche che di tipo settico, in rapporto alla splenectomia, è stata notevolmente ridimensionata e le attuali indicazioni, per i soggetti adulti sono le seguenti:

- nei pazienti in stadio clinico IA e IIA "vero" (con non più di tre sedi interessate e senza adenopatia bulky);
- nei pazienti in stadio clinico IIIA per distinguere il sottogruppo III1A da sottogruppo III2A, in quanto il primo potrebbe giovarsi della sola radioterapia;
- in presenza di un quadro radiologico (linfografia e TAC) dubbio;
- come intervento di trasposizione delle ovaie (ovariopessia) per evitare la sterilità da radioterapia.

E' importante sottolineare che in età pediatrica, in particolare al di sotto dei sei anni, è tassativamente vietata la laparosplenectomia per l'alta frequenza di sepsi fulminanti da germi capsulati. Coloro che hanno subito una splenectomia devono praticare per tutta la vita una profilassi penicillinica.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta con la patologia neoplastica dei linfonodi (LNH, metastasi di carcinomi, leucemie linfatiche, metastasi di sarcomi, neuroblastoma, ecc.), e con la patologia non neoplastica (linfadenti batteriche, mononucleosi infettiva, linfoadenopatie tubercolari, da micobatteri atipici, da citomegalovirus, da toxoplasma, malattia da graffio di gatto, sifilide, infezioni da HIV, sarcoidosi, ecc) (Bonadonna, 1994).

Ogni linfonodo superficiale di diametro ≥ a 1.5 cm, che persiste (o presenta un aumento volumetrico) per più di tre settimane e che non recede dopo terapia antibiotica, in assenza di una diagnosi laboratoristica di certezza, va sottoposto a biopsia. L'iter diagnostico può essere accelerato nel caso in cui siano presenti sintomi sistemici, rapido accrescimento o comparsa di linfoadenopatie in altre sedi, e se dovesse riscontrarsi una massa mediastinica ad un radiogramma standard del torace (Bonadonna, 1994; De Vita e Hubbard, 1993).

Deve essere prelevato il linfonodo più rappresentativo (più voluminoso), e deve essere asportato completamente con tutta la sua capsula, evitando, possibilmente, i linfonodi spesso sede di processi flogistici cronici come i linfonodi sottomandibolari, ascellari e inguinali.

E' necessario che il materiale inviato al patologo arrivi intatto e senza dissezioni per non pregiudicare la completezza e l'affidabilità dell'esame macro e microscopico; se l'invio del campione è immediato, questo deve pervenire avvolto in garza umida di soluzione fisiologica, se al contrario i linfonodi non possono giungere rapidamente, allora si dovrà procedere ad una fissazione in formalina tamponata neutra (Burke, 1992; Grogan, 1995).

Oltre al normale esame istologico con la colorazione con l'ematossilina-eosina, si procederà, per una migliore precisazione diagnostica, all'utilizzo di tecniche di immunoistochimica, con l'ausilio di anticorpi monoclonali, della citogenetica e della biologia molecolare. (Grogan, 1995).

La terapia

La terapia del MH si avvale di diversi approcci terapeutici:
- radioterapia (RT)
- chemioterapia (CT)
- trapianto di midollo, sia autologo (AuTMO) e meno frequentemente allogenico (ATMO)
- modificatori della risposta biologica (BRM)

La condotta terapeutica, pur utilizzando gli stessi approcci, si differenzia nei soggetti in età pediatrica rispetto agli adulti. Infatti la sola RT non è utilizzata in età pediatrica.

Attualmente è possibile distinguere una terapia primaria, per i pazienti all'esordio, la cui finalità è quella della eradicazione totale dell'affezione e quindi la guarigione, e una terapia di salvataggio per i pazienti recidivati o resistenti alla terapia primaria (Bonadonna, 1994, De Vita et al, 1993, De Vita e Hubbard, 1993; Bonfante et al, 1992).

La RT nel MH si avvale dell'impiego della cobaltoterapia che eroga fasci di raggi X nel range di 4-8 MeV e dell'acceleratore lineare.

Le cellule neoplastiche del MH presentano una curva dose risposta alla RT per cui sono necessarie alte dosi per distruggere tali cellule in modo permanente. Infatti le masse tumorali localizzate devono ricevere 40-45 Gy, in 4-6 settimane, con 150-200 cGy al dì per 5 giorni su sette. Vengono utilizzati campi contrapposti di irradiazioni su diverse stazioni linfonodali, applicando delle schermature per proteggere gli organi e tessuti vitali (Bonadonna, 1994; De Vita e Hubbard, 1993) come schematizzato nella figura 6.

La RT può essere limitata alle stazioni linfonodali interessate (RT involved field) o comprendere organi o tessuti sede di possibile disseminazione (RT extended field).

Normalmente i campi di irradiazione utilizzati sono i seguenti (figura 6)
- mantellina, comprendente il mediastino, le regioni ascellari, sopraclaveari, laterocervicali, linfonodi preauricolari e occipitali;
- Y rovesciata, comprendente i linfonodi paraortici, peduncolo splenico e i linfonodi pelvi-iliaci;
- paraaortico e peduncolo splenico;
- irradiazione linfonodale subtotale (STNI) che può essere distinta in STNI1 (mantellina, paraaortico e peduncolo splenico) e STNI2 (Y rovesciata, mediastino e linfonodi sovraclaveari);

- irradiazione linfonodale totale (TNI) (mantelina e Y rovesciata).

La CT si avvale del classico protocollo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisone), del protocollo ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), dello schema a cicli alternanti MOPP / ABVD, dello schema a cicli sequenziali, MOPP-ABV (schema ibrido), di protocolli di salvataggio (CEP, IEV, ABDIC, DECRAL, ecc) e di protocolli di condizionamento per il trapianto (Bonadonna, 1993; Phillips, 1994; Reece et al, 1994; Rosenthal et al, 1994; Smith et al, 1994; Vecchi, 1993; Zinzani et al, 1994). Per i vari protocolli citati si rimanda all'appendice.

Passeremo ora ad esaminare in dettaglio i vari approcci terapeutici in rapporto allo stadio e quindi alla stratificazione prognostica del paziente.

Il concetto informativo che attualmente rappresenta le linee guida del trattamento terapeutico è quello di ottenere il massimo risultato in termini di guarigione con minimi danni iatrogeni, in particolare tardivi, considerando la qualità di vita come uno degli scopi essenziali nella eradicazione della malattia.

