www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

CUTE
ANATOMIA E FSIOLOGIA
DOTT. EVALDO CRISANTE

La **CUTE** è l'organo del corpo che si interfaccia con il mondo esterno, quindi separa ma al tempo stesso permette la comunicazione tra l'organismo e l'ambiente.
La cute oltre a rivestire la superficie del corpo continua in corrispondenza degli orifizi naturali con le mucose che tappezzano le cavità interne dell'intestino, delle vie respiratorie...
La superficie della cute si presenta disomogenea e variabile per la presenza di solchi, pieghe, rughe, depressioni puntiformi e creste.

- Solchi: depressioni lineari che possono essere superficiali o profonde; i solchi superficiali sono paralleli e formano spirali e vortici, che nei polpastrelli sono tipici per ogni individuo, i cosiddetti "dermatoglifi", particolarmente importanti perché lasciano le impronte digitali, sicuri segni utili per l'identificazione.

Invece i solchi profondi formano un reticolo ben evidente nei palmi delle mani e dei piedi.

- Pieghe: linee presenti in prossimità delle articolazioni.
- Rughe: linee divise in sottili e profonde, possono dare espressioni mimiche al viso.
- Pori o depressioni puntiformi: fori in corrispondenza dello sbocco delle ghiandole sudoripare e dei follicoli pilo-sebacei.
- Creste: rilievi lineari delimitati da solchi paralleli.

La cute è una barriera formata da tre strati e annessi.
Gli strati sovrapposti della cute sono:
Epidermide
Derma,
Ipoderma.
L'EPIDERMIDE è di derivazione ectodermica e rappresenta la parte più esterna della cute. La cute è formata da cellule che formano un epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato. L'epidermide poggia sulla membrana basale che contiene mucopoli-saccaridi acidi. La giunzione dermo- epidermica o membrana basale è il confine tra epidermide e derma ed è deputata ad ancorare stabilmente l'epidermide al derma sottostante.
IL DERMA rappresenta il supporto dell'epidermide, è di derivazione mesodermica ed è costituito da tessuto connettivo, composto da fibre di collagene e da elastina poste in una matrice di mucopolisaccaridi formata da: glucosoaminoglicani, acido ialuronico e condroitinsolfato.
Il derma è diviso in due parti:
–Derma papillare, più esterno e più denso.
–Derma reticolare, più interno e più lasso.
Il derma è formato da collagene, sostanza fondamentale e fibre elastiche. Il derma accoglie una rete di vasi sanguigni, nervi e vasi linfatici. Contiene, inoltre, una varietà di cellule e gli annessi cutanei.
L'**IPODERMA** è un tessuto, interposto tra il derma e la fascia muscolare scheletrica, di derivazione mesodermica ricco di cellule adipose o adipociti che formano lobuli divisi da setti fibro-vascolari.
L'**adipocita** è una cellula rotondeggiante nel cui citoplasma ci sono lipidi, soprattutto trigliceridi,

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

che schiacciano il nucleo contro la membrana plasmatica. Lo spessore dell'ipoderma varia a seconda della sede cutanea, infatti è più rappresentato nella zona dei glutei, mentre è più sottile nelle palpebre.
La cute è formata da **sostanza fondamentale** e **cellule**.
La Sostanza fondamentale è un gel contenente acqua, ioni, proteine, glucosio e glicosaminoglicani, inoltre ha la funzione di assemblare le fibre di collagene ed elastiche. Difatti la sostanza fondamentale costituisce la struttura di sostegno del derma. I fibroblasti producono i glicosaminoglicani che principalmente sono:
Ac. Condroitinsolforico: liquido che regola il passaggio elettrolitico attraverso la membrana basale.
Ac. Jaluronico: liquido che conserva l'acqua, permettendo di conservare lo stato di idratazione del tessuto.
Inoltre nel derma è presente la fibronectina: glicoproteina che permette l'ancoraggio delle cellule alla sostanza fondamentale.
Le cellule della cute sono sia specifiche che non tipiche.
Le cellule della cute specifiche sono: melanociti, cellule di Merkel, cellule di Langerhans e cheratinociti.
I **melanociti** sono piccole cellule rotondeggianti localizzate nella giunzione dermo-epidermica, sono prive di desmosomi, e non aderiscono ai cheratinociti. In realtà i melanociti sono cellule dendritiche, cioè dotate di lunghi dendriti che si insinuano fra i cheratinociti epidermici. I melanociti producono la melanina, che è un pigmento nero. La melanina è in grado di proteggere la cute dalle ustioni da foto esposizione. Inoltre la melanina protegge il DNA dei cheratinociti basali, mitoticamente attivi, dalla azione carcinogenetica dei raggi ultravioletti.
La melanina viene sintetizzata dentro i melanosomi dove si trova un sistema enzimatico, tra cui la tirosinasi, che converte la tirosina in melanina, la quale poi viene ceduta ai cheratinociti circostanti che formano cappucci sopranucleari che proteggono i nuclei cellulari dai raggi ultravioletti.
Le differenze di colore fra le razze dipendono non dal numero di melanociti, ma dal numero e dalle dimensioni dei melanosomi (granuli di melanina) e dallo stato di aggregazione tra i melanosomi e i cheratinociti.
Le **cellule di Langerhans** sono cellule a forma dendritica, derivate dal midollo osseo e localizzate nello strato spinoso. Hanno la funzione di catturare, processare e presentare gli antigeni ai linfociti T.
Le cellule di Langerhans non hanno tonofilamenti, desmosoni né melanosomi.
Le **cellule di Merkel** sono cellule di derivazione epidermica che contengono filamenti di cheratina e producono numerosi neuropeptidi. Inoltre si associano a una terminazione nervosa non mielinizzata per formare un recettore tattile.
I **Cheratinociti** sono il tipo cellulare più abbondante nell'epidermide, ne costituiscono il 90%, ed hanno una funzione protettiva. **I Cheratinociti** sono cellule epiteliali disposte a strati in tutte le zone dell'epidermide. Si spostano progressivamente dallo strato basale alla superficie cutanea differenziandosi, cioè cheratinizzandosi.
L'epidermide per questa differenziazione morfologica progressiva del cheratinocita viene distinta in strati: germinativo, spinoso, granuloso e corneo.
Strato basale o germinativo è un insieme di cellule formato da una o due file di cheratinociti, di forma cuboidale con un grande nucleo, adesi alla sottostante membrana basale tramite **emidesmosomi** che sono delle giunzioni proteiche.
Contengono fasci di tono filamenti e sono piene di granuli di cheratoialina.
Le cellule germinative dell'epidermide si duplicano per mitosi permettendo la riproduzione cellulare e il rinnovamento dell'epidermide.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Strato spinoso è un insieme formato da più file di cellule poliedriche connesse tra loro con prolungamenti a forma di spine, chiamate desmosomi, che originano dalla membrana plasmatica.
Il **desmosoma** è una giunzione proteica nei punti di contatto tra cellule epiteliali adiacenti che lega i citoscheletri di cheratina delle cellule limitrofe, donando al tessuto resistenza alla trazione e ai traumi fisici.
Nel citoplasma delle cellule spinose si trova l'involucrina una proteina precursore della cheratina dello strato corneo.
Lo strato basale e quello spinoso costituiscono il corpo malpighiano. Lo strato spinoso contiene anche cellule di Langerhans.
Strato granuloso è un insieme di cellule formato da due o tre file di cellule di forma appiattita con granuli citoplasmatici di cheratoialina tra i fasci di tonofilamenti. Negli spazi intercellulari al limite tra granuloso e corneo troviamo i caratteristici corpi di Odland o corpi lamellari, che sono delle vescicole provviste di membrana e disposti uno sopra l'altro, come una pila di piatti. I corpi di Odland sono organelli secretori ripieni di glicoproteine e lipidi. Questi corpi di Odland aderiscono alla membrana cellulare, e riversano il loro contenuto nello spazio intercelluare al confine tra lo strato spinoso e granuloso per contribuire alla formazione del film idrolipidico. Quest'ultimo ha finalità antidisidratante, isolante, batteriostatica e fungicida.
Nei cheratinociti dello strato granuloso ci sono corpuscoli rotondeggianti di cheratoialina, che è una grossa proteina, da cui si formerà la cheratina dello strato corneo.
Strato corneo è un insieme formato da cellule enucleate, appiattite, a citoplasma eosinofilo embricate fra loro e prive di desmosomi. Queste cellule, prive di organuli citoplasmatici, hanno filamenti di cheratina aggregati in grandi macrofibrille. I Cheratinociti dello strato corneo contengono cheratina ed in questa fase si chiamano anche **corneociti**. Questi ultimi sono continuamente persi dalla superficie cutanea in forma di squame dopo il ciclo maturativo che avviene in 12 /28 giorni.
Il processo di cheratinizzazione inizia dalla cellula basale epidermica e arriva alla cellula dello strato corneo passando per:

- Modificazione della produzione di cheratine
- Formazione di una struttura intracellulare cornea e insolubile
- Produzione di lipidi intercorneocitari.

Le cheratine sono filamenti intermedi del citoscheletro.
Negli strati granuloso e corneo i filamenti di cheratina sono uniti dalla filaggrina, una proteina contenuta nei granuli di cheratoialina.
I cheratinociti dello strato spinoso producono l'involucrina, proteina che si deposita sulla superficie interna della membrana cellulare provocando un suo ispessimento, rendendo inoltre insolubile il contenuto della cellula.
Pertanto per "cheratinizzazione" si indica un processo che porta all'arricchimento in cheratina delle cellule dello strato corneo della epidermide.
In conclusione il processo di cheratinizzazione sviluppa un epitelio resistente agli agenti meccanici esterni e contemporaneamente dà permeabilità selettiva alle sostanze esogene. Mentre la corneificazione, in istologia, indica la trasformazione cornea di un epitelio soprattutto della cute delle palme delle mani e piante dei piedi. Le cellule diventano prive di nucleo, appiattite, polistratificate e cheratinizzate.
Altre cellule che sono nella cute, ma non tipiche sono: fibroblasti, mastocita, istiocita e leucociti.
I **fibroblasti** sono cellule del connettivo che producono collagene, elastina e la matrice extracellulare.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

- Collagene: glicoproteina fibrosa prodotta dai fibroplasti, le principali cellule del derma. Le fibre di collagene si organizzano in fasci disposti fra loro secondo un fitto intreccio, molto resistente alla trazione
- Elastina: glicoproteina fibrosa prodotta dai fibroplasti e dotata di notevoli proprietà elastiche. Le fibre elastiniche sono poco numerose e sottili, si ramificano e si riuniscono formando un reticolo.

Il **Mastocita chiamato** anche **mastcellula** è una cellula che si trova nel tessuto connettivo e che produce istamina ed eparina. L'istamina è una sostanza attiva sulla muscolatura dei vasi ed è un mediatore che partecipa alle reazioni allergiche. L'eparina partecipa al processo di coagulazione del sangue. Quindi le funzioni principali del mastocita sono: mediazione delle reazioni immunologiche, allergiche e infiammatorie.
L'Istiocita chiamato anche macrofago è una cellula mononucleata tissutale che fa parte del mondo dei fagociti. **L'Istiocita** svolge un ruolo fondamentale nei processi di difesa. Infatti l'istiocita si concentra nel luogo dove c'è una sostanza (un batterio o una cellula morta) che esso è capace di distruggere tramite gli enzimi litici, dopo averla fagocitata.
I globuli bianchi sono cellule di derivazione ematica e comprendono: linfociti, granulociti neutrofili e monociti, accorrono nel derma, quando è danneggiato.
Gli **annessi** sono unghie, follicoli piliferi, capelli, peli, ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare**.**
L'unghia è una formazione cornea dell'epidermide per rinforzare l'estremità delle dita. È formata da: radice (lunula), corpo, margine libero.
Il corpo ungueale poggia sul letto ungueale molto vascolarizzato.
Il **follicolo pilifero** è una parte costituente della cute che produce le cellule che andranno a formare il pelo.
Il follicolo è formato da tre parti: il sacco, il colletto e il foro di uscita.
Il sacco parte finale con la papilla, che è collegata ai capillari; il colletto, zona mediana nella quale si innestano le ghiandole sebacee e in alcune sedi le sudoripare apocrine; il foro di uscita, dal quale escono le secrezioni e il pelo.
Il pelo ha una crescita alternata a fase di riposo. I peli sono presenti nella zona pubica e nella zona ascellare sia nelle donne che negli uomini; mentre nel volto e nel tronco sono presenti solo negli uomini.
I capelli sono i peli del cuoio capelluto.
Il follicolo presenta il muscolo del pelo o pilo erettore, che quando si contrae dà luogo alla pelle d'oca.
Il pelo e il capello sono costituiti da cheratina. Il pelo e il capello, hanno una struttura costituita da: una guaina scagliosa, detta cuticola, una zona mediana e una zona interna.
Il colore del pelo è dato dal pigmento melaninico presente nella corteccia. Il colore dipende dalla percentuale di pigmento e dalla sua distribuzione.
Le **ghiandole sebacee** sono microscopiche ghiandole esocrine cutanee, si trovano nel derma. La maggior parte ha un dotto escretore che sfocia nel follicolo, mentre solo alcuni si aprono direttamente sulla superficie cutanea.
Le ghiandole sebacee sono acinose ramificate a secrezione olocrina specializzate nella produzione dei lipidi, sono associate ai follicoli piliferi a formare il complesso pilo-sebaceo. Hanno una sacca tonda dove viene prodotto il sebo; questo è composto da acidi grassi e colesterolo che hanno la funzione di idratare e mantenere morbida la cute. Sono distribuite su tutto il corpo tranne che nel palmo delle mani e dei piedi. Lo sviluppo e l'attivazione delle ghiandole sebacee è controllato dagli ormoni androgeni. La fuoriuscita di sebo è continua ed indipendente da stimoli neurologici e adrenergici immediati.
Le ghiandole sudoripare presenti nel derma, più profonde delle ghiandole sebacee. Producono

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

sudore, una soluzione salina, contenente sostanze organiche ed inorganiche.

FUNZIONE della CUTE

La cute non è un semplice rivestimento ma un vero organo che svolge molti compiti: protezione meccanica, protezione da agenti nocivi, tampone, termoregolatrice, secretrice, sintesi, immunitaria e sensoriale.

- Funzione di protezione meccanica: per la sua elasticità, resistenza, coesione delle cellule. La callosità è una reazione a scopo protettivo dello strato corneo
- Funzione di protezione da agenti fisici: temperatura, radiazioni
- Funzione di protezione da agenti chimici: per l'impermeabilità cutanea
- Funzione di protezione da agenti biologici e agenti batterici e/o micotici per il film idrolipidico, un'emulsione che ricopre la superficie cutanea ed è costituita da: acqua prodotta da ghiandole eccrine e da lipidi prodotte dalle ghiandola sebacee e dai grassi intercorneocitari. il film idrolipidico ha un pH di circa cinque, per questa acidità si difende da batteri e miceti
- Funzione tampone per il film idrolipidico capace di neutralizzare soluzioni diluite sia acidi che basi
- Funzione di assorbimento e permeabilità

1. Funzione termoregolatrice attraverso: vasodilatazione, vasocostrizione, sudorazione.

Inoltre la cute come sensore specifico informa il centro termoregolatore ipotalamico della temperatura ambiente e come organo effettore è in grado di disperdere calore nell'ambiente o di trattenerlo nel corpo

In condizioni normali la dispersione del calore è affidata all'evaporazione: legata alla sudorazione e alla *perspiratio insensibilis*. Ma anche alla dispersione per radiazione conseguente alla differenza di temperatura tra la cute e l'ambiente. Le modificazioni della cute per contenere la dispersione di calore sono sia piloerezione che forma uno spessore di aria isolante sulla cute e sia la vasocostrizione che riduce il trasferimento di calore in superficie.

Al contrario per aumentare la dispersione di calore sono la vasodilatazione e l'aumento della sudorazione. La sudorazione inoltre diluisce il film idrolipidico riducendo l'isolamento termico.

- Funzione secretoria: fino a un litro di sudore al giorno con la "*perspiratio insensibilis* " e fino a 15 litri in seguito a fatica fisica
- Funzione immunitaria per la presenza di cellule immunocompetenti come le cellule di Langerhans, linfociti CD4. Inoltre per il rilascio dai cheratinociti di interleuchine, *grow factors*...
- Funzione sensoriale infatti la cute è provvista di una ricca innervazione con fibre di origine cerebro-spinale, prevalentemente sensitive e fibre vegetative del sistema simpatico e parasimpatico.

Per la natura dello stimolo i recettori della sensibilità generale sono classificati in:

-nocicettori: recettori dolorifici.

-termocettori: recettori termici.

-meccanocettori: recettori di distorsione.

-chemiocettori: recettori di concentrazione chimica. Questi recettori cutanei appartengono alla sensibilità somatica. I meccanocettori in grado di percepire

stimoli tattili possono essere terminazioni nervose libere oppure strutture più complesse come i dischi di Merkel, i corpuscoli di Meissner, i corpuscoli diPacini e i corpuscoli di Ruffini

- Nell'epidermide troviamo le terminazioni nervose libere e i corpuscoli di Merkel, nel derma troviano i corpuscoli di Ruffini, Meissner, di Krause. Nell'ipoderma i corpuscoli del Pacini.

Le fibre sensitive possono presentare sia terminazioni filamentose libere che terminazioni corpuscolari.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Le terminazioni libere filamentose o arborizzate arrivano nel derma e formano anche un fitto intreccio attorno ai follicoli piliferi. Le terminazioni libere sono deputate alla sensibilità tattile, termica e dolorifica.
Le terminazioni corpuscolare nell''epidermide sono i dischi di Merkel per rilevare la pressione e il dolore; mentre nel derma ci sono i corpuscoli liberi di Meissner per la sensibilità tattile leggera e vibratoria e di Krause per la sensibilità al freddo.
Nel derma sono presenti i corpuscoli di Ruffini per la pressione e il caldo.
I termocettori sono terminazioni nervose libere poste nel derma.
Mentre nel derma e nell'ipoderma sono presenti i corpuscoli di Pacini per la sensibilità vibratoria e pressoria.
Ognuno di questi recettori è potenzialmente capace di evocare un tipo di sensazione in relazione allo stimolo. Alcune fibre possono rilasciare perifericamente peptici neuroregolatori come la sostanza P e il VIP capaci di indurre e regolare la flogosi.
Le fibre vegetative di tipo simpatico e parasimpatico si distribuiscono:
alla muscolatura dei vasi,
al muscolo erettore del pelo,
alle ghiandole apocrife arrivano fibre adrenergiche,
alle ghiandole eccrine arrivano fibre colinergiche.

- Sintesi della vitamina D.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Melanoma

Dott. Gabriele Faraone

Tumore maligno derivante dalle cellule melanocitiche, a sede solitamente cutanea, raramente extracutanea (occhio, cavo orale, retto, vulva, pene). Il melanoma (m.) si colloca al nono posto fra le neoplasie maligne per incidenza nel mondo. Nel 2010 sono stati stimati 68.130 nuovi casi di melanoma e 8.700 decessi attesi negli Stati Uniti a causa di questa patologia, rappresentando il 5% di tutti i tumori nei maschi ed il 4% nelle femmine. In Italia l'incidenza è in media di 12-13 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti (10.500 i nuovi casi attesi in Italia nel 2013 con una lieve preponderanza nei maschi). Nell'Unione Europea l'incidenza di melanoma è di 9 casi/100.000 per anno. Tale incidenza tende ad incrementare con la latitudine con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione (12-17 casi/100.000 per anno) rispetto a quelle dei paesi mediterranei (3-5 casi/100.000 per anno). La mortalità è di 2-3 casi/100.000 per anno con variazione meno influenzata rispetto all'incidenza per quanto riguarda la geografia.

Clinica

Il tipico paziente portatore di melanoma è biondo, ha gli occhi azzurri e una forte tendenza a ustionarsi al sole invece di abbronzarsi, ha le lentigini, numerosi nevi displasici (clinicamente atipici) e più di 20 nevi in tutto il corpo. I neri e gli asiatici hanno un ventesimo del rischio dei bianchi.