Negli stadi IA e IIA "veri" (cioé dimostrati dopo laparosplenectomia) e con non più di due stazioni linfonodali interessate, la CT con MOPP e / o ABVD è efficace quanto la sola RT. Tuttavia la RT rimane il trattamento di scelta, nei pazienti adulti, negli stadi succitati, in quanto si ottiene un miglior controllo locale della malattia e una minore incidenza di tossicità (Bonadonna, 1994; De Vita e Hubbard, 1993).

In caso di recidiva dopo la sola RT, la terapia successiva offre maggiore probabilità di salvataggio (vedi oltre).

Quindi negli stadi IA e IIA "veri" sovradiaframmatici il trattamento consiste in una RT tipo STNI1, mentre in quelli sottodiaframmatici la RT sarà di tipo STNI2. Con la RT in tali pazienti si ottiene una sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 10 anni tra il 75 e il 90% (Bonadonna, 1994).

Nel primo e nel secondo stadio esteso o avanzato (I-IIA) si può utilizzare la sola RT, tipo STNI, o secondo alcuni studi in corso, senza procedere alla laparosplenectomia, si utilizza la CT consistente di quattro cicli di ABVD seguiti da RT, 30-35 Gy solo sulle stazioni interessate. I risultati preliminari indicherebbero un'efficacia pari alla RT da sola (Bonadonna, 1994; De Vita e Hubbard, 1993).

I pazienti in stadio IA-IIA bulky e IB-IIB bulky e non bulky vengono invece trattati con un'approccio combinato, in quanto la sola RT dà luogo a recidive nel 50-60% dei casi. (De Vita e Hubbard, 1993). Tale approccio consiste di 4-6 cicli di ABVD o MOPP / ABVD

o di schemi ibridi, seguiti da RT extended field tipo STNI, con 30-36 Gy, con tassi di remissione completa (RC) di oltre il 90% e con una DFS a 10 anni ≥ al 75%.

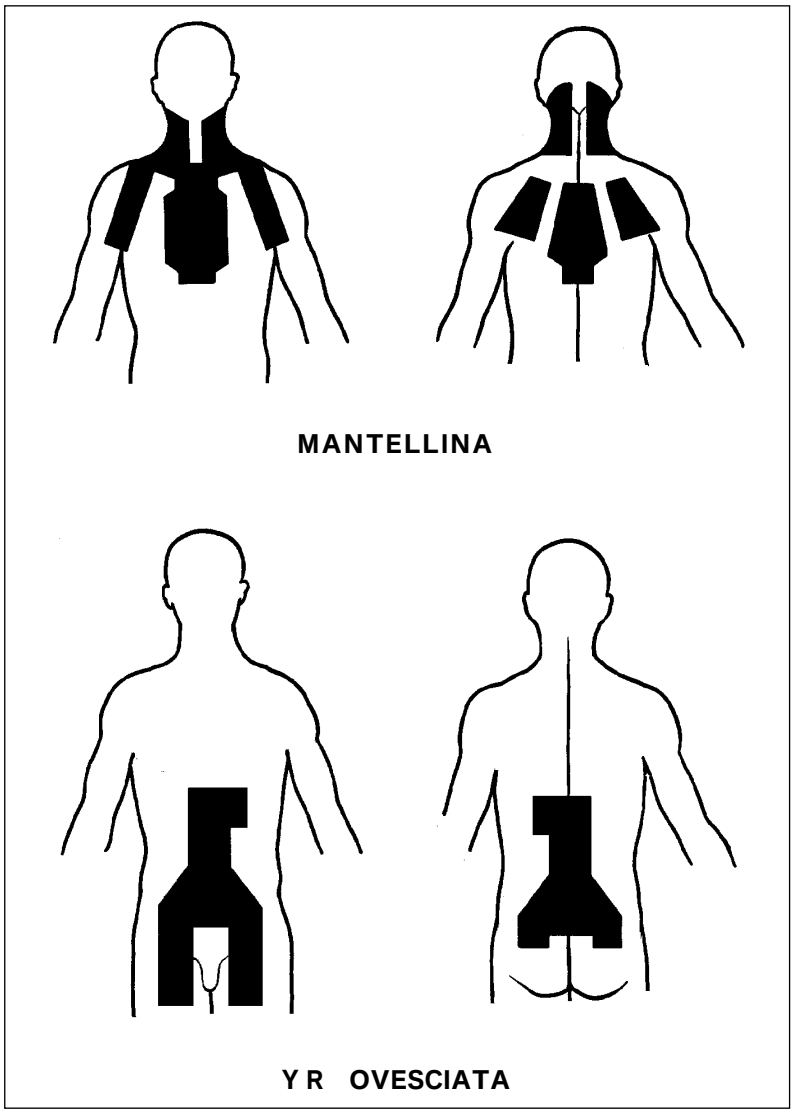


Figura 6. Schema riassuntivo dei campi di irradiazione più frequentemente utilizzati nel trattamento del MH.

Nei pazienti in stadio III1A vero si ottengono risultati eccellenti con la sola RT tipo SNTI, pari a quelli dei pazienti in stadio IIA vero. Negli stadi IIIB, III_2A e B, IV sono indicati 6-8 cicli di ABVD o MOPP/ABVD o MOPP+ABV seguiti da RT sulle sedi inizialmente bulky con 25-30 Gy, o nel caso di sclerosi nodulare, in tutte le sedi anche se non bulky (Bonadonna,1994).

Per quanto riguarda il trattamento del MH in età pediatrica questo presenta alcune peculiarità rispetto agli adulti.

Come precedentemente detto la laparosplenectomia non viene utilizzata per le note, gravi complicanze infettive; la RT da sola ad alti dosaggi presenta dei gravi rischi in un organismo in accrescimento, e l'utilizzo di farmaci alchilanti è ridotto al minimo per evitare danni iatrogeni. Con l'utilizzo di un trattamento combinato CT-RT, in età pediatrica, si riesce a guarire oltre l'80% dei casi (Vecchi, 1993; Rosenthal et al, 1994). I principali schemi terapeutici sono riassunti nelle tabelle 6 e 7.

Terapia di salvataggio

Il trattamento della mancata risposta alla terapia o delle recidive pone diversi problemi e scelte terapeutiche diverse (tabella 8).

Bisogna innanzitutto distinguere le recidive occorse prima o dopo l'anno dalla remissione completa.