Segni e sintomi

I segni clinici più importanti del melanoma sono le variazioni di forma e di colore di una lesione nell'arco di 3-12 mesi. Nel 15-25% dei casi, il melanoma origina da un nevo preesistente, mentre i restanti si sviluppano ex novo a partire dai melanociti disposti lungo la giunzione dermo-epidermica. Le lesioni non pigmentate rappresentano l'1-2% di tutte le lesioni. Lipopigmentazione (leucodermia melanoma –associata) è una caratteristica delle lesioni in fase avanzata. Il prurito è una caratteristica secondaria che si riscontra nel 25% dei pazienti. Il sanguinamento raramente si manifesta nelle fasi iniziali.

Melanoma Cutaneo

Genetica

Il ruolo della ereditarietà nello sviluppo del melanoma è da sempre stato indagato ed anche se sino al 10% dei pazienti affetti da melanoma riferiscono almeno un familiare di primo grado affetto da tale patologia, si stima che solamente l'1-2% dei melanomi siano attribuibili ad un difetto genetico ereditato. La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità al melanoma tra cui il gene CDKN2A che codifica per 2 proteine deputate al controllo negativo del ciclo cellulare: p16 e p19ARF. La mutazione di questo gene è stata riscontrata nel 20-30% delle famiglie sospettate di avere un melanoma ereditario. Una seconda mutazione, meno frequente rispetto alla precedente, descritta in alcune famiglie di soggetti affetti da melanoma riguarda il gene CDK4 che altera il sito di aggancio della proteina che interagisce con p16 con conseguente de regolazione del ciclo cellulare.

Esposizione solare e melanoma

L'esposizione al sole è da sempre considerata un fattore causale per il melanoma insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata. La relazione tra lunghezza d'onda ed induzione del melanoma è ancora sconosciuta. E' noto il ruolo dei raggi UVB

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

sulla possibilità di indurre scottature e con queste anche il melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma. Un ampio studio prospettico ha rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma in una popolazione australiana.

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra rischio di melanoma e l'uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura. Sono state pubblicate meta-analisi ed uno ampio studio caso-controllo di popolazione . I risultati complessivi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e che il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età. Inoltre, è stato rilevato che l'utilizzo di lampade artificiali con differenti emissioni UV comporta un rischio maggiore di melanoma nei soggetti sottoposti a radiazioni UVA con un aumento rischio proporzionale agli anni ed al numero di sedute di esposizione. Questi dati supportano le indicazioni della IARC ossia che l'abbronzatura ottenuta con lampade e/o lettini per l'abbronzatura è cancerogena per l'uomo e dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di Melanoma. In letteratura si stanno accumulando dati sempre più consistenti relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e sviluppo di melanoma, specialmente in particolari posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole. Peraltro, agenti, quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma.

Fattori di rischio

I fattori di rischio per il melanoma includono: la presenza di melanomi nella storia familiare, la presenza di lesioni pigmentate, la presenza di nevi atipici o moli, il fototipo cutaneo ed eventuali mutazioni genetiche ereditate. (vedi Tabella 1).

Tabella1. Fattori di rischio stabiliti per il melanoma (5)

Fattore di rischio	Odds Ratio	Commento
11-50 Nevi comuni > 2mm	1.7-1.9	Il rischio di melanoma incrementa con il numero di nevi
51-100 Nevi comuni > 2 mm	3.2-3.7	
> 100 Nevi comuni > 2mm	7.6-7.7	
Storia familiare di melanoma	1.8	Melanoma in un parente di primo grado
Precedente storia di melanoma		Ratio di incidenza 4.5-25.6
Presenza di 1-4 nevi atipici	1.6-7.3	
Colore rosso o chiaro di capelli	1.4-3.5	
Presenza di lentiggini attiniche	1.9-3.5	
Presenza di nevi melanocitici congeniti > 20 cm di diametro		Rischio relativo 239-1.224 per melanomi cutanei ed extracutanei
Esposizione solare elevata inusuale	2.6	
Accrescimento dimensionale di un nevo	2.3	
Occhi chiari	1.55-1.60	
Pelle chiara	1.40-1.42	
Sesso femminile		Ratio incidenza età-standardizzata femmine:maschi 1.3:1.0
Età		Raro nei bambini e adolescenti con incidenza in accrescimento dall'adolescenza all'età avanzata

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Clinicamente si riconoscono 4 forme principali di melanoma:

1) **il m. a diffusione superficiale** (superficial spreading melanoma), il più frequente;
2) **la lentigo maligna m**. (frequente al volto negli anziani),
3) **il m. acrale- lentigginoso** (in sede palmo-plantare o ungueale);
4) **il m. nodulare**.

Le prime tre forme presentano inizialmente uno sviluppo superficiale od orizzontale e solo successivamente diventano invasive presentando una crescita verticale in profondità. Il m. nella fase di crescita orizzontale si presenta come una macchia policroma, comprendente colori che variano dal marrone chiaro al marrone scuro, al nero, al bianco, al blu. Su questa macchia, in genere a lento accrescimento superficiale, può successivamente rendersi evidente un nodulo. Nel caso del m. nodulare la crescita è subito verticale in profondità. Nel 10-20% dei casi il m. diffonde ai linfonodi loco-regionali e, successivamente, può dare metastasi a distanza (cute e linfonodi non loco-regionali, polmone, fegato, tessuto osseo, tessuto cerebrale).

Diagnosi

Per essere in grado di diagnosticare è necessario prima sospettare. Il riconoscimento di una lesione sospetta , che ci porta ad eseguire una biopsia , si basa sul fenotipo del paziente, sull'anamnesi, sull'esame obiettivo e sulla regola dell' ABCD (asimmetria , bordi , colore , dimensioni). (vedi Tabella 2).

Tabella 2. Il sistema ABCDE

A	**A**simmetria
B	**B**ordi irregolari
C	**C**olore irregolare
D	**D**imensioni (dimetro > 6 mm)
E	**E**voluzione

Le lesioni cutanee considerate sospette devono sempre essere esaminate in presenza di un' adeguata illuminazione e con l'ausilio della dermoscopia. Una serie di fattori ispettivi devono necessariamente essere presi in considerazione per poter ritenere una lesione meritevole di escissione attraverso l'adozione di check- list o sistema ABCDE. E' utile ricordare che alcuni melanomi, in particolare per lesioni < 1 cm di diametro possono non avere alcuna caratteristica sospetta all'ispezione clinica e rivelare la loro natura attraverso il dermatoscopio. La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con variabile sensibilità oscillante tra il 50 e 85%. L'impiego della dermatoscopia ha migliorato la diagnosi di lesioni melanomatose, anche in fase molto precoce rispetto alle ispezioni che non prevedono l'utilizzo di tale metodica. Questa presuppone un adeguato training del personale medico e l'impiego di attrezzatura considerata idonea. La dermoscopia sequenziale digitale potrebbe essere impiegata per monitorare multipli nevi melanocitici, piani, non palpabili, che mostrano caratteri di atipia ma senza evidenza di criteri melanoma specifici, con rivalutazione e confronto delle potenziali modifiche a breve termine (3-6 mesi) o a lungo termine (> 6 mesi). L'uso corretto della dermoscopia digitale ci permette di aumentare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanomi difficili e di ridurre il numero di escissioni inutili . Tuttavia Il ricorso a tale metodica è da limitarsi a casi selezionati, nei quali il clinico abbia adeguatamente confrontato gli eventuali benefici (evitare una biopsia escissionale inutile) con i rischi (lasciare in sede un possibile melanoma). Anche la possibilità che il paziente non si presenti al controllo successivo deve essere tenuta in adeguata considerazione. Nell'ambito della diagnostica per immagini cutanea non invasiva, la microscopia confocale, definita anche come biopsia ottica virtuale, potrebbe essere utilizzata come livello diagnostico successivo alla valutazione clinico-dermoscopica in casi selezionati ed in particolare per le lesioni del volto.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Quando è possibile, è più appropriata l'exeresi con margini di resezione modesti di una lesione sospetta. Questo approccio permette al dermatopatologo di valutare al meglio la simmetria , la larghezza e le altre caratteristiche che rendono possibile la diagnosi escludendo così una varietà di lesioni pigmentate che possono passare per quella realmente presente. La biopsia, preferenzialmente, dovrebbe essere di tipo escissionale completa con margini in tessuto sano estendentesi per 1-2 mm . Tali caratteristiche permettono un'analisi istopatologica adeguata oltre ad una possibile guarigione con esito cicatriziale minimo senza compromettere la possibilità di una successiva radicalizzazione se necessaria. Con l'incremento dell'indicazione alla successiva biopsia del linfonodo sentinella, la biopsia cutanea dovrebbe tenere conto di questa eventualità; per tale ragione è utile non eseguire biopsie escissionali con margini più ampi. La biopsia dovrebbe tenere in considerazione l'asse maggiore della stessa sede anatomica della lesione da asportare (ad es. escissioni longitudinali a livello degli arti) e può essere inappropriata in alcune sedi (volto, palmo delle mani, pianta dei piedi, orecchio, ecc) e per lesioni molto estese (tipo lentigo maligna). In queste situazioni è preferibile impiegare una tecnica di tipo incisionale o "punch biopsy" rispetto ad una resezione tangenziale (shaving). Questo tipo di biopsia permette la corretta stadiazione locale della malattia senza interferire sulla successiva terapia locale. Se la biopsia di questi casi particolari dovesse rivelarsi insufficiente ne è raccomandata la ripetizione. Alcuni studi hanno dimostrato che la biopsia incisionale non condiziona la prognosi del paziente . I melanomi vengono distinti in differenti sottogruppi a seconda di alcune caratteristiche cliniche ed isto- patologiche. Per la classificazione istologica del melanoma si fa riferimento alla classificazione WHO 2006 che comprende i quattro tipi principali di melanoma: melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, lentigo maligna ed il melanoma acrale-lentigginoso. Esistono inoltre numerose varianti istopatologiche rare, tra le quali è opportuno ricordare il melanoma desmoplastico ed il melanoma nevoide.

- **Melanoma a diffusione superficiale**

E' il sottotipo di melanoma più frequente ed è caratterizzato generalmente da una lesione pigmentata, asimmetrica a margini irregolari spesso con aree di pigmentazione differente. Può essere notata dal paziente come area pigmentata che muta nella forma, dimensioni, spesso con zone di sanguinamento o formazione di croste alternate a regioni infiammatorie. Generalmente il cambiamento avviene con un lasso temporale da pochi mesi ad anni.

- **Melanoma nodulare**

E' il secondo sottotipo di melanoma in ordine di frequenza ed è caratterizzato da una lesione pigmentata rilevata a rapida crescita (anche di poche settimane), spesso accompagnata da ulcerazione e sanguinamento.

- **Lentigo maligna melanoma**

Questa lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, si accresce generalmente nelle aree fotoesposte del volto e del collo ed ha una chiara relazione all'esposizione al sole. L'accrescimento è generalmente lento, con fase iniziale di melanoma in situ di lunga durata prima di progredire a melanoma invasivo.

- **Melanoma acrale-lentigginoso**

Lesione pigmentata piuttosto rara che si presenta a livello del palmo delle mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale. Il sottotipo istologico non viene considerato un fattore che può determinare un peggioramento della prognosi. E' tuttavia possibile che il sottotipo istologico possa determinare un pattern di recidiva differente: ad esempio un melanoma nodulare tenderà a ricadere localmente meno frequentemente rispetto ad un melanoma a diffusione superficiale o lentigo maligna melanoma.

Fase di crescita

La fase di crescita del melanoma, verticale rispetto a radiale, condiziona in maniera determinante

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

la prognosi. Il referto istopatologico dovrebbe, pertanto, sempre contenere questa informazione eccetto che per il melanoma nodulare che presenta per definizione il pattern di crescita verticale. La fase radiale è la fase non tumorigenica, caratterizzata dalla proliferazione di melanociti nell'epidermide e/o nel derma papillare, senza formazione di nodulo tumorale. La fase di crescita verticale rappresenta la fase tumorigenica nella quale il melanoma acquisisce la capacità di metastatizzare ed è caratterizzata morfologicamente dalla presenza di un nodulo espansivo di dimensioni maggiori rispetto agli aggregati intraepidermici e/o dalla presenza di figure mitotiche nella componente invasiva.

Spessore di Breslow

Una importante correlazione tra spessore di Breslow e prognosi della malattia è da sempre stata riconosciuta . Lo spessore di Breslow, pertanto è considerato il fattore prognostico più importante e dovrebbe sempre essere riportato nel referto istopatologico di ogni melanoma invasivo. Lo spessore secondo Breslow rappresenta il più importante parametro prognostico e viene misurato dallo strato granuloso o, se la lesione è ulcerata, dal fondo dell'ulcerazione, fino al punto di massima infiltrazione

Ulcerazione

La presenza di ulcerazione è stata riconosciuta come variabile prognostica di sicuro impatto e tende a predire una maggiore probabilità di metastatizzazione a livello viscerale ed osseo.

Indice mitotico

Il numero di mitosi/mm2 costituisce un importante fattore prognostico ed è stato introdotto come variabile utile per la stadiazione nell'ultima revisione del sistema classificativo AJCC . L'indice mitotico appare essere un fattore prognostico anche per melanomi considerati apparentemente a basso rischio (< 0,76 mm di spessore).

Reazione infiammatoria

La presenza di linfociti infiltranti il tumore (TILs) è risultata associata a prognosi favorevole sebbene in alcuni studi questo parametro abbia perso il significato prognostico in analisi multivariata.

Regressione

Vi è una relazione tra il fenomeno della regressione e la prognosi.

Classificazione molecolare

Nel corso degli ultimi dieci anni sono state identificate numerose alterazioni molecolari associate al melanoma ed in particolare specifiche mutazioni in geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale RAS/RAF/MEK/ERK Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK), responsabile della regolazione dei processi di proliferazione e differenziazione cellulare. Attualmente si ritiene che questa via di segnale svolga un ruolo cruciale nella patogenesi del melanoma e la conoscenza di tali alterazioni geniche ha portato alla definizione di una nuova 'classificazione molecolare' del melanoma. L'obiettivo è quello di identificare sottogruppi di pazienti che potenzialmente possano beneficiare di comuni strategie terapeutiche. Ad oggi non esiste una chiara correlazione tra caratteristiche fenotipiche istopatologiche ed alterazioni molecolari.

Stadiazione del melanoma

Il melanoma dovrebbe essere stadiato impiegando la classificazione TNM come descritta dall'ultima revisione dell'American Joint Committee on Cancer. I pazienti che hanno un melanoma in situ sono compresi nello stadio 0 e quelli che hanno un melanoma invasivo vengono genericamente divisi in 5 sottogruppi differenti:

- Stadio IA (tumore primitivo "a basso rischio"), <1.0 mm di spessore senza ulcerazione e assenza di mitosi;
- Stadio IB-II (tumore primitivo a rischio intermedio-alto), < 1.0 mm di spessore con ulcerazione o

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

mitosi ≥1; o >1.0 mm con o senza ulteriori caratteristiche associate e linfonodi clinicamente/istologicamente non coinvolti;
- Stadio III, con linfonodo sentinella positivo o linfonodi clinicamente positivi e/o secondarismi in transit;
- Stadio IV, secondarismi a distanza.

Nella tabella sottostante viene riportato in esteso la classificazione AJCC. Tabella 3.

Tabella 3. Classificazione AJCC

CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PRIMITIVO (T)			
Spessore di Breslow	***Ulcerazione***	***Stadio***	***Sopravvivenza a 5 anni (%)***
T1 ≤ 1 mm	a: senza ulcerazione e assenza di mitosi b: con ulcerazione o mitosi ≥ 1/mm^2	IA IB	95.3 89-90.9
T2 1.01-2.00 mm	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione	IB IIA	89-90.9 77.4-78.7
T3 2.01-4.00 mm	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione	IIA IIB	77.4-78.7 63-67.4
T4 > 4.00 mm	a: senza ulcerazione b: con ulcerazione	IIB IIC	63-67.4 45.1
CLASSIFICAZIONE LINFONODALE (N)			
N° di linfonodi coinvolti	***Tipo di coinvolgimento***	***Stadio***	***Sopravvivenza a 5 anni (%)***
N 1 1 linfonodo	a: micrometastasi b: macrometastasi	IIIA IIIB	69.5 59
N 2 2-3 linfonodi	a: micrometastasi b: macrometastasi c: in transit/satelliti senza n+	III A/B III B/C IIIB	63.3 59 nd
N3 ≥4 linfonodi / adenopatie massive/ in transit/satelliti + secondarismi linfonodali		IIIC	26.7
CLASSIFICAZIONE SEDI METASTATICHE (M)			
Sede	***LDH***	***Stadio***	***Sopravvivenza a 5 anni (%)***
M1a cute /sottocute (non in transit) /linfonodi distanti	Normale	IV	18.8
M1b polmone	Normale	IV	6.7
M1c viscerale	Normale Elevato	IV	9.5

Trattamento

Chirurgia del melanoma primitivo

La chirurgia escissionale è il trattamento primario per il melanoma. Un'escissione con – 5 mm di margine è assolutamente necessaria e sufficiente per il melanoma in situ (con conferma istopatologia di margini indenni), mentre un'escissione a cm 1 è raccomandata per gli stadi IA, IB e II.

Trattamento chirurgico dei linfonodi

La ricerca del linfonodo sentinella è un momento fondamentale per la stadiazione chirurgica del melanoma; inoltre il riscontro di coinvolgimento linfonodale ha un'influenza determinante sulla prognosi.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Tecnica del linfonodo sentinella

La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura considerata minimamente invasiva che permette di valutare lo status linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili, candidati a dissezione linfonodale completa. La metodica richiede in misura obbligatoria l'esecuzione preoperatoria di una linfoscintigrafia dinamica, al fine di individuare correttamente il linfonodo da asportare. La biopsia del linfonodo sentinella deve essere offerta a tutti i pazienti che hanno un melanoma primitivo con spessore uguale o superiore a 1.0 mm indipendentemente dalle altre caratteristiche istopatologiche associate.

Se il linfonodo sentinella è istologicamente negativo non viene considerata la dissezione linfonodale. Se vi è fosse la presenza di localizzazioni, anche di tipo micrometastatico, la dissezione linfonodale completa viene raccomandata.

Dissezione linfonodale completa

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC, confermate da prelievo citologico o bioptico). Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione, la cui ampiezza è correlata con le caratteristiche del primitivo. I margini di escissione devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva.

Stadiazione clinico/strumentale

La stadiazione strumentale viene generalmente eseguita in rapporto allo stadio iniziale del tumore primitivo.

Nello stadio 0 non vi è indicazione ad eseguire esami strumentali per la ricerca di eventuali secondarismi occulti.

Per i pazienti in stadio IA-B l'esecuzione di radiogramma toracico standard viene considerata opzionale, in quanto l'esame è dotato di bassa sensibilità per riscontrare secondarismi occulti a livello polmonare poco probabili a questo stadio di malattia. Nei pazienti allo stadio III appare consigliabile l'impiego di una TAC t.b. con m.d.c. (in alternativa PET + RMN encefalica); Per i pazienti con presenza di metastasi in transito si consiglia lo stesso tipo di stadiazione previsto per gli altri stadi III.

Nei pazienti con sospetto stadio IV di malattia viene consigliato un accertamento bioptico (con ago-sottile o incisionale) della lesione metastatica, soprattutto se TAC/PET non sono dirimenti. Una RMN encefalo è auspicabile sia per dubbie lesioni evidenziate alla TAC, sia per definire numero e dimensione delle lesioni ai fini di un eventuale trattamento radioterapico. Nel melanoma in situ i pazienti non dovrebbero eseguire alcuna stadiazione. Nel melanoma in Stadio IA [Breslow <1 mm (pT1a); Stadiazione dovrebbe essere eseguita con esami strumentali solo se clinicamente indicati.