Se la recidiva si osserva prima dell'anno si procederà ad una polichemioterapia, utilizzando farmaci non cross-resistenti; ad esempio se inizialmente fu utilizzato il MOPP si potrà utilizzare l'ABVD o altri schemi. Con tali approcci si possono osservare delle possibilità di guarigione del 20-25%. In considerazione di tali risultati, se sussistono le indicazioni come chemiosensibilità, età e performance status, il paziente può essere avviato ad una megaterapia con rescue midollare (TMO), con sopravvivenze libere da malattia, a sei anni, di circa il 75% (Bonadonna, 1994)

Se la recidiva è osservata dopo l'anno si possono individuare due situazioni:

- recidiva singola o marginale a livello della regione irradiata: in tali casi, dopo accurata ristadiazione, in assenza di sintomi sistemici, si può procedere ad una RT addizionale con possibilità di guarigione di circa il 75% (Bonadonna, 1994).

- recidiva interessante più di una singola regione linfonodale o sito extra linfonodale o presenza di sintomi sistemici: il paziente dovrà essere avviato ad una polichemioterapia, ABVD, MOPP/ABVD o ibrido per 6-8 cicli, utilizzando quindi gli stessi farmaci di

Stadio	Trattamento
IA e IIA limitato	RT linfonodale subtotale (dopo laparotomia)
IA e IIA avanzato	ABVD seguito da RT limitata
I -IE (AeB)	ABVD seguito da RT limitata
II (A e B) bulky	ABVD o MOPP / ABVD seguito da RT
IIIA	RT linfonodale subtotale (dopo laparotomia)
IIIA±E	MOPP / ABVD o ABVD+ RT se bulky e SN
IIIB±E	MOPP / ABVD o ABVD+RT se bulky e SN
IV A e B	MOPP / ABVD (o MOPP+ABV) +RT se bulky e SN

Tabella 6. Trattamento del MH in base allo stadio per i soggetti adulti.

Stadio	Trattamento	
IA e IIA	ABVD	RT limitata
IEA, IB, IEB IA, IIA, con bulky mediastinico IIEA, IIB, IIEB sovradiafr. IIEA, IIB, IIEB sottodiafr.	MOPP / ABVD + RT +	RT limitata mantellina
IIIA, IIIEA	MOPP / ABVD MOPP / ABVD	RT limitata ± milza
IIIB, IV	OPPA, OPPA, COP COPP, COP, COPP	RT limitata

Tabella 7. Trattamento del MH in età pediatrica secondo il gruppo cooperativo AIEOP (MH '89-CNR).

prima linea, con RC intorno al 90%, con mancata progressione della malattia a 5 anni di circa il 40%. Anche in tali casi taluni consigliano l'utilizzo di megaterapie con TMO (Bonadonna,1994; Anderson et al, 1993; Armitage, 1994; Bonfante et al, 1992; Phillips, 1994; Bierman et al, 1994).

Recidiva		**Trattamento**
>12 MESI	dopo RT, se marginale	RT
	dopo RT, ma estesa	POLI-CT
	dopo CT	POLI-CT
<12 MESI		TERAPIA DI SALVATAGGIO* (se responsivi) + AuTMO

**nei pazienti di età >65 anni si utilizza la sola CT di salvataggio*

Tabella 8. Schema riassuntivo degli approcci terapeutici utilizzati nelle recidive di MH.

Nel caso in cui non si ottenga una remissione completa o si osservi una resistenza della malattia alla radio-chemioterapia primaria, la prognosi risulta estremamente sfavorevole e si deve avviare il paziente a terapie più aggressive in modo da ottenere una remissione clinica e poter indirizzare quindi il paziente ad una procedura trapiantologica (tabella 9).

Nei casi sopracitati gli approcci chemioterapici che possono essere utilizzati sono le schema CEP, MIME, DECRAL, ABDIC, IEV (per i quali si rimanda in appendice) e altri (Anderson et al, 1993; Reece et al, 1994; Smith et al, 1994; Vecchi, 1993; Zinzani et al, 1994; Phillips, 1994).

Per quanto riguarda il trapianto di midollo, due sono le fonti delle cellule staminale utilizzate per ripopolare il midollo del paziente sottoposto a radio-chemioterapia sopramassimale (condizionamento): midollo di un donatore genotipicamente identico (allotrapianto da fratello / sorella), raramente utilizzato nel MH; midollo dello stesso paziente, prelevato in un momento propizio dell'evoluzione della sua malattia; cellule staminali periferiche (CSP) dello stesso paziente, prelevate con procedure aferetiche, dopo appropriata stimolazione con chemioterapia e fattori di crescita (Anderson et al, 1993; Phillips, 1994; Bonadonna, 1994; Reece et al, 1994; Bierman et al, 1994; Vecchi, 1993).

BEAM	**CBV**
carmustina	ciclofosfamide
etoposide	carmustina
citosina-arabinoside	etoposide
melphalan	
VCT*	**BVT***
etoposie	busulfano
ciclofosfamide	etoposide
thio-tepa	thio-tepa

Tabella 9. Principali regimi di condizionamento utilizzati nelle procedure trapiantologiche (*utilizzati prevalentemente in età pediatrica).

In questi ultimi anni le tecniche di biologia molecolare hanno portato alla sintesi di una numerosa serie di sostanze, tra cui i cosiddetti fattori di crescita emopoietici, ad esempio il G-CSF e il GM-CSF (BRM), i quali permettendo un rapido recupero dall'aplasia postchemioterapia, consentono da un lato di aumentare le dosi di chemioterapia (dose intensity) e dall'altro di non dilazionare i cicli (Bonadonna, 1994).

Prognosi

Con i moderni schemi terapeutici il decorso e la prognosi del MH sono stati radicalmente migliorati. A 15 anni dall'insorgenza della malattia, circa il 60% dei pazienti adulti si può considerare guarito (Bonadonna, 1994; Levi et al, 1994; Gobbi et al, 1994). Nei pazienti in età infantile la sopravvivenza libera da malattia (DFS) appare nettamente migliore rispetto all'età adulta con percentuali di circa il 90, 80, 70% rispettivamente a 5, 10, 15 anni (Vecchi, 1993; Rosenthal et al, 1994).