Nel melanoma in Stadio IB-IIA

[Breslow ≤ di 1 mm con ulcerazione, o livello di Clark IV o V, o numero di mitosi > 1/mm2 (pT1b), Breslow compreso tra 1.01 e 2.0 senza ulcerazione (pT2a). Breslow compreso tra 1,01 e 2,0 con ulcerazione (pT2b), Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 senza ulcerazione (pT3a)];Stadiazione dovrebbe essere eseguita con Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della BLS.

Nel melanoma in Stadio IIB

[Breslow compreso tra 2,01 e 4,00 con ulcerazione (pT3b) oppure Breslow > di 4 mm senza ulcerazione (pT4a)]] Dovrebbe essere eseguita una stadiazione con Rx Torace ed ecografia addome e del bacino linfonodale prima della BLS. Opzionale: TAC total body (tb) con m.d.c.

Nel melanoma in Stadio IIC-III operabile

[Breslow > di 4 mm con ulcerazione (pT4b)]

Dovrebbe essere eseguita una stadiazione con PET/TAC, Ulteriori esami strumentali solo se

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

clinicamente indicati.

Nel melanoma in Stadio III inoperabile e IV

Dovrebbe essere eseguita una stadiazione con PET/TAC. Opzionale: FNAB o biopsia della lesione sospetta. Ulteriori esami strumentali dovrebbero essere eseguiti solo se clinicamente indicati.

Terapia adiuvante

Sebbene nessuno studio clinico preso singolarmente e nessuna delle metanalisi finora condotte aiutino ad identificare la dose ideale o la schedula più vantaggiosa o la durata ottimale del trattamento con IFN nella terapia adiuvante dei melanomi a rischio intermedio-alto, tuttavia indipendentemente da tali parametri, o dalla formulazione peghilata o meno, la riduzione del rischio di recidiva e in minor misura del rischio di morte è sempre consistente e a vantaggio del braccio IFN. Il fatto che non emergano differenze fra dosi e durata non esclude che ci possano essere.

Le metanalisi di Wheatley del 2007 e Mocellin et al. dimostrano che il trattamento adiuvante con IFN procura un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza del 3% con una riduzione del rischio relativo del 18% sulla DFS e dell'11% sulla OS. Questa rappresenta la base di discussione sull'uso dell'IFN adiuvante nel melanoma. Queste percentuali (soprattutto quella relativa al beneficio assoluto), sono simili alle percentuali ottenute dai trattamenti adiuvanti più importanti usati in oncologia in altre neoplasie come mammella, colon- retto ed ovaio e la diversità di significatività dei singoli studi è sostenuta dalla numerosità e dalla omogeneità di selezione dei pazienti, più che dalla attività intrinseca del trattamento. Poiché al momento non esiste nessun trattamento che possa dare un simile beneficio in termini di OS, l'IFN può essere proposto, al di fuori delle sperimentazioni cliniche, ai pazienti ad alto rischio di recidiva.

Gestione del Follow Up

La sorveglianza delle lesioni pigmentate della cute, attraverso una visita annuale specialistica, deve essere raccomandata in tutti i pazienti con anamnesi positiva per melanoma anche in fase iniziale (stadio 0 in-situ). La frequenza dei controlli dovrebbe essere determinata individualmente in base alla presenza di fattori di rischio come la positività per melanoma nell'anamnesi familiare, la presenza di nevi displasici e il fototipo. E' anche utile educare il paziente all'auto-visita per le lesioni considerate "sospette" e autopalpazione delle stazioni linfonodali tributarie. Per i pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliata un controllo clinico specialistico a cadenza minima semestrale per tre anni. Per i pazienti in stadio IB-III viene consigliata una visita clinica specialistica ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, quindi ogni 4-12 mesi per ulteriori 2 anni ed in seguito annualmente se clinicamente indicato. Attualmente si ritiene potenzialmente indicato l'utilizzo di esami strumentali di elevata complessità (TAC, PET, RMN) per melanomi ad alto rischio (IIC-III) con cadenza semestrale/annuale a seconda dello stadio di malattia.

dopo i primi tre anni gli esami radiologici di routine, compresi Rx torace, ecografia addominale ed esami ematochimici possono essere eseguiti ogni 6-12 mesi a discrezione del medico. La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita in quanto la ricaduta nei soggetti affetti da melanoma avviene generalmente nei primi 5 anni; tuttavia ricadute a distanza, anche oltre i 10 anni dall'atto chirurgico, sono documentate. E' probabile che il costo-beneficio di un follow-up strumentale per valutare la presenza di secondarismi occulti non sia giustificato in tutti i pazienti dopo il quinto anno dalla chirurgia. Tuttavia è giustificata una visita specialistica annuale per il resto della vita in soggetti che hanno anamnesi positiva per melanoma stante il rischio di sviluppare un secondo melanoma pari al 4-8%.

Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

La chirurgia del IV stadio deve essere intesa solo ad intento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale. In caso di impossibilità ad eseguire una resezione chirurgica radicale o in caso di plurime riprese loco- regionali a livello di d un arto, può essere preso in considerazione: a) il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan in alcuni casi selezionati in associazione con TNFα (malattia molto estesa – bulky disease) b) elettrochemioterapia (terapia di scelta per secondarismi cutanei di altre sedi oltre agli arti).
In caso di fallimento di un trattamento loco-regionale deve essere considerato un approccio terapeutico sistemico.

Terapia sistemica

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e non curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni il progressivo affermarsi di nuovi farmaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'ipilimumab o del vemurafenib.

Chemioterapia

Il melanoma in fase metastatica è da sempre associato ad una cattiva prognosi. Differenti agenti chemioterapici hanno dimostrato una attività quando impiegati in monochemioterapia tra cui dacarbazina, fotemustina e temozolomide . Il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia è stato considerato un trattamento standard ed è impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici . Fotemustina e temozolomide sono state confrontate in termini di efficacia e tollerabilità rispetto alla dacarbazina in due distinti studi di Fase III che hanno dimostrato una non-inferiorità in termini di risposte obiettive (10-20%), tempo alla progressione (2-3 mesi) e sopravvivenza globale (5-8 mesi) . Sia fotemustina che temozolomide possono essere considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina quale prima linea. Peraltro, entrambi questi agenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, rivestendo pertanto un ruolo nel trattamento di pazienti con localizzazioni cerebrali.Le opzioni di trattamento per pazienti affetti da melanoma in fase avanzata non resecabile comprendono il trattamento in monoterapia con dacarbazina, fotemustina o temozolomide.

Immunoterapia

L'interleuchina-2, quando somministrata per via endovenosa ad alte dosi, è in grado di indurre una percentuale di risposte obiettive del 16%, con il 6-7% di risposte complete. I dati di follow-up indicano che circa la metà di queste risposte complete sono durature, con alcuni pazienti liberi da malattia 15 anni dopo la terapia. In generale, la durata mediana di risposta nei pazienti responsivi è di almeno 59 mesi. Dopo almeno 30 mesi, nessun paziente è andato incontro a progressione di malattia. Tuttavia, la tossicità associata a tale trattamento immunoterapico, rappresentata dalla sindrome da iperpermeabilità capillare con conseguente rischio di edema polmonare, insufficienza renale, ipotensione e disfunzioni cardiache, a fronte della non elevata attività complessiva documentata, ha fatto sì che tale approccio non ricevesse l'autorizzazione in Italia ed in Europa per il trattamento del melanoma metastatico (approvazione FDA nel Gennaio 1998, ed inclusione nelle linee-guida NCCN). L'Ipilimumab è un anticorpo monoclonale diretto verso il CTLA4, che è un recettore presente sui linfociti T attivati e che regola normalmente la risposta immunitaria. Tale immunoterapia ha ricevuto nel marzo 2011 l'approvazione della FDA per il trattamento di prima e seconda linea del melanoma metastatico, e nel luglio 2011 l'approvazione dell'EMA per il trattamento di seconda linea del melanoma avanzato. Nel febbraio 2013 anche l'AIFA ha approvato il trattamento con ipilimumab nei pazienti pretrattati (seconda linea) e affetti da melanoma avanzato (GU n.45 del 22-2-2013). L'ipilimumab, eliminando un freno inibitore alla risposta immunitaria, che peraltro contribuisce allo stabilirsi della tolleranza immunogenica, è

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

associato al rischio di effetti collaterali immuno-correlati. L'indicazione di ipilimumab è per il trattamento dei pazienti affetti da melanoma avanzato pretrattati (seconda linea).

Terapie a bersaglio molecolare

Sulla base di tali risultati il Vemurafenib è stato approvato nel trattamento del melanoma metastatico con mutazione V600 del gene B-RAF.ad Agosto 2011 dall'FDA e dall'EMA nel febbraio 2012.

Radioterapia sulle metastasi a distanza

Le cellule di melanoma presentano uno spettro di radiosensibilità piuttosto variabile per cui il melanoma non dovrebbe essere considerato una patologia uniformemente radioresistente.
In pazienti con secondarismi cerebrali multipli, il trattamento radiante panencefalico a dosi convenzionali, è considerata una opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi anche se non modifica la sopravvivenza globale dei pazienti.
Il trattamento radiante è consigliato, inoltre, in presenza di lesioni ossee che causano dolore o a rischio di frattura.
La radioterapia palliativa può essere utilizzata a scopo sintomatico con l'intento di migliorare il controllo locale su diverse localizzazioni metastatiche: metastasi ossee soprattutto vertebrali, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolori da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee-sottocutanee ulcerate sanguinanti, linfonodali mediastiniche.

Riferimenti bibliografici

1) Fitzpatrick: Atlante a colori e sinossi di dermatologia clinica 5th Edizione.
2) W. Sterry: Dermatology. Ed.Thieme 2006
3) Jennifer A. Cafardi: The Manual of Dermatology. Ed Springer 2012
4) Conn's Current Therapy , 54th edizione.
5) Enciclopedia Treccani.
6) AIOM Linee Guida Melanoma 2013.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La Psoriasi

Dott. Felice Di Febbo

La psoriasi è una patologia di tipo eritemato-desquamativo, conosciuta fin dai tempi più antichi, indica una infiammazione cronica della cute, con fase di riacutizzazione alternata a periodi di remissione, tuttavia non è infettiva né contagiosa.
Clinicamente la psoriasi è caratterizzata da placche con squame cutanee bianco-argentee. Tali placche sono facilmente scollabili, raramente pruriginose, ben circoscritte, di varia forma e grandezza che varia da pochi millimetri a molti centimetri.
Le placche, spesso, compaiono simmetricamente principalmente sui gomiti e ginocchia e anche nella zona lombare e sacrale, sul cuoio capelluto, sui bordi delle unghie, sulle palme delle mani e piante dei piedi e nella sede di precedenti lesioni cutanee.
La psoriasi è associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari tra cui l'ictus e l'infarto del miocardio.
Esistono più forme di psoriasi: la psoriasi pustolosa e la non pustolosa tra cui la psoriasi a placche, la guttata, l'inversa ed l'eritrodermica.
Nella psoriasi a placche la cute si ispessisce nelle zone interessate con manifestazione squamosa bianco-argenteo.
La distrofia ungueale psoriasica è presente nel 50% dei soggetti con psoriasi e talvolta rappresenta l'unica sede interessata dalla malattia.
La psoriasi può anche causare artrite psoriasica. Circa il 30% svilupperà in seguito l'artrite psoriasica, con complicanze alle articolazioni: ginocchia e anche caviglie.

EPIDEMIOLOGIA

La psoriasi colpisce indifferentemente donne e uomini, può comparire a tutte le età ma soprattutto tra i 10 ed i 30 anni e presenta numerose varianti in relazione alla forma e alla sede coinvolta dalle lesioni. La forma universale si estende su quasi tutto il corpo; inoltre si riacutizza in autunno e primavera, mentre è stazionaria in inverno e migliora in estate anche senza l'esposizione al sole.
La psoriasi presenta una familiarità, infatti un terzo circa delle persone ammalate ha uno o entrambi i genitori malati.
In Italia la prevalenza della psoriasi è di circa il 3%, pertanto è fra le malattie dermatologiche più frequenti.

EZIOPATOGENESI

Alla base della malattia psoriasica si riconosce un:
•Aumentata proliferazione cellulare
•Migrazione di neutrofili dal derma all'epidermide
•Aumentata sintesi di citochine da: linfociti T e cheratinociti.
Quanto all'eziologia, benché la causa della psoriasi è sconosciuta, si potrebbe riconoscere una patogenesi multifattoriale, che implica fattori genetici, fattori immunitari e fattori ambientali.
I soggetti affetti da psoriasi riferiscono che la malattia può peggiorare o migliorare senza un motivo apparente.

Fattori scatenanti e/o esacerbanti

Premesso che la psoriasi è una malattia ad andamento cronico con remissione alternata a riacutizzazione, è bene riconoscere i fattori scatenanti, che possono aggravare o indurre la malattia in individui geneticamente predisposti. Fra i fattori scatenanti la psoriasi troviamo: strapazzi fisici o mentali, traumi, lesioni della cute, infezione, specie da: streptococco, candida, malazzezia e HIV.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Altri fattori scatenanti sono: alcool, fumo, dieta ricca di proteine animali, farmaci antinfiammatori, cortisonici, antimalarici, antidepressivi…
In particolare la psoriasi può rappresentare la manifestazione iniziale di una infezione avanzata di HIV misconosciuta.
I Farmaci che possono scatenare la psoriasi sono:

- ACE-inibitori[
- fans
- tetracicline
- litio
- betabloccanti
- interferone
- interruzione di terapie con cortisonici
- allergia a farmaci

altre cause scatenanti sono

- obesità
- fattori psicosomatici
- cambiamenti di stagione o clima
- ipocalcemia

GENETICA
La psoriasi è una malattia ereditaria multifattoriale, autosomica dominante a ridotta penetranza.
Fattori post-infettivi
La psoriasi specie nella forma guttata segue spesso un'infezione da streptococco α-emolitico, stafilococco aureo, herpes, candida…
Fattori immunologici
Nella psoriasi, le cellule immunitarie si spostano dal derma in direzione dell'epidermide, dove stimolano la proliferazione dei cheratinociti.
Anatomia patologica
Le lesioni psoriasiche si presentano a livello istologico come zone di iperproliferazione, con un turnover epidermico accelerato di circa 10 volte rispetto alla cute normale, con una incompleta maturazione dei cheratociti con paracheratosi, cioè nuclei nello strato corneo, con neovascolarizzazione, aumento del flusso sanguigno, ed infiltrazione di leucociti polimorfi nell'epidermide.
Classificazione
In base alla estensione sulla superficie corporea la psoriasi può essere divisa in:

- lieve: presenza di un numero limitato di placche, meno del 3% della superficie cutanea è interessata.
- moderata: dal 3 al 10% della superficie cutanea
- grave: oltre il 10% della superficie cute,

Dal punto di vista clinico la psoriasi può essere distinta in: **psoriasi a placche, pustolosa, eritrodermia, inversa, guttata.**
Psoriasi pustolosa mostra aree con pustole a contenuto purulento. Le lesioni sono talvolta dolorose e invalidanti. Frequente il coinvolgimento di unghie ed articolazioni.
Psoriasi eritrodermica mostra aree infiammate, eritematose su gran parte della superficie corporea. Talvolta associata a prurito intenso, dolore e sensazione di bruciore.
Psoriasi inversa o delle pieghe mostra aree infiammate ed arrossate sulle superfici flessorie: ascelle, regioni sottomammarie, inguine, natiche e regione genitale.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Psoriasi guttata o lenticolare mostra aree di papule singole, piccole, rosse e desquamanti. La psoriasi guttata è localizzata più spesso nella parte superiore del tronco, arti e talvolta cuoio capelluto. Rispetto alla psoriasi a placche le lesioni appaiono meno ispessite e squamose. Insorgenza durante l'infanzia e l'adolescenza. Presenta un esordio improvviso entro due o tre settimane dopo un episodio infettivo, per cui è utile ricercare il focolaio infettivo da Streptococco.
Psoriasi a placche si caratterizza per le placche rosse, circoscritte, ricoperte da squame bianco-argentee. La Psoriasi a placche è localizzata spesso su ginocchia, gomiti, cuoio capelluto. È il tipo più frequente di psoriasi. Assume spesso una denominazione particolare a seconda della sede, estensione e gravità.
Altre forme particolari di psoriasi:

∞ Psoriasi nummulare (a moneta)
∞ Psoriasi pustolosa palmare e plantare
∞ Psoriasi pustolosa anulare
∞ Psoriasi seborroica
∞ Psoriasi oculare
∞ Psoriasi del cuoio capelluto
∞ Psoriasi delle mucose

L'interassamento delle unghie o onicopsoriasi si manifesta con:

∞ •Depressioni cupoliformi (pitting)
∞ •Chiazze a macchia d'olio
∞ •Unghia a midollo di sambuco
∞ •Onicolisi e Ipercheratosi sub ungueale

FORME GRAVI
•**Pustolosa generalizzata** può essere scatenata dall'interruzione di una corticoterapia generale, oppure
rappresentare la complicazione di una psoriasi di
lungo corso;
•**Eritrodermica** insorge tipicamente come complicazione di una psoriasi, si distingue una forma secca con aree eritematose e desquamative con prognosi buona e in una forma umida con febbre, infezioni e squilibri idro-elettrolitici con prognosi grave.
Artropatica: nel 20% dei pazienti la psoriasi si associa ad un'artropatia infiammatoria che si manifesta con monoartriti e poliartriti simmetriche soprattutto alle mani, ai piedi e alle articolazioni sacro-iliache.
La Classificazione in base alla clinica distingue:

∞ psoriasi ostracea con spesso strato squamoso,
∞ psoriasi anulare con alone periferico e risoluzione centrale.
∞ psoriasi serpiginosa con anelli che si sovrappongono

ISTOPATOLOGIA
L'esame istologico evidenzia un aumento locale del DNA e dell'indice mitotico. Mentre si ha ridotta differenziazione cellulare con ipercheratosi e paracheratosica.
SEGNI E SINTOMI
Spesso si trovano papule e placche rosse ben delimitate ricoperte di scaglie argentee, di varie dimensioni, a volte associata ad artrite psoriasica. Può essere presente il prurito. Mancano le cicatrici dopo la guarigione delle lesioni.
La crescita dei peli è conservata.
Nel 30-50% dei soggetti è presente distrofia ungueale.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Qualità di vita

La psoriasi riduce la qualità di vita di chi ne è colpito. Come per le altre malattie croniche quali: il diabete mellito, la sindrome depressiva, lo scompenso cardiaco, … Il senso di disagio e l'impatto sociale è certamente più grave e pesante per i pazienti più giovani od adolescenti. Alcuni pazienti vanno verso una depressione significativa e un isolamento sociale.

DIAGNOSI

La diagnosi di psoriasi si basa sulla anamnesi, storia familiare di psoriasi, andamento attuale della malattia, presenza di prurito, fattori scatenanti, trattamenti precedenti, l'esame obiettivo evidenzia esantemi, il colore delle lesioni, le dimensioni, la morfologia, la distribuzione nelle diverse regioni corporee interessate.

E' utile ricercare il tipico segno di auspitz, cioè la presenza di numerose emorragie puntiformi dopo asportazione di una placca psoriasica. Tuttavia tale segno non è né sensibile né specifico.

Segno della goccia di cera grattando le squame, queste cadono come cera.