Da un punto di vista prognostico assumono un valore, estremamente importante, in senso negativo, i seguenti fattori:

- malattia "bulky"
- interessamento multiviscerale
- stadio III e IV
- presenza di sintomi B
- età maggiore di 60 anni
- istotipo sfavorevole (DL, SN)
- mancata remissione completa dopo CT intensiva
- recidiva precoce, entro un anno, dopo la prima remissione completa

La maggior parte delle recidive (circa il 90%) avviene entro il terzo anno dalla fine della terapia e dopo tale periodo solo circa il 10% va incontro a recidiva (Gobb et al, 1994; Vecchi, 1993), per cui un paziente in remissione completa per quattro anni dopo la fine della terapia può considerarsi praticamente guarito.

In conclusione, attualmente, impiegando tutte le strategie terapeutiche disponibili (CT, RT, TMO) si può affermare che 75 pazienti su 100 possono essere guariti dal MH (adulti e bambini).

Complicanze

Nell'ambito delle complicanze della malattia possiamo distinguere delle complicanze legate alla malattia di per sé (ad es. sindrome da occupazione mediastinica) e delle complicanze legate alla terapia, distinte in complicanze precoci e complicanze tardive.

Tra le complicanze legate alla malattia, come sintomi di presentazione ricordiamo:

- la sindrome da occupazione mediastinica: in tale situazione si impone una chemioradioterapia di emergenza;
- versamenti in cavità sierosa, pleurica, pericardica, ecc;
- compressione epidurale per penetrazione della massa neoplastica nei forami intervertebrali e successiva compressione midollare (in tal caso può essere utile praticare una laminectomia o una RT);
- facilità alle infezioni, in particolare da patogeni opportunisti e virali;
- insufficienza renale per compressione diretta o per infiltrazione del parenchima renale o per nefropatia uratica;
- insufficienza epatica per compressione od infiltrazione del parenchima epatico;
- anemia da invasione midollare o anemia emolitica autoimmune.

Tra le complicanze precoci legate alla terapia ricordiamo la nausea e il vomito, oggi ben controllare con gli antiemetici dell'ultima generazione (ondansetron, granisetron e tropisetron), alopecia, mucositi, anemia, piastrinopenia, leucopenia con complicanze infettive (Bonadonna, 1994; Vecchi, 1993; De Vita et al, 1993; Leventhal e Donaldson, 1993).

Una descrizione, invece, più dettagliata meritano le complicanze tardive legate alla CT e alla RT.

Sono ormai numerose le segnalazioni in Letteratura, accumulatasi nel corso di decenni di trattamento del MH, su danni iatrogeni a carico di vari organi e apparati che verranno brevemente descritti (Bonadonna, 1994; Vecchi, 1993; Economopoulos et al, 1994; Carde, 1992; De Vita et al, 1993; Leventhal e Donaldson, 1993).

Apparato cardiocircolatorio

Sono stati segnalati casi di alterazioni delle coronarie, per danno a carico delle cellule endoteliali, soprattutto in seguito a RT in

soggetti in età pediatrica, con possibiltà di infarti; cardiomiopatia dilatativa, legata in particolare ai farmaci antraciclinici e spesso aggravata dalla associazione con la RT mediastinica; raramente si può osservare una pericardite post RT.

Apparato respiratorio

La tossicità polmonare può essere conseguente sia alla RT che alla CT (bleomicina in particolare), caratterizzata da una insufficienza respiratoria di tipo restrittivo con alterazioni radiologiche, ispessimenti e versamenti pleurici e fibrosi mediastinica.

Apparato endocrino

I trattamenti radiochemioterapici possono provocare danni, spesso irreversibili alle gonadi; nei maschi la CT con MOPP provoca oligoazospermia nel 50-100% dei pazienti, mentre con l'impiego dell'ABVD è nettamente inferiore; nel sesso femminile l'incidenza di sterilità risulta inferiore rispetto ai maschi e nelle donne in età fertile viene consigliata l'ovariopessia mediana in caso di RT sottodiaframmatica.

La patologia tiroidea, spesso segnalata, è caratterizzata da un ipotiroidismo, in genere subclinico, legato a RT a mantellina, mentre è rarissimo il quadro di un ipertiroidismo post-RT. Nell'ipotiroidismo, anche subclinico, sarebbe indicata una terapia sostitutiva, per prevenire l'insorgenza di una neoplasia maligna a carico di tale ghiandola peraltro iperfunzionante.

Nei pazienti in fase di crescita sono stati segnalati numerosi danni a carico dell'apparato scheletrico e dei tessuti molli, con gravi deformità. Nei pazienti in età pediatrica sono spesso osservabili deformità della gabbia toracica, deviazioni del rachide e riduzione dell'altezza cranio coccige.

Negli ultimi anni, infine, sono stati descritti secondi tumori dopo anni dal termine della terapia.

Dai dati della Letteratura si evidenzia che la sola RT non ha determinato nessun caso di leucemia acuta non linfoide, mentre con la sola CT , con agenti alchilanti, il rischio attuariale di sviluppare una tale forma di leucemia è pari all'1-7% dopo 2-15 anni dall'inizio del trattamento; con il trattamento combinato il rischio varia dal 3 al 7% a 12 anni.

Il rischio di secondi tumori solidi ha presentato un incremento costante negli anni, dato il maggiore follow up, con una incidenza globale a 15 anni intorno al 12%.

APPENDICE 1

CARATTERISTICHE ANATOMO-PATOLOGICHE DEL LINFOMA DI HODGKIN

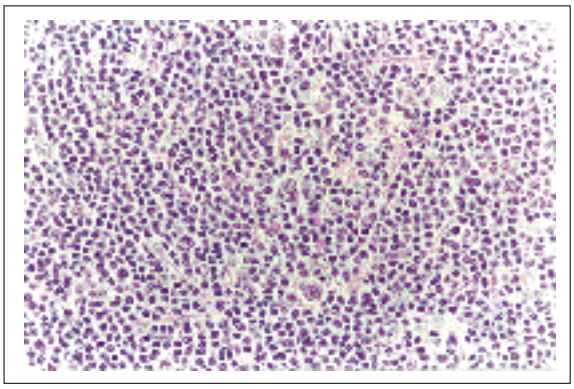


Figura1. Prevalenza Linfocitaria. Presenza di numerosi piccoli linfociti di aspetto regolare; in alto ed al centro due cellule L&H (a "pop-corn"); in basso una cellula di R-S con due nuclei e rispettivi nucleoli (aspetto a "occhio di civetta"). Ingrandimento 250x, col. PAS.

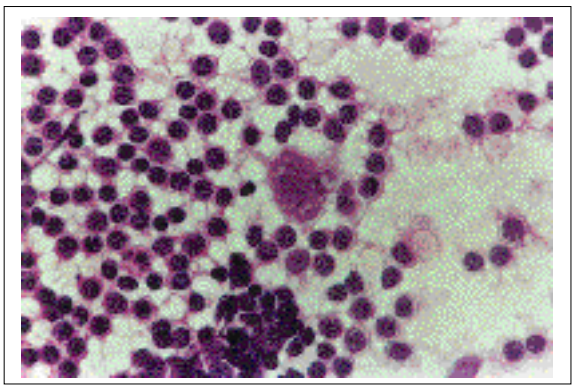


Figura 2. Prevalenza Linfocitaria. Apposizione di linfonodo. Una cellula L&H (a "pop-corn") al centro; presenza di numerosi piccoli linfociti. Ingrandimento 400x, col. ematoss.eosina (EE).

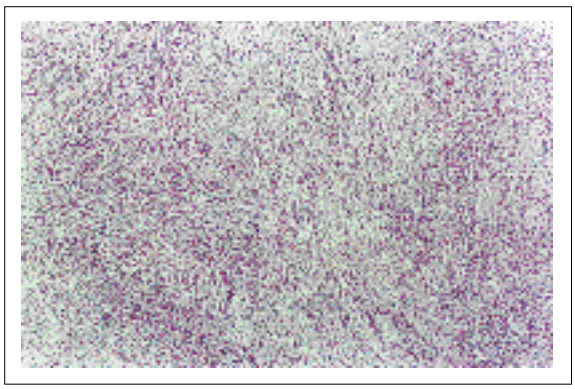


Figura 3. Sclerosi Nodulare. Veduta d'insieme a piccolo ingrandimento. Si notano bande di tessuto connettivale circondante isole cellulari di varie dimensioni. Ingr. 40x, col. EE.

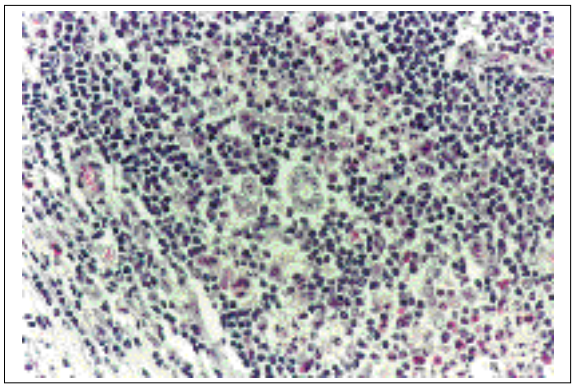


Figura 4. Sclerosi Nodulare. Al centro si osserva una cellula lacunare con area perinucleare otticamente vuota. Ingr. 250x, col. EE.

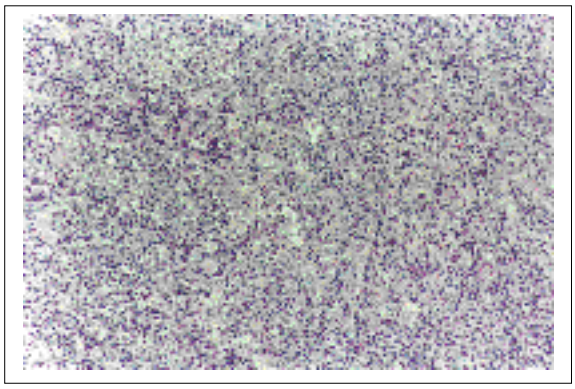


Figura 5. Cellularità Mista. Veduta d'insieme a piccolo ingrandimento in cui si osserva una popolazione cellulare polimorfa (o mista) costituita da linfociti, plasmacellule, granulociti neutrofili ed eosinofili, cellule di Hodgkin e di R-S. Ingr. 40x, col. EE.

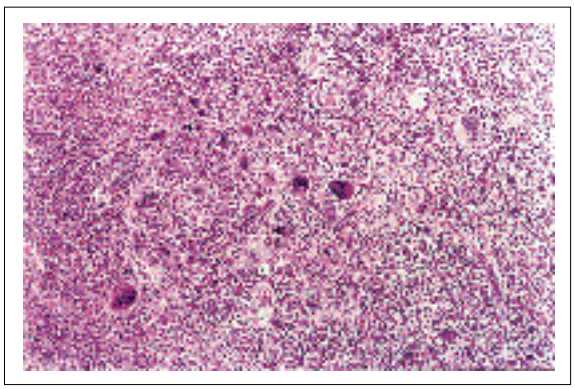


Figura 6. Cellularità Mista. Popolazione cellulare polimorfa; presenza di numerose cellule di R-S, alcune di aspetto "mummificato". Ingr. 40x, col. EE.

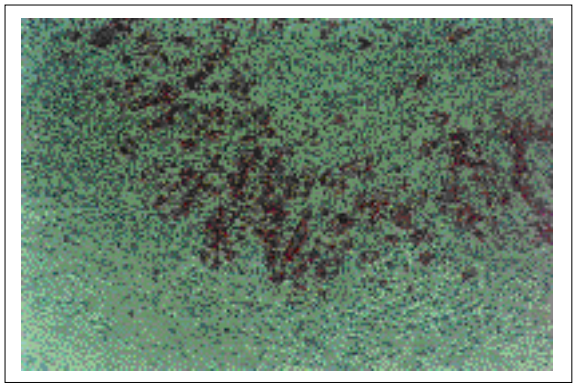


Figura 7. Deplezione Linfocitaria. Presenza di numerose cellule di R-S (in rosso scuro) in un linfonodo completamente sovvertito con fibrosi marcata (in basso) e rari elementi linfocitari. Ingr. 40x, col. immunoistochimica con anticorpo anti-CD30.

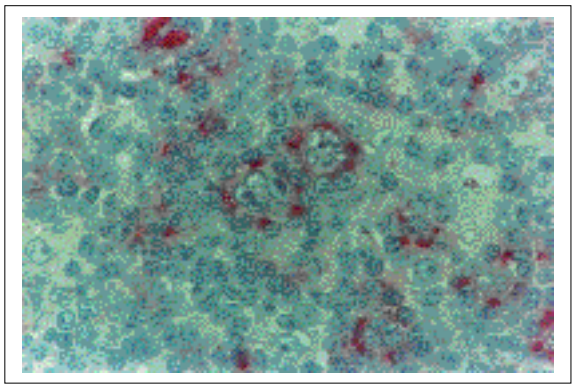


Figura 8. Deplezione Linfocitaria. Cellule di R-S con positività per anticorpo anti-CD30 di superfice. Ingr. 400x, col. immunoistochimica.