Gli esami di laboratorio non sono specifici né dirimenti, con aumento della proteina C reattiva e Ves.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Diagnosi differenziale

- Dermatite seborroica, specie sul cuoio capelluto,
- Eczema cronico
- Dermatite allergica
- Lichen
- Pitiriasi
- Tinea

inoltre sono importanti per la diagnosi differenziale le seguenti forme:

- -Forme eritemato-desquamative: Pitiriasi rosea di Gibert, dermatite seborroica, pytiriasis rubra pilaris, sifilodermi secondari psoriasiformi;
- -Psoriasi delle pieghe: Intertriginidi di varia natura;
- -Psoriasi palmo-plantari: dermatiti allergiche da contatto e cheratodermie palmo-plantari;
- -Psoriasi dell'area del pannolino: candidosi e dermatiti irritative;
- -Psoriasi del glande: lichen ruber planus e morbo di Bowen

TERAPIA GENERALE

Il trattamento per via sistemica viene riservato ai soggetti con forme gravi o particolarmente estese oppure a quei pazienti nei quali i trattamenti topici o fototerapici si sono dimostrati inefficaci.

La terapia generale si avvale di:

- •Corticosteroidi
- •Metotrexate
- •Fototerapia (PUVA e UVB)
- •Retinoide
- •farmaci biologici
- Ciclosporina

I farmaci biologici rappresentano uno dei maggiori progressi ottenuti dalla medicina negli ultimi anni in campo terapeutico.

Il successo di queste nuove terapie risiede nella loro grande selettività d'azione che consente di ottenere, nella maggior parte dei casi, una notevole efficacia terapeutica con assenza di tossicità per gli organi nel trattamento a lungo termine ed una buona tollerabilità. I farmaci biologici si caratterizzano per la capacità di interferire in modo selettivo, a vari livelli e con modalità di azione differenti, nei processi immunologici che scatenano e sostengono la psoriasi.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

TERAPIA LOCALE

La terapia locale si avvale di:

- •Cheratolitici (Ac.Salicilico)
- •Riducenti (Catrame e derivati)
- •Corticosteroidi
- •Derivati della vit.D (Calcipotriolo, Tacalcitolo, Calcitriolo)
- •Retinoide
- vasellina
- creme idratanti,
- bagni con sali di magnesio,
- urea
- ittiolo
- lampade a UVB a banda stretta
- PUVA (terapia che comprende insieme: UVB + psoraleni, infatti la terapia con PUVA determina l'attivazione degli psoraleni, i quali inibiscono la rapida riproduzione delle cellule della cute psoriasica).

Prevenzione

Esistono norme igienico-comportamentali che possono ridurre l'entità delle manifestazioni cutanee:

- ∞ evitare di grattare le lesioni o strofinare la pelle;
- ∞ limitare l'uso di detergenti per l'igiene personale, che favoriscono la desquamazione;
- ∞ mantenere una buona idratazione;
- ∞ evitare l'esposizione al sole, specie nelle ore più calde;
- ∞ evitare abbigliamenti irritanti: lana o fibre sintetiche;
- ∞ evitare il contatto prolungato con l'acqua, perché favorisce le infezioni batteriche;
- ∞ evitare l'aumento ponderale.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Il fenomeno di Raynoud

Dottt.ssa Maria Chiarinelli

Il fenomeno di Raynoud (FR) si caratterizza per la comparsa di episodi di ischemia in quei distretti a maggior dispersione calorica e minore richiesta metabolica (più sacrificabili) cioè le dita, secondo una sequenza ben precisa di manifestazioni cliniche: pallore, cianosi, e infine arrossamento, in seguito all'esposizione di suddette aree al freddo e poi al riscaldamento.
Il fenomeno di Raynoud si classifica in :
Primario, Idiopatico o *sine causa* (Morbo di Raynoud)
Secondario associato ad altre patologie:

∞ *Vasculopatie da malattie del collagene:* Sclerodermia, LES, Artrite Reumatoide, Dermatomiosite-polimiosite, CREST;

∞ *Arteriopatie occlusive*: Arteriosclerosi obliterante, tromboangioite obliterante, sindrome dell' egresso toracico;

∞ *Discrasie ematiche:* agglutinine a freddo, crioglubulinemia, patologie mieloproliferative, macroglubulinemia di Waldenström *:*

∞ *Eventi traumatici: lesioni da vibrazioni*, sindrome della mano da martello pneumatico, folgorazione, congelamento;

∞ *Terapie farmacologiche:* derivati dell'ergotamina, β-blocanti, bleomicina, vinblastina, cisplatino.

EPIDEMIOLOGIA

Il fenomeno di Raynoud ha incidenza del 20-30% sul giovani donne di età compresa tra 20-40 anni, ed una prevalenza sulla popolazione del 10%.
Il FR accompagna la sclerosi sistemica nel 95% dei casi e anche nella maggior parte dei pazionti con malattia mista del connettivo, arrivando intorno all' 85%.
Tra il 10-45% dei pz con LES soffrono di attacchi vasospastici cosi come il 33% dei pz con sindrome di Sjögren ed il 20% di quelli con dermatomiosite-polimiosite.

FISIOPATOLOGIA DEL VASOSPASO

Il vasospasmo riconosce tre agenti eziologici:

1. Meccanismi neurogeni
2. Interazione ed alterazioni tra sangue e pareti vasali
3. Anomalie della risposta infiammatoria ed immunitaria

1. Meccanismi neurogeni:

Maurice Raynoud credeva nell' iperattività del sistema nervoso simpatica mentre Lewis ha ipotizzato "un'guasto locale". Alla base della vasocostrizione indotta da freddo ci sarebbero alcune anomalie della sensibilità dei recettori α-adrenergici e /o la densità, ma anche un aumento della capacità di risposta dei recettori pre-sinaptici β. Ruolo chiave del sistema simpatico nel genesi della vasocostrizione è dato dall' ischemia degli atri in risposta alle vibrazioni.
Scoperta interessante è quella sulla disfunzione del gene del recettore per la calcitonina (CGRP), un potente vasodilatatore, che risulta essere diminuito nella pelle e a livello dei vasa nervorum dei nervi dei soggetti affetti da FR.

2. Interazione sangue e pareti vasali:

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

L'endotelio è un organo funzionale in quanto rilascia sostanze chimiche importanti come la Prostacilcina (PGI2), un potente antiaggregante, e vasodilatatore, l'ossido di azoto (NO) sempre vasodilatatore, e l' endoteliana-1 ad azione vasocostrittrice.
Nelle fasi iniziale del FR PGI2 e NO sono aumentati, in risposta proprio alla vasocostrizione tende a contrastare così le vento, mentre nelle fasi avanzate della malattia sono diminuiti facilitando cosi l'aggregazione e la vasocostrizione.
Di fatto nei pz con FR la produzione dei fattori vasocostrittici è aumentata rispetto alla produzione dei vasodilatatori; aggravante di questo disequilibrio la spiccata tendenza alla aggregazione piastrinica, data dalla riduzione di PGI2 e all'aumento di Trombossano.
Un recente studio ha dimostrato come tali soggetti presentino una disfunzione del sistema Renina-angiotensina, avendo livelli di angiotensina II aumentati rispetto ai controlli. Ormai riconosciuto, è il ruolo gli ACE-Inibitori sulla funzione endoteliale.

3. Infiammazione ed immunità:
nei pz con FR ci sono delle risposte immunitarie ed infiammatorie disordinate, infatti la produzione di sostanze vasoattive richiamerebbero Globuli bianchi, nella fattispecie Linfociti T e PMN i quali a loro volta libererebbero sostanze pro infiammatorie come IL-1 E TNF- α.
I vasi nelle fasi iniziali della malattia appaiono pertanto normali, mentre nelle fasi finali si assiste ad un inspessimento dell' intima e trombosi vasale.

SINTOMATOLOGIA:
La patologia interessa frequentemente le dita delle mani, in una prima fase limitandosi alle falangi più distali e successivamente invece ad interessare tutto il dito nella sua interezza. Nel 40% dei casi risultano colpite anche le dita dei piedi, spesso associato a vasospasmo delle dita delle mani, e raramente invece come forma isolata. Di rado c'è l'interessamento dei padiglioni auricolari e della punta del naso.
All'esame obiettivo si può notare come cis sia una fase di vasocostrizione, dove le falangi sono pallide, a seguire una fase di ischemia, e quindi sono cianotiche, in ultimo a seguito di una risoluzione del vasospasmo, l'iperemia riflessa dona alla cute delle dita un colore rosso.
Il pz riferisce parestesie e perdita della sensibilità tattile epicritica durante l'attacco, frequentemente associata a ipersudorazione digitale, nel 10% dei casi si associa a fibrosi del tessuto sottocutaneo (sclerodattilia).
La diagnosi differenziale per FR primario deve essere posta con l' acrocianosi e l'eritromelalgia. L'acrocianosi è caratterizzata da cianosi persistente delle mani e dei piedi, accentuata dal freddo, con esordio oltre i 30 anni nel sesso femminile. All'esame obiettivo i polsi periferici sono normosfigmici e non ci sono lesioni trofiche o pallore cutaneo. L' eritromelalgia, invece, si differenzia dal FR in quanto si presenta con dolori urenti ed eritema alle estremità scatenati dal caldo ambientale e/o dalla postura declive. Interessa prevalentemente il sesso maschile e si manifesta soprattutto ai piedi; i sintomi si riducono con il raffreddamento ed elevando gli arti. L'unica terapia utile è l' antiaggregante.