APPENDICE 2

PRINCIPALI PROTOCOLLI TERAPEUTICI DI PRIMA LINEA E DI SALVATAGGIO UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DEL MH

MOPP

mecloretamina	6 mg / mq ev 1° e 8° giorno
vincristina	1.4 mg / mq ev 1° e 8° giorno
procarbaziona	100 mg / mq per os dal 1° al 14° giorno
prednisone	40 mg / mq per os dal 1° al 14° giorno (solo 1° e 4° ciclo)

ABVD

adriamicina	25 mg / mq ev 1° e 15° giorno
bleomicina	10 mg / mq ev 1° e 15° giorno
vinblastina	6 mg / mq ev 1° e 15° giorno
DTIC	375 mg / mq ev 1° e 15° giorno

MOPP/ABV IBRIDO

mecloretamina	6 mg / mq ev 1°giorno
vincristina	1.4 mg / mq ev 1° giorno
procarbazina	100 mg / mq os dal 1° al 7° giorno
prednisone	40 mg / mq os dal 1° al 14° giorno
doxorubicina	35 mg / mq ev 8° giorno
bleomicina	10 mg / mq ev 8° giorno
vinblastina	6 mg / mq ev 8° giorno

COPP

ciclofosfamide	600 mg / mq ev 1° e 8° giorno
vincristina	1.5 mg / mq ev 1° e 8° giorno
procarbazina	100 mg / mq os dal 1° al 14°giorno
prednisone	40 mg / mq os dal 1° al 14° giorno

OPPA

vincristina	1.5 mg / mq ev 1°, 8° e 15° giorno
procarbazina	100 mg / mq os dal 1° al 15° giorno
prednisone	60 mg / mq os dal 1° al 15° giorno
adriamicina	40 mg / mq ev 1° e 15° giorno

CEP

CCNU	80 mg/mq os 1°, 2°, 3°, 4°, 5° giorno
etoposide	100 mg/mq os 1°, 2°, 3°, 4°, 5° giorno
prednimustine	60 mg/mq os 1°, 2°, 3°, 4°, 5° giorno

DECrAL

etoposide	100 mg/mq ev 1°e 2° giorno in 3 ore due volte dì
citosina arabinoside	3 g/mq ev 1° e 2° giorno in 3 ore due volte al di
desametazone	10 mg/mq ev 2 volte al dì per due giorni
asparaginasi	10000 UI/mq i.m il 2° giorno
carboplatino	500 mg/mq ev il 2° giorno

IEV

ifosfamide	2.5 g/mq 1°, 2° e 3° giorno
epirubicina	100 mg/mq ev 1° giorno
etoposide	150 mg/mq ev 1°, 2° e 3° giorno
mesna	800 mg/mq 4 volte al dì per 3 giorni

MIME

mitoguazone	500 mg/mq ev 1° e 14° giorno
ifosfamide	1000 mg/mq ev dal 1° al 5° giorno
methotrexate	30 mg/mq ev 3° giorno
etoposide	100 mg/mq dal 1° al 3° giorno
mesna	720 mg/mq ev i.c dal 1° al 5° giorno

ABDIC

doxorubicina	25 mg/mq ev 1° e 2° giorno
bleomicina	5 U/mq 1° e 5° giorno
dacarbazina	200 mg/mq dal 1° ad 5° giorno
CCNU	40 mg/mq os 1° giorno
prednisone	40 mg/mq os dal 1° al 5° giorno

IEP

ifosfamide	2 g/mq ev dal 1° al 5° giorno
etoposide	120 mg/mq ev dal 1° al 5° giorno
prednisone	100 mg/mq die dal 1° al 5° giorno
mesna	2 g/mq ev per 6 giorni

Ringraziamenti
Si ringrazia il Prof. A. Ferreli per i preziosi consigli nella stesura del testo

Bibliografia

1) Anderson J.E., Litzow M.R., Appelbaum F.R. et al.: Allogeneic, syngeneic and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. J. Clin. Oncol, 1993; 11: 2342-2350.

2) Armitage J.O.: Early bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. Annals of onclology, 1994; 5 (suppl.2): 161-164.

3) Ben-Ezra J., Sheibani K., Swartz W. et al.: Relationship between eosinophil density and T-cell activation markers in lymphonodes of patients with Hodgkin's disease. Hum. Pathol., 1989; 20: 1181-1185.

4) Biermann P.J., Vose J.M. and Armitage J.O.: Autologous transplantation for Hodgkin's disease: Coming of Age? Blood, vol.83, n° 5 (march 1), 1994; 1161-1164.

5) Bonadonna G.: Linfomi maligni. In: Medicina Oncologica. Bonadonna G. e Robustelli della Cuna G. (eds), Masson, Milano, 1994; 1035-1083.

6) Bonfante V., Viviani S. e Santoro A.: Malattia di Hodgkin. In: Terapia Medica Oncologica, 1992. Santoro A. e Bonadonna G. (eds), EDISES, Parco Soleado, 1992; 213-229.

7) Burke J.S.: Hodgkin's disease: histopathology and differential diagnosis. In: Neoplastic Hematopathology. Knowles DM (ed), Williams and Wilkins, Baltimore, 1992; 497-533.

8) Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res, 1971; 31: 1860-61.

9) Carde P.: Hodgkin's disease-I: identification and classification. BMJ, vol. 305, 1992; 99-102.

10) Carde P.: Hodgkin's lymphoma-II:treatment and delayed morbidity. BMJ, vol. 305, 1992; 173-176.

11) Coppelson L.W., Rappaport H., Strum B., Rose J.: Analysis of the Rye classification of Hodgkin's disease:the prognostic significance of cellular composition. J. Natl. Cancer Inst, 1973; 51: 379-390.

12) De Vita V.T. Jr, Hellman S. and Jaffe E.S.: Hodgkin's disease. In: Cancer: principles and practice of oncology. De Vita V.T. Jr, Hellman S and Rosenberg SA (eds), J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 1819-1858.

13) De Vita V.T., Jr and Hubbard S.M.: Hodgkin's disease. N.E.J. Med, 1993; vol. 328, n° 8: 560-565.

14) Drexler H.G.: Recent results on the biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. I. Biopsy material. Leukemia and Lymphoma, 1992; vol. 8: 283-313.

15) Economopoulos T., Stathakis N., Alexopoulos C. et al.: Second malignancies following treatment for Hodgkin's disease: A GreeK experience. Haematologica, 1994; 79: 273-276.

16) Errante D., Zagonel V., Vaccher E. et al.: Hodgkin's disease in patients with HIV infection and in general population: comparison of clinico-pathological features and survival. Annals of Oncology, 1994; vol. 5 (suppl. 2): 537-540.

17) Eyre H.J.: Hodgkin's disease. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW and Lukens JN (eds), Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 2054-2081.

18) Ferry J.A., Linggood M.R., Convery K.M. et al.: Hodgkin's disease, nodular sclerosis type. Implications of histologic subclassification. Cancer, 1993; vol. 71, n° 2, January 15: 457-463.

19) Frizzera G., Moran E.M., Rappaport H.: Angio-immunoblastic lymphoadenopathy: diagnosis and clinical course. Am. J. Med., 1975; 59: 803-818.

20) Glick J.H. and Portlock C.: Hodgkin's disease: Clinical manifestations, staging and therapy. In: Hematology, basic principles and practice. Hoffman R., Benz E.J. Jr, Shattil S.J., Furie B. and Cohen H.J. (eds), Churchill Livingstone, New York, 1991; 921-938.

21) Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E. et al.: Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. Haematologica, 1994; 79: 241-255.

22) Gonzales C.L., Medeiro L.J. and Jaffe E.S.: Composite limphoma: a clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B cell NHDL. Am. J.Clin. Pathol, 1991; 96: 81-89.

23) Grogan T.M.: Hodgkin's disease. In: Surgical pathology of the lymphonodes and related organs. Jaffe ES (ed), WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; 133-192.

24) Haluska F.G., Brufsky A.M. and Canellos G.P.: The cellular biology of the Reed-Sternberg Cell. Blood, vol. 84, n° 4 (August 15), 1994; 1005-1019.

25) Hodgkin T.: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. Chir Trans, 1832; 17: 68.

26) Jackson H. Jr, Parker F. Jr.: Hodgkin's disease. II. Pathology. New Engl J. Med, 1944b; 231: 35.

27) Jarrett R.F.: Hodgkin's disease. Bailliere's Clinical Haematology, 1992; January, vol. 5, n° 1: 57-79.

28) Jarrett R.F.: Viral involvement in Hodgkin's disease. Int. J. Cell Cloning, 1992; 10 (6): 315-322.

29) Kadin M.E.: Hodgkin's disease: immunobiology and pathogenesis. In: Neoplastic hematopathology. Knowles DM (ed), Williams and Wilkins, Baltimore, 1992; 535-554.

30) Kant J.A., Hubbard S.M., Longo D.L. et al.: The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. J.Clin.Oncol, 1986; 4: 284-294.

31) Klein G.: Epstein-Barr virus-carrying cells in Hodgkin's disease. Blood, 1992; vol. 80, n° 2 (July 15): 299-301.

32) Knecht H., David J., Bachmann E. et al.: Significance of the detection of Epstein-Barr virus DNA in lymph nodes in patients

with Hodgkin's disease. Leukemia and Lymphoma, 1992; vol. 8: 319-325.

33) Leoncini L., Del Vecchio M.T., Kraft R. et al.: Hodgkin's disease and CD30 positive anaplastic large cell lymphomas -a continuous spectrum of malignant disorders: a quantitative morphometric and immunohistologic study. Am. J. Pathol, 1990; 137: 1047-1057.

34) Leventhal B.G. and Donaldson S.: Hodgkin's disease. In: Principles and practice of pediatric oncology. Pizzo PA and Poplack DG (eds), JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 577-594.

35) Levi A., Depaoli L., Urgesi A. et al.: Probability of cure in elderly Hodgkin's disease patients. Haematologica, 1994; 79: 46-54.

36) Link M.P. and Donaldson S.S.: The lymphomas and Lymphadenopathy. In: Hematology of infancy and childhood. Nathan DG and Oski FA (eds), WB Saunders Company, Philadelphia, 1993; 1319-1353.

37) Lister A.T, Crowther D., Sutcliffe S.B. 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: 1630-1636.

38) Lukes E.S., Butler J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res., 1966; 26: 1063-1081.

39) Lukes R.J., Craver L.F., Hall T.C. et al.: Report of the nomenclature committee. Cancer Res, 1966; 26: 1311.

40) MacLennan K.A., Bennett M.H., Vaugham Hudson B. et al.: Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. Cancer, 1989; 64: 1686-1693.

41) Nguyen D., Nathwani B.N., Ellison D.J.: Differential diagnosis between T-cell lymphoma and Hodgkin's disease: the value of mitotic counts and pericapsular infiltration. Hematol. Pathol., 1989; 3: 63-71.

42) Paolucci G., Vecchi V.: Malattia di Hodgkin. In: Oncologia Pediatrica. Paolucci G. e Vecchi V. (eds). Società Editrice Esculapio, Bologna, 1993; 211-227.

43) Patsouris E., Noel H., Lennert K.: Cytohistologic and immunohistochemical findings in Hodgkin's disease, mixed cellularity type, with a high content of epithelioid cells. Am. J. Surg. Pathol, 1989; 13: 1014-1022.

44) Patsouris E., Noel H., Lennert K.: Lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid immunocytoma with high content of epithelioid cells: histologic and immunohistochemical findings. Am. J. Surg. Pathol., 1990; 14: 660-670.

45) Perrone T., Frizzera G., Rosai J.: Mediastinal diffuse large cell lymphoma with sclerosis: a clinicopathologic study of 60 cases. Am. J. Surg. Pathol, 1986; 10: 176-191.

46) Phillips G.L.: Transplantation for Hodgkin's disease. In: Bone marrow transplantation. Forman SJ, Blume KG and Thomas ED (eds), Blackwell Scientific Pubblications, Boston, 1994; 696-708.

47) Pileri S., Sabattini E., Tazzani P.L. et al.: Hodgkin's disease: update of findings. Haematologica, 1991; 76: 175-182.

48) Pileri S.: Controversies on Hodgkin's disease and anaplastic large cell lymphoma. Haematologica, 1994; 79: 299-310.

49) Reece D.E., Connors J.M., Spinelli J.J. et al.: Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide± cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. Blood, vol. 83, n°5 (march 1), 1994; 1193-1199.

50) Reed D.M.: On the pathological changes in Hodgkin's disease with especial reference to its relation to tubercolosis. Johns Hopkins Hosp. Rep, 1902; 10: 133-196.

51) Rosenthal J., Arush M.W.B., Kuten A. et al.: Hodgkin's disease in childhood: treatment modalities, outcome and epidemiological aspects. The Am. J.Ped. Hematol/Oncol, 1994; 16 (2): 138-142.

52) Sarna G.P.: Clinical aspects of adult Hodgkin's disease. In: Hematology: clinical and laboratory practice. Bick RL (ed), Mosby, St Louis, 1993; 931-953.

53) Shade A. and Magrath I.: Clinical aspects of pediatric Hodgkin's disease. In: "Hematology: clinical and laboratory practice." Bick RL (ed), Mosby, St Louis, 1993; 955-971.

54) Smith M.R., Khanuja P.S., Al-Katib A. et al.: Continuous infusion ABDIC therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. Cancer, 1994, february 15, vol. 73, n° 4: 1264-1268.

55) Sternberg C.: Uber eine eigenartige unter dem Bilde der pseudoleukamic verlaufende tubercolose des ly mphatischem apparates. Z. Heilkd, 1898; 19: 21-90.

56) Strickler J.G., Michie S.A., Warnke R.A. et al.: The syncitial variant of nodular sclerosing Hodgkin's disease. Am.J.Surg. Pathol, 1986; 10: 470-477.

57) Sun N.C.J.: Histopatology and laboratoy evaluation of Hodgkin's disease and non Hodgkìs lymphoma. In: Hematology: clinical and laboratory practice. Bick RL (ed), Mosby, St Louis, 1993; 973-1024.

58) Ultman J.E.: Classification of Hodgkin's disease: yesterday, today and tomorrow. Eur. J. Cancer, 1992; vol. 28A, n° 12: 2074-2079.

59) Urba W.J. and Longo D.L.: Hodgkin's disease. NEJ. Med., 1992; vol. 326, n° 10: 678-687.

60) Vecchi V.: Malattia di Hodgkin in età pediatrica. Riv. Ital. Ped. (IJP), 1993; 19 (suppl al n°6): 46-54.

61) Wolf J. and Diehl V.: Is Hodgkin's disease an infectious disease?. Annals of Oncology, 1994; 5 (suppl.1): 105-111.

62) Zinzani P.L., Barbieri E., Visani G. et al.: Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) therapy in relapsed and refractory high grade non Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. Haematologica, 1994; 79: 508-512 .

Indice

Editoriale..... pag. 3
Introduzione..... » 5
Epidemiologia ..... » 6
Eziopatogenesi ..... » 8
Ipotesi infettiva..... » 8
Virus di Epstein-Barr e MH ..... » 8
Altri virus ..... » 9
Altre cause..... » 9
La cellula di Reed-Sternberg ..... » 10
Ruolo delle citochine nel MH..... » 11
Anatomia patologica ..... » 12
Prevalenza linfocitaria..... » 13
Sclerosi nodulare ..... » 14
Cellularità mista ..... » 16
Deplezione linfocitaria..... » 17
MH e AIDS..... » 18
MH in siti extralinfonodali..... » 18
Sintomatologia ..... » 19
Stadiazione..... » 22
Stadiazione clinica..... » 25
Stadiazione patologica..... » 27
Diagnosi differenziale ..... » 28
La terapia ..... » 29
Terapia di salvataggio ..... » 32
Prognosi ..... » 36
Complicanze..... » 37
Apparato cardiocircolatorio..... » 37
Apparato respiratorio ..... » 38
Apparato endocrino..... » 38
Appendice 1..... » 39
Appendice 2..... » 41
Bibliografia..... » 43
Indice ..... » 49

Caleidoscopio

MEDICAL SYSTEMS SpA

Italiano

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*****Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*****Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**
35. **Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**

36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E. : ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P. : ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**
69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
72. Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.: ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
73. Contu L.., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I).*** **Settembre '92.**
74. Ferrara S.:***Manuale di laboratorio I.*** **Ottobre '92.**
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.*** **Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II.*** **Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**

78. **Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.:** ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. **Arras M., Contu L.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*****. Aprile '93.**
80. **Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.:** ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
81. **Rizzetto M.:** ***L'epatite C*****. Settembre '93.**
82. **Andreoni S.:** ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*****. Ottobre '93.**
83. **Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.:** ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. **Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.:** ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. **Hernandez L.R., Osorio A.V.:** ***Applicazioni degli esami immunologici*****. Gennaio 94.**
86. **Arras M., Contu L.:** ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*****. Febbraio '94.**
87. **Rossetti R.:** ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
88. **Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.:** ***Marcatori biochimici del rimodellamento osseo.*** **Aprile '94.**
89. **Fanetti G.:** ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*****. Settembre '94.**
90. **Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.:** ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*****. Ottobre '94.**
91. **Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.:** ***Helicobacter pylori.*** **Novembre '94.**
92. **Parazzini F.:** ***L'epidemiologia della patologia ostetrica.*** **Febbraio '95.**
93. **Proietti A., Lanzafame P.:** ***Il virus di Epstein-Barr.*** **Marzo '95.**
94. **Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.:** ***Immunoflogosi nell'asma bronchiale.*** **Maggio '95.**
95. **Manduchi I.: Steroidi. Giugno '95.**
96. **Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.:** ***Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale.*** **Luglio '95.**
97. **Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.:** ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani.*** **Ottobre '95.**
98. **La Vecchia C., D'avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.:** ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica.*** **Dicembre '95.**
99. **Zilli A., Biondi T., Conte M.: Diabete mellito e disfunzioni conoscitive. Gennaio '96.**
100. **Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.:** ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.*** **Marzo '96.**
101. **Cogato I. Montanari E.:** ***La Sclerosi Multipla.*** **Aprile '96.**
102. **Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteellli A., Tebaldi A.:** ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**
103. **Fiori G.M., Alberti M., Murtas M.G., Casula L., Biddau P.:** ***Il linfoma di Hodgkin.*** **Giugno '96.**

Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 14, numero 103

user
KNIGHT-RIDDER INFORMATION

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0360 509973
E-mail:rassu@mbox.vol.it

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Español, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Pandora, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa
ALGRAPHY S.n.c.
Passo Ponte Carrega, 62 R. - GENOVA
tel. 010/8366272 - Fax 010/8358069

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Giugno 1996
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)