DIAGNOSI
Il FR può presentarsi come manifestazione isolata (FR primitivo) o associato ad altre condizioni morbose (FR secondario), quali la Sclerosi Sistemica, che è certamente la patologia in cui si presenta più frequentemente e può manifestarsi anche diversi anni prima della stessa norma.
Si parla di FR primitivo quando gli attacchi ischemici sono simmetrici, gli autoanticorpi ANA sono negativi, non c'è necrosi tissutale, ulcera o gangrena delle parti interessate, il quadro capillaroscopico e la VES risultano nella norma. L'età di esordio è di solito intorno ai 14 anni e solo nel 27% dei casi si riscontra dopo i 40 anni. I sintomi sono di media entità ed il paziente riferisce spesso familiarità nei parenti della prima generazione.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

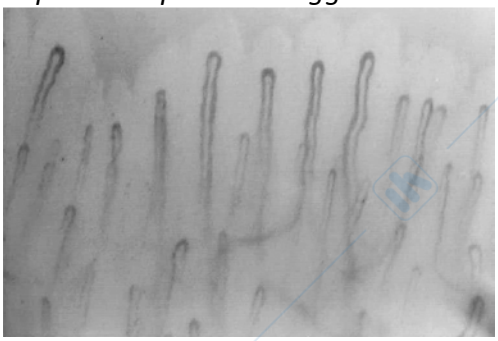
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Il F.R. secondario esordisce, invece, dopo i 30 anni, le crisi ischemiche sono molto intense ed asimmetriche. I soggetti lamentano dolore ed hanno segni e sintomi di connettiviti. Agli esami bioumorali si riscontra positività per gli autoanticorpi e la capillaroscopia mostra alterazioni spesso tipiche di connettivite· Anamnesi accurata (escludendo l'assunzione di droghe o altri farmaci che possono scatenare l'attacco ischemico) ed un esame obiettivo scrupoloso per evidenziare segni e sintomi di altre patologie. Gli esami ematochimici devono comprendere oltre ad esami come il Fattore Reumatoide, PCR, Complemento C3 e C4, Crioglobuline ed Elettroforesi Sieroproteica (con eventuale Immunoelettroforesi se risultassero bande atipiche), gli auto-anticorpi (gli ANA per l'identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare una connettivite) e la determinazione degli ormoni tiroidei.
Oltre agli esami di laboratorio e strumentali è possibile effettuare una diagnosi clinica mediante l'immersione delle mani del paziente in una bacinella di acqua fredda (si rileva un ischemia delle dita, seguita a volte da cianosi e da una fase terminale di iperperfusione) o da una manovra compressiva effettuata sulle mani del paziente.
Nel sospetto di un F.R. secondario a connettiviti si devono eseguire altri esami per individuare l'interessamento di altri organi come:
Rx Torace (per l'eventuale coinvolgimento dell'apparato respiratorio).
– Scintigrafia esofagea (se si sospet-esofageo).
– Ultrasonografia vascolare (indagine da eseguirsi non tanto per la diagnosi ma per stabilire la risposta alla terapia con nitroglicerina con la prova di stimolazione e reazione).
EMG (nel sospetto di una FR secondario a sindrome del tunnel carpale).
La capillaroscopia nel fenomeno di Raynaud
Negli ultimi anni la capillaroscopia è stata molto rivalutata nello studio del fenomeno di Raynaud, soprattutto quando il sintomo si presenta isolato, in assenza di altra sintomatologia clinica, il riscontro di uno scleroderma pattern orienta verso malattie ad impronta sclerodermica, mentre pattern borderline o gravemente alterati sono più suggestivi per una malattia ad estrisencazione su un "versante lupico" e, comunque non sclerodermico.
La capillaroscopia, unitamente all' esecuzione degli anticorpi anti-nucleo (ANA) e ad un attento esame clinico, consente quindi di differenziare il fenomeno di Raynaud primitivo da quello secondario oppure di individuare una categoria di pazienti a rischio di evoluzione verso una connettivite caratterizzata dalla presenza di alterazioni capillaroscopiche e/o positività per gli ANA (fenomeno di Raynaud "sospetto"). Tutti i pazienti devono essere sottoposti a capillaroscopia periungueale, tecnica non invasiva, sicura, in grado di evidenziare iniziali alterazioni del microcircolo con pattern morfologici ormai codificati. La videocapillaroscopia in questi pazienti presenta alterazioni tipiche: anse capillari ridotte in numero, zone avascolari, anse capillari giganti detti megacapillari, microemorragie.

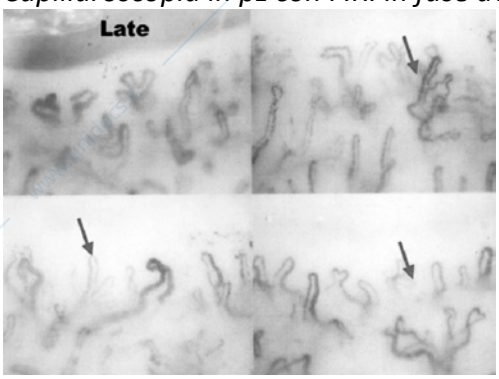
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Capillaroscopia in un soggetto normale



Capillaroscopia in pz con F.R. in fase avanzata



TERAPIA

Il trattamento del F.R. può essere individualizzato e dipende dalla severità dei sintomi.
I pazienti con F.R. PRIMITIVO (o IDIOPATICO) non hanno gravi ripercussioni anche se la qualità di vita può essere modificata dalla continua necessità di evitare il freddo e dalla mancanza della normale sensibilità delle dita. In questi pazienti è importante anche un approccio conservativo di tipo non farmacologico, definito come "norme comportamentali" che servono a prevenire e ridurre la durata degli attacchi una volta che quest'ultimi sono iniziati. Per tale motivo si invita il paziente a:
usare abiti che tengano il corpo caldo;
controllare la temperatura del corpo a casa;
proteggere la cute (usare lozioni con lanolina, esaminare quotidianamente i piedi e le mani per evidenziare eventuali ulcere);
smettere di fumare (il fumo riduce il flusso nei capillari);
F.R. primitivo (o idiopatico): risponde bene al trattamento con misure generali e a volte con Ca-antagonisti., il vasospasmo può essere migliorato con i simpaticomimetici, la clonidina e gli agonisti dei recettori per la serotonina.
Il trattamento farmacologico per F.R. SECONDARIO
Nel F.R. secondario si instaura un trattamento farmacologico se le misure generali non sono sufficienti a ridurre gli episodi ischemici.
I Calcioantagonisti (Nifedipina e Amlodipina) riducono la frequenza e la severità degli attacchi ischemici, soprattutto in quello associato alla Sclerosi Sistemica. Va detto che vi è una certa variabilità di risposta legata al F.R: maggiore è la risposta nella forma primitiva rispetto alla secondaria. Si utilizza soprattutto la Nifedipina, in quanto è la molecola più studiata nei grandi trials e per la quale esistono delle evidenze cliniche, nella sua form long-acting piuttosto che in quella short-acting. La Nifedipina va utilizzata al dosaggio di 10-20 mg per 3-4 volte al giorno, gli

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

effetti collaterali che possono verificarsi sono l' ipotensione, la vasodilazione, gli edemi periferici e la cefalea.
Nel trattamento del F.R. vanno considerati anche le Prostaglandine, potenti vasodilatatori, che inibiscono l' aggregazione piastrinica ed agiscono riducendo l' abnorme reattività vascolare. Esse sono utilizzate anche nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare. A causa della loro breve emivita oggi sono stati introdotti in commercio gli analoghi sintetici, come l'Iloprost, caratterizzati da una più lunga emivita, da un effetto antimitotico ed antiaggregante. L'Iloprost ha anche dimostrato la possibilità di bloccare la migrazione dei leucociti, la riduzione che i pazienti affetti da Sclerosi Sistemica con F.R. secondario c' è un aumento dell' espressione delle molecole di adesione endoteliale, come le ICAM-1, E-selectine, En- dotelina-1 e del VEGF. Dopo l'infusione dell' Iloprost non solo c' era un miglioramento della disfunzione endoteliale, ma anche una riduzione di tutte queste molecoleInoltre dal punto di vista clinico migliora le lesioni trofiche cutanee del F.R. sia primitivo che secondario (soprattutto delle forme associate alla Sclerosi Sistemica) al dosaggio di 0.6-2 ng/kg, con durata dell'infusione di almeno 6 ore a cicli mensili, secondo la tollerabilità del paziente(9).
Tra gli altri farmaci ad azione vasodilatatoria ci sono i Simpaticolitici, tra cui il Prazosin, un alfa-litico adrenergico, anche se in pratica clinica non sono molto utilizzati.
Un'altra alternativa terapeutica sono gli antagonisti del recettore dell' Angiotensina 2, come il Losartan, che riduce la severità degli attacchi molto di più della Nifedipina, a dosaggio controllato.
Anche la Fluoxetina (inibitore selettivo del reuptake della Serotonina) migliora i sintomi del F.R., come anche la nitroglicerina. Purtroppo tutti gli studi sono stati condotti su piccoli campioni di popolazioni ed i dati ottenuti sono limitati, con bassa precisione di quelli statistici.
Inoltre non hanno mostrato alcuna evidenza nel F.R. primitivo.
Un ulteriore farmaco utilizzato nei soggetti con F.R. è il Sildenafil. In uno studio condotto in Germania è stato infatti dimostrato come al dosaggio di 50 mg/die è possibile determinare un incremento della velocità capillare (in alcuni pazienti questo valore è anche quadruplicato) dopo 4 settimane di trattamento, con ottima compliance da parte del paziente .
In alternativa alla terapia farmacologia si può talora suggerire la terapia chirurgica**.** Il ruolo della simpaticectomia prossimale non è stato definito con precisione. Meno del 20% dei pazienti riferiscono un beneficio persistente. La simpaticectomia digitale selettiva è invece in grado di incrementare il flusso digitale rapidamente, di ridurre il dolore e limitare la vasocostrizione ma il suo impiego dovrebbe essere limitato solo ai casi con una severa ischemia digitale, che non rispondono alla terapia medica .
Di ultima introduzione è il Bosentan, l' antagonista del recettore dell' endotelina, che previene la formazione delle ulcere digitali nei paz con sclerodermia. È stato ampiamente dimostrato che i livelli plasmatici di ET-1 sono significativamente più elevati in pz con F.R. primitivo e nei soggetti con SSc rispetto ai sani, mentre non c' è alcuna differenza tra F.R. primitivo e soggetti affetti da SSc. L'ET-1 è sicuramente coinvolta nella patogenesi vascolare del F.R. La maggior produzione di ET-1 nelle fasi avanzate della microangiopatia sclerodermica sembra dare alla ET-1 un ruolo anche nella fase fibrotica della malattia.
Nel caso di una attacco ischemico acuto è importante utilizzare terapia antiaggregante, come l' aspirina, e la Nifedipina al dosaggio di 10-30 mg ogni 8 ore. Se la crisi persi- ste si può sostituire l' aspirina con l' eparina per 48-72 ore se c' è evidenza di occlusione arteriosa. Nei casi proprio refrattari si ricorre alla simpaticectomia.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari