

Esperienze a confronto: un caso di real life

*Dott.ssa Sayla Bernasconi
Oncoematologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana*

Esordio

FS 6/7/2003 (12 aa)

Nel gennaio 2016 : febbre e cefalea



Analisi ed Rx Torace



**Slargamento mediastinico
superiore**



Diagnosi e Stadiazione

**19/02/2016: Biopsia linfadenopatie
sovraclaveari sn**



**Linfoma Hodgkin Classico
sclerosi nodulare**



Stadio: IIIB
con localizzazioni spleniche
(VES 64)

Chemioterapia e Risposta

Protocollo LH 2004 GRUPPO TP3

•8/03/2016 COPP
•15/03/2016 ABV
•5/04/2016 COPP
•12/04/2016 ABV



28/04/2016 PET: negativa

•3/05/2016 COPP
•10/05/2016 ABV
•31/05/2016 COPP
•7/06//2016 ABV



30/06/2016 PET: negativa

•1/07/2016 COPP
•8/07/2016 ABV
•29/07/2016 COPP
•05/08/2016 ABV



8/09/2016 PET: negativa

Recidiva

**23/02/2017: Biopsia linfadenopatia
laterocervicale sinistra**

18 mesi dallo
stop terapia



**Linfoma Hodgkin Classico
sclerosi nodulare**

***Localizzazioni: laterocervicali sn, sovraclaveari sn, mediastiniche
sup, prevascolari, paraortiche, paratracheali sup bilateralmente***

Chemioterapia di seconda linea

•27/03/2017 I IEP/OPPA

•10/04/2017 Staminoaferesi



19/05/2017: PET negativa

•22/5/2017 II IEP/OPPA



27/07/2017: PET negativa

•28/08/2017 AUTO TMO

Condizionamento: FEAM

Complicanze:

- FUO regredita con terapia antibiotica ad ampio spettro
- mucosite di terzo grado
- dimagrimento complessivo di circa 10 Kg in due mesi

Mantenimento

Stop terapia



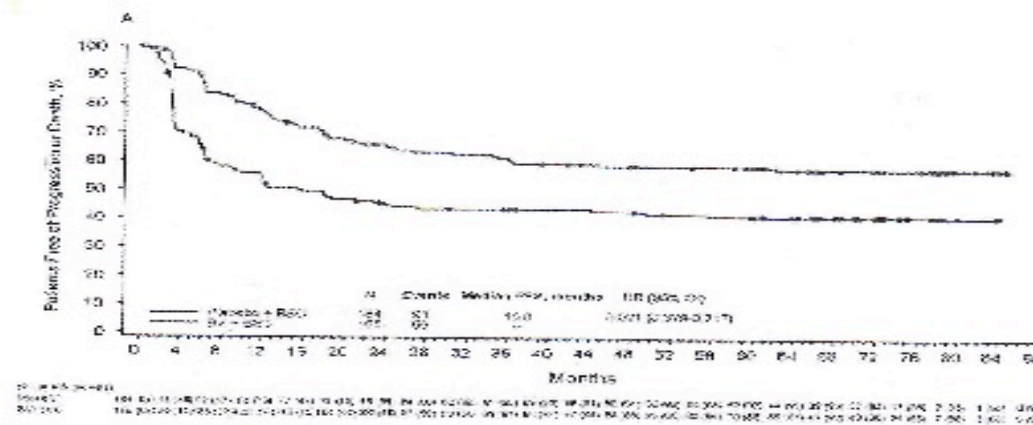
Radioterapia

**Brentuximab
Vedotin**

Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse

Craig H. Moskowitz Blood Sep 2018

Figure 1. A: PFS per investigator at 5 years. B: 5-Year PFS in patients with ≥ 2 or ≥ 3 risk factors.



PFS a 5 aa **59%** (95% CI 51-66) **con BV**
41% (95% CI 33-49) **con placebo**

Terapia di Consolidamento

Brentuximab Vedotin
1,8 mg/Kg ogni 21 gg

- 27/11/2017**
- 18/12/2017**
- 8/11/2017**
- 29/01/2017**

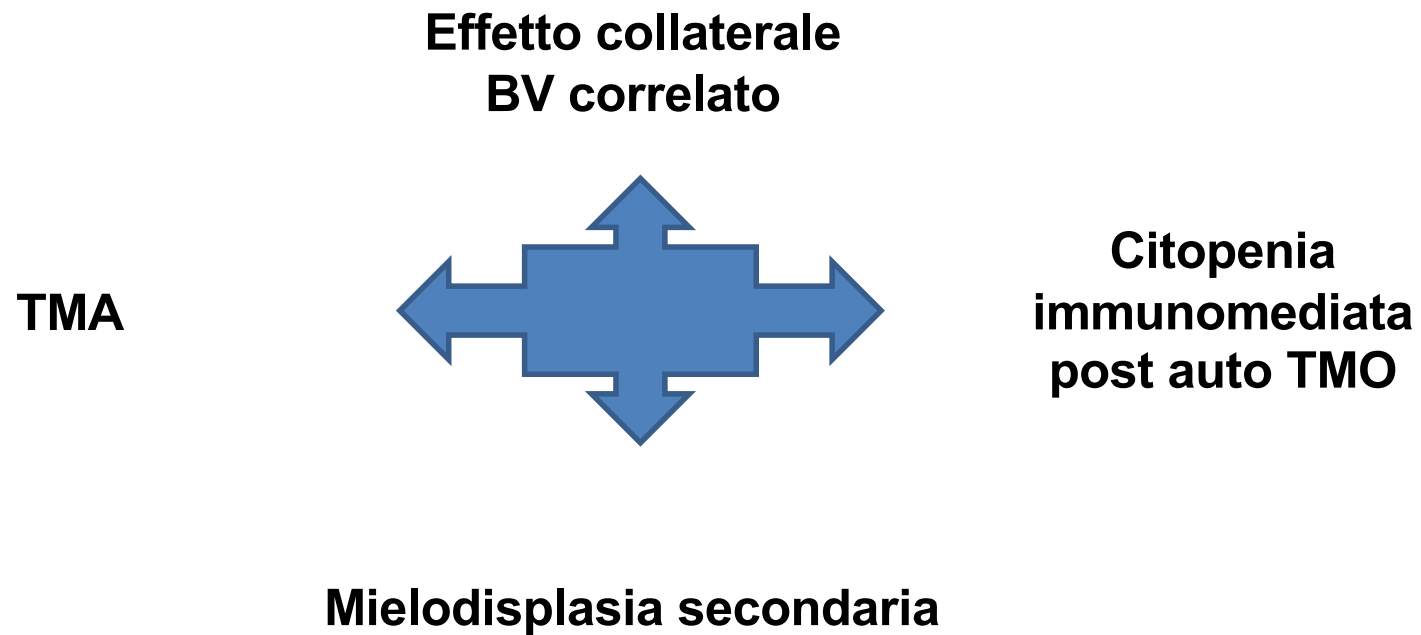
Citopenia periferica

BV	Date	Hb gr/dL	MCV fL	Ret	PLTs x10	Creat mg/dL	LDH U/L
I	27/11/17	10.1	96	74.000	158	0,86	240
II	18/12/17	10.6	94	72.000	207	1,1	300
III	8/01/18	9.0	94	50.000	154	1,09	252
IV	29/01/18	7.8	94	52.000	150	1,02	244
	8/02/18	6.9	95	45.000	105	1,14	276

Nel sospetto di una tossicità da BV abbiamo sospeso trattamento

	Date	Hb gr/dl	MCV fL	Ret	PLTs x10	Creat mg/dL	LDH U/L
	8/3/18	7.6	91	31.000	94	1.33	262
	27/3/18	7.4	88	38.000	44	1.24	258

Ipotesi diagnostiche



Work up diagnostico

29/03/2018

- Aspirato midollare: midollo ipocellulare, presenti le tre linee cellulari senza segni evidenti di displasia
- Cariotipo: 46 XX su 30 metafasi
- Fish: negativa ricerca per mon 5, 7 e trisomia +8
- Biopsia ossea: cellularità marcatamente ridotta (15%) per l'età della paziente. Serie mieloide (MPO+) severamente ipoplasica, ipomaturante. Serie eritroide (glicoforina C+) nettamente ipoplasica, maturante. Serie megacariocitaria lievemente ipoplasica, comprendente elementi di taglia ridotta a nucleo ipolobulato. Si osserva un 4-5% di piccoli linfociti interstiziali con prevalente immunofenotipo T. Quadro istologico patologico di ipoplasia midollare

Terapia e Risposta

**Metilprednisolone 1 mg/Kg/die
dal 29/03/2018**

	Hb gr/dl	Ret	PLTSx10
29/03/2018	9.1	30.000	45
05/04/2018	9.5	56.000	161
14/04/2018	10.3	87.000	87
23/04/2018	10.1	92.000	92

Complicanza

**Cefalea nella mattina del
24/04/18**

**Crisi tonico cloniche subentranti evolute in un
quadro di male epilettico**



Rianimazione
Cisanello

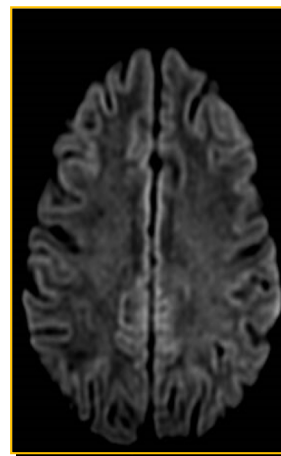
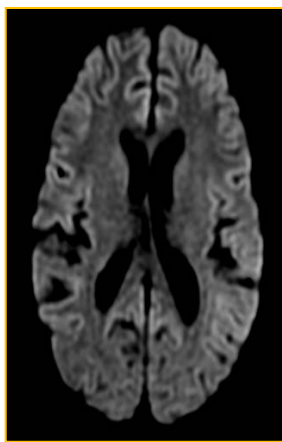
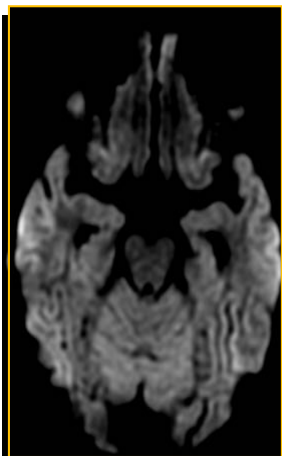
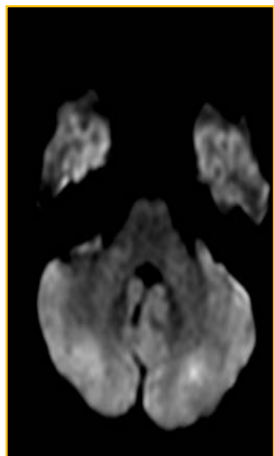
24/4/18 → 6/6/18

Reparto Oncoematolol
Pediatria

6/6/18 → 13/6/18

Rianimazione e Reparto Meyer

13/6/18 → 21/6/18 → 29/6/18

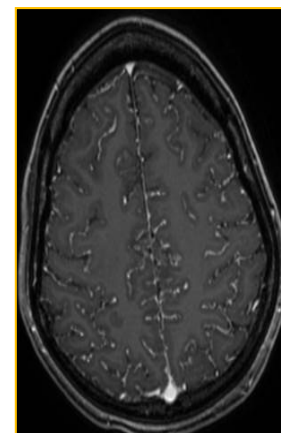
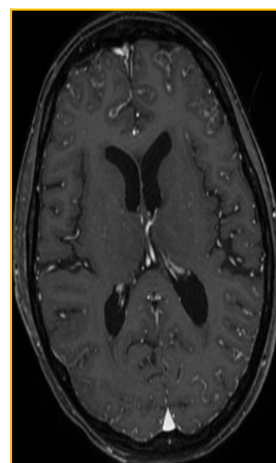
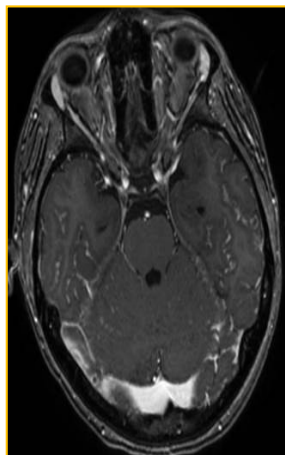
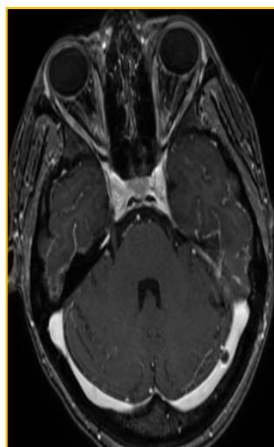
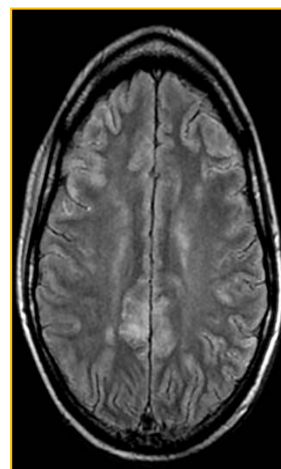
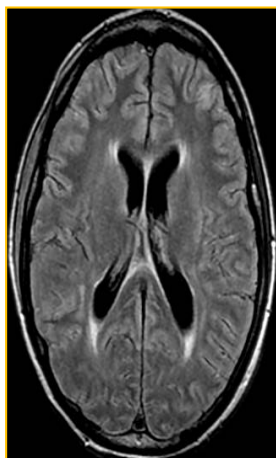
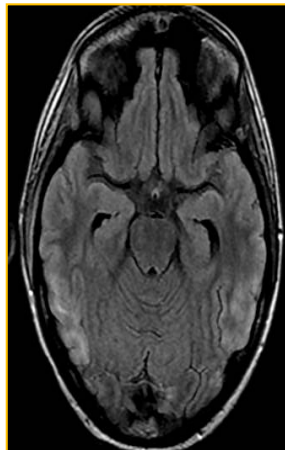
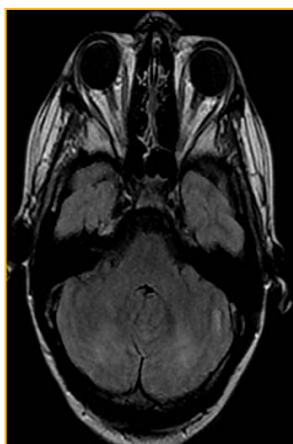


24/04/18 RMN

- **Focalità iperintese.**
- **Congestione vascolare leptomeningeale.**



?



Ipotesi diagnostiche

PRESS

Emorragie

**Vasculite
del SNC**

?

Stroke

**Sindrome da attivazione
macrofagica**

Infezioni CNS

**Leucoencefalopatia
multifocale progressiva**

**Localizzazioni
secondarie
neoplastiche**

Rianimatore

Infettivologo

Immunologo



Oncoematologo

Neurologo

Neuroradiologo

Work up diagnostico e terapia



•Esame LCS

Chimico-fisico

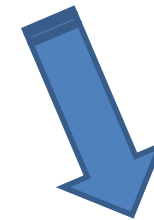
Colturale e ricerca genomi virali incluso

JC

Citologico

•EEG

•Analisi chimiche, compreso VES, PCR
ferritina, trigl, colest, screening



•Terapia neurologica

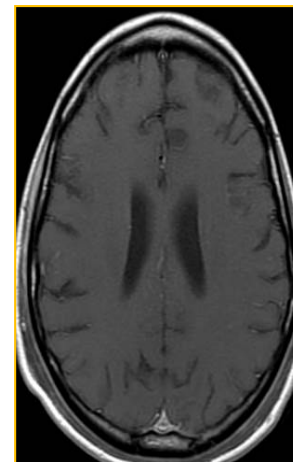
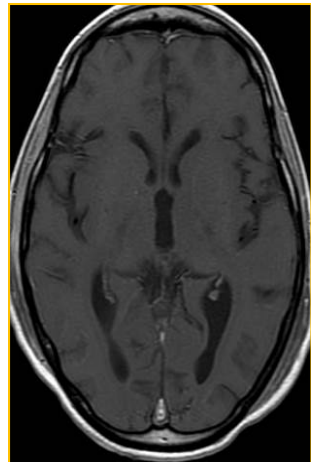
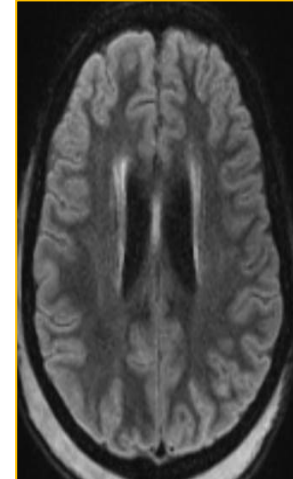
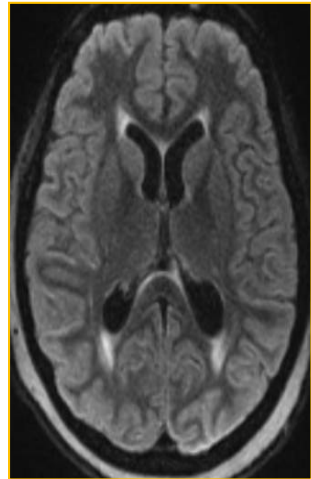
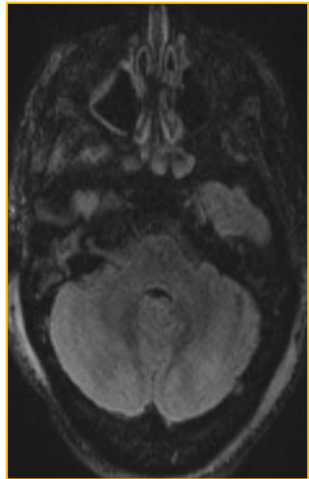
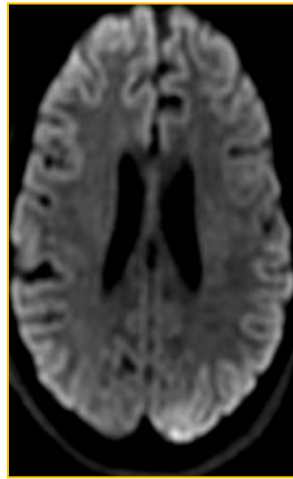
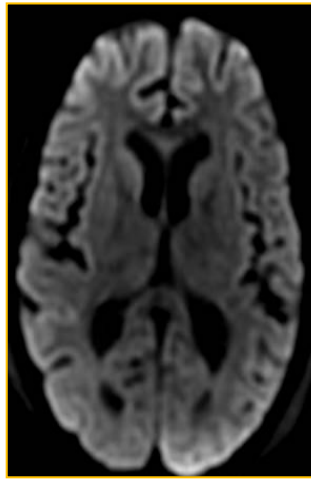
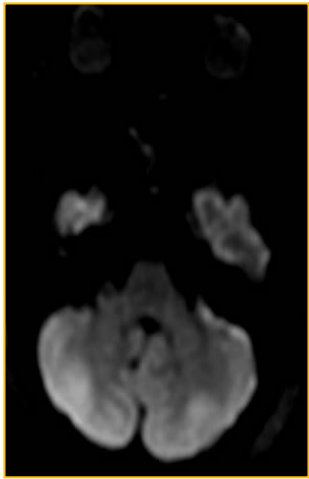
Levetiracetam

•Terapia infettiva

Antibiotici ad ampio spettro

Antivirali

IMMUNOGLOBULINE
500 mg/Kg per 5 giorni dal 27/04



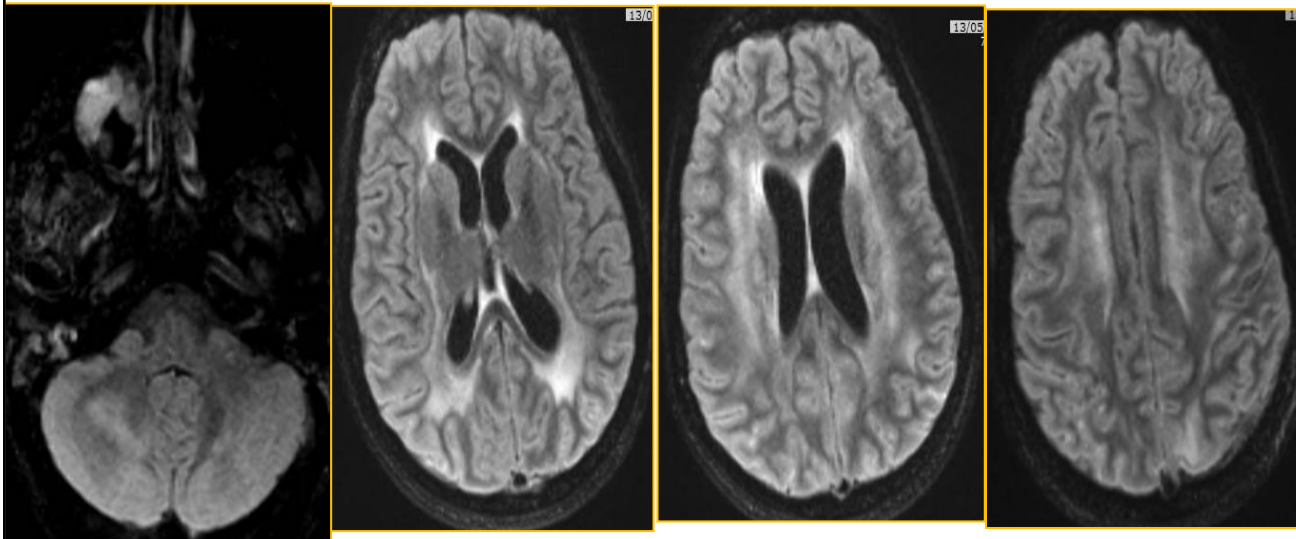
30.04.18

- *In parte regredite le alterazioni di segnale a carico della corteccia cerebrale frontale, parieto-mesiale e temporo occipitale.*
- *Residuano focali e sfumate iperintensità di segnale nella corteccia parietale-mesiale dx e cerebellare posteriore bilaterale.*
- *Quasi completamente regrediti i segni di captazione nei solchi corticali degli emisferi cerebrali*
- *Perfusione ematica nella norma*

Evoluzione clinica

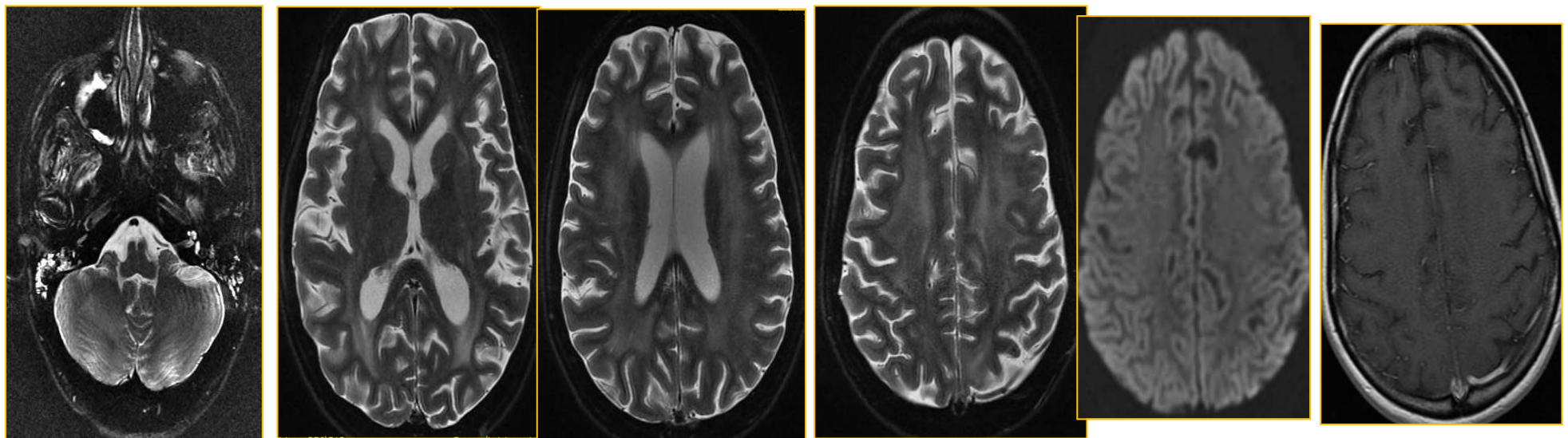
- **A partire dal 27/4, comparsa di ipertensione arteriosa resistente all'associazione di più farmaci (Esmololo, Urapidil, Amlodipina, Ramipril, Furosemide)**
- **E' stato possibile estubare la paziente solo dopo due settimane (7/5)**
- **In data 9/5 comparsa di nuova crisi comiziale generalizzata che ha richiesto nuovamente l'intubazione e la necessità di tracheotomia percutanea**

14/5/2018 RMN



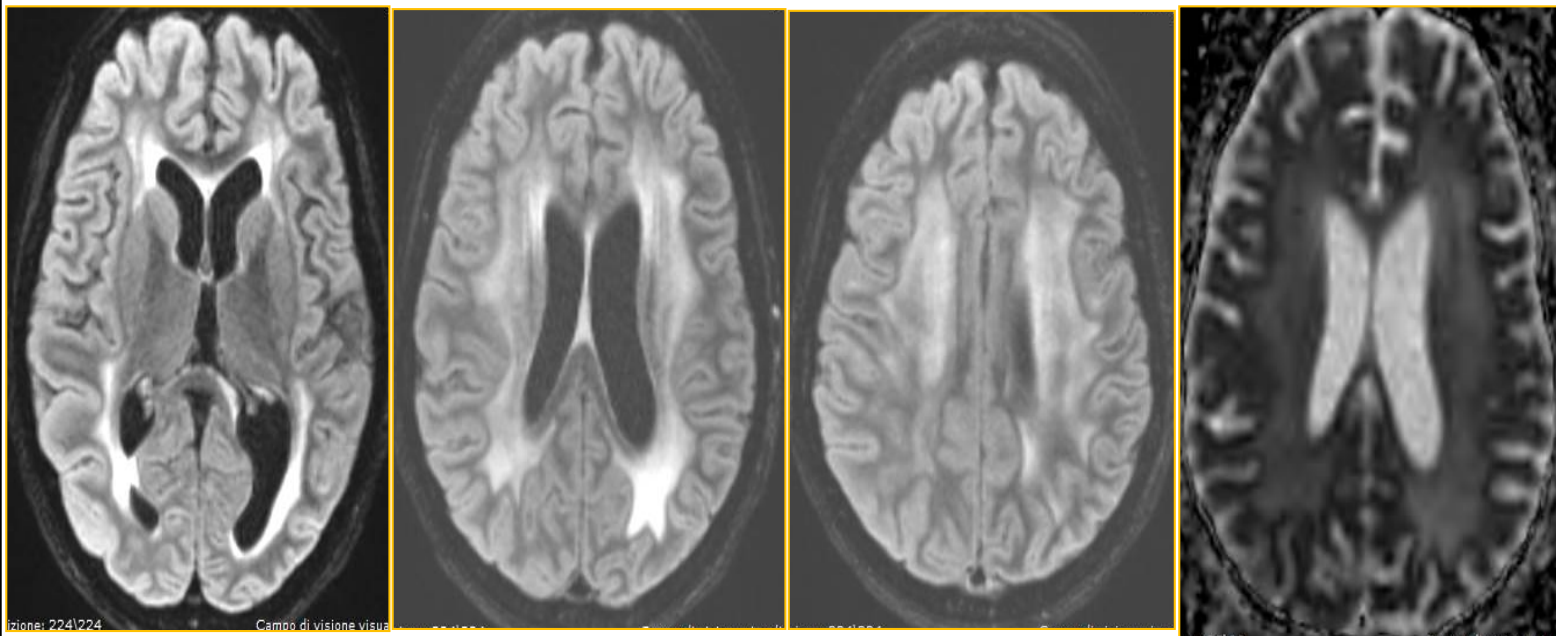
•Recidivate le aree di ipersegnale cortico-sottocorticale di aspetto “PRES-like” in entrambi gli emisferi cerebellari, in sede temporo-occipitale a sinistra, parietale sup sn, corteccia frontale .

•Incremento dell'estensione dell'iperintensità di segnale della sostanza bianca dei centri semiovali (difetto del metabolismo energetico cerebrale)



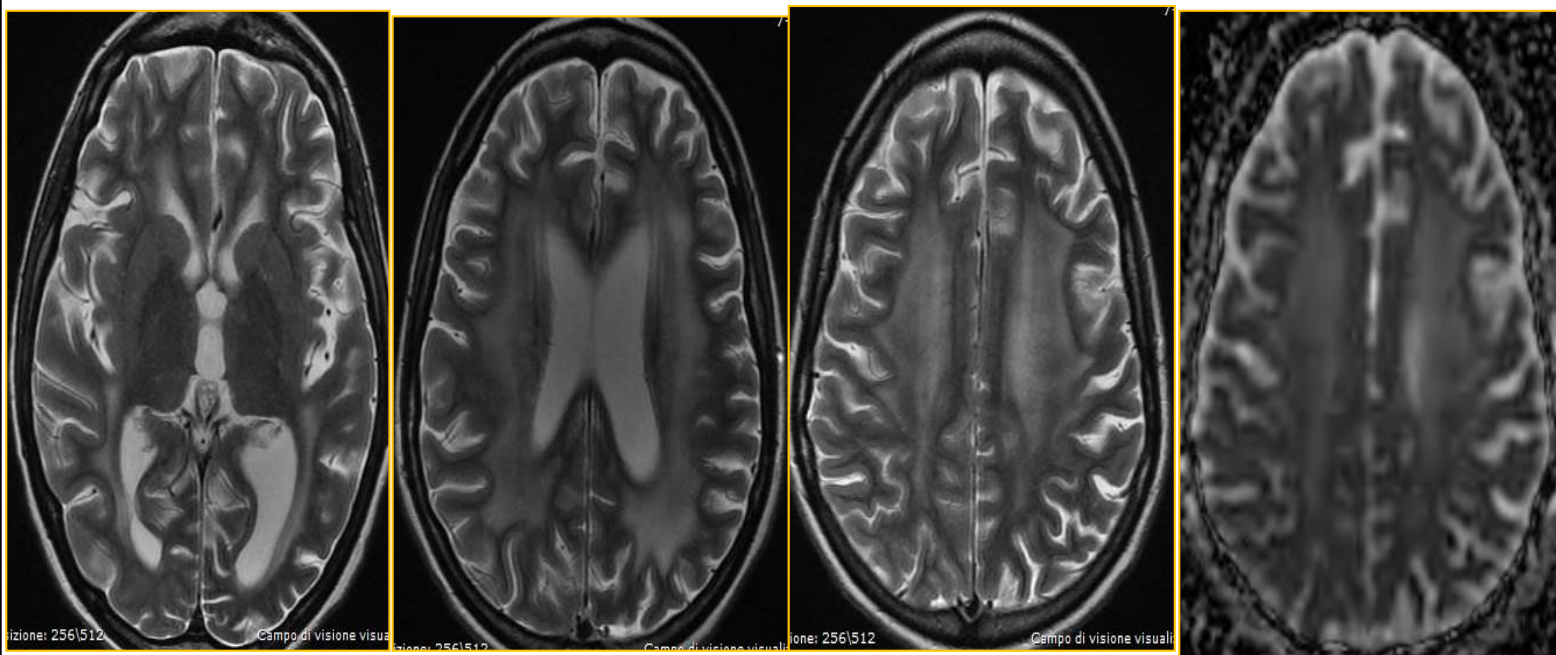
Evoluzione clinica

- **Aggiunta terapia con Clobazam**
- **Miglior controllo della pressione arteriosa modulando i diversi farmaci**
- **Secondo ciclo di Immunoglobuline dal 16 Maggio**



1/06/18 RMN

- Regredite le alterazioni cortico-sottocorticali press-like



- Più estesi i segni di leucopatia a livello dei centri semiovali

Evoluzione clinica

**Dal 6/6/2018 rientra nel nostro Reparto
di Oncoematol Pediatrica**

Il 13/6/2018, in seconda giornata del III ciclo di immunoglobuline,
edema polmonare acuto ,
con grave insufficienza respiratoria,
che ha richiesto nuovamente intubazione



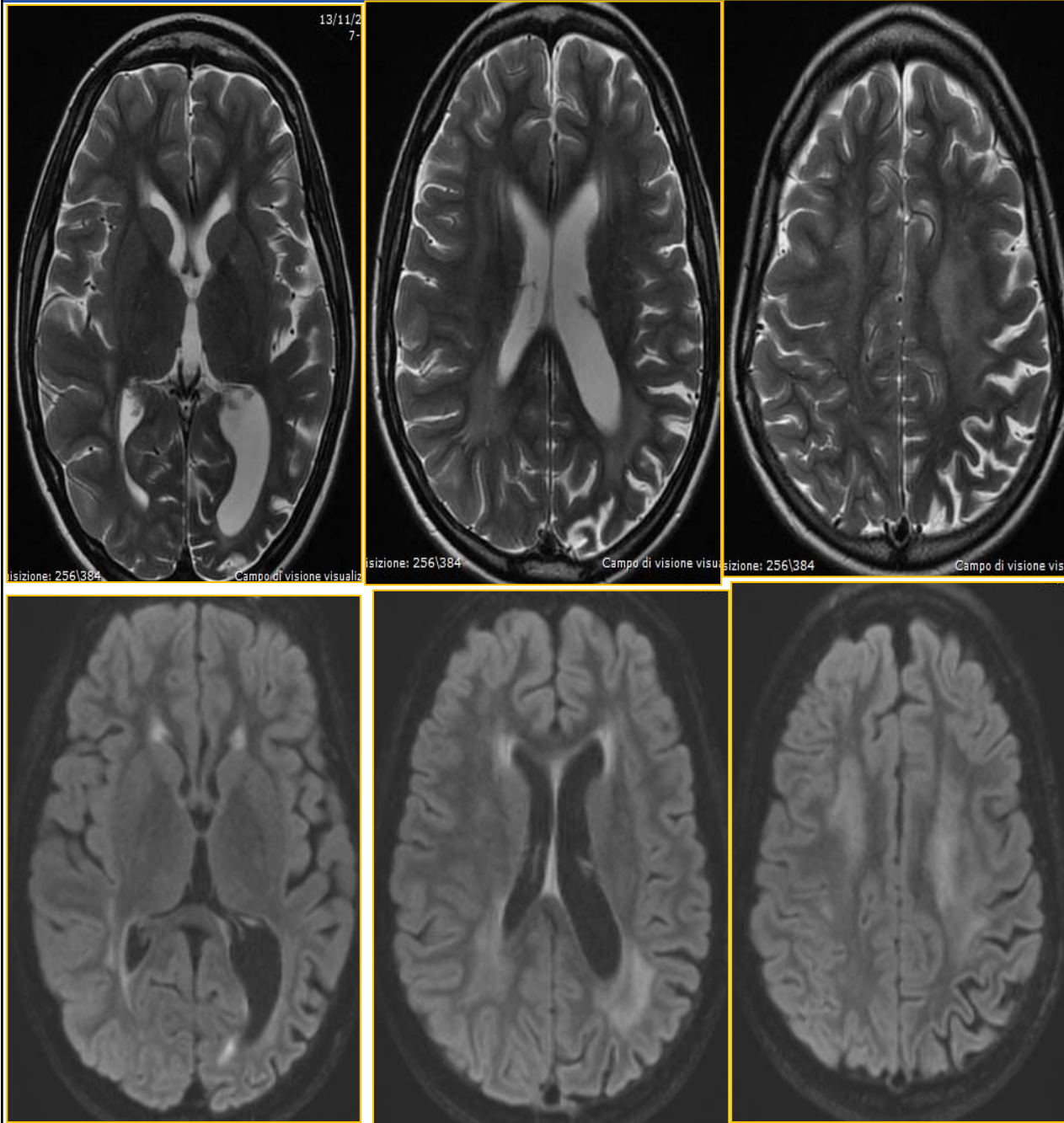
Ricovero nella rianimazione Meyer

Grave disfunzione ventricolare sinistra con FE 35%



Dimessa in data 29/06/2018

La paziente oggi.....

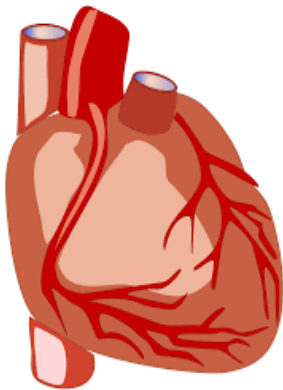


RMN 13.11.18

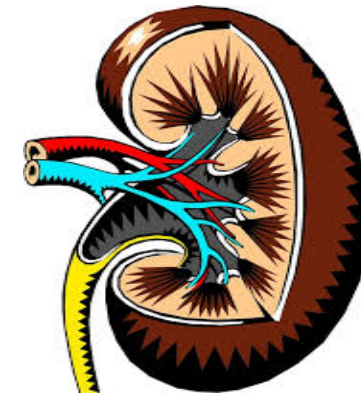
- Scomparsa lesioni press-like
- Nettamente meno estese le alterazioni leucoencefalopatiche in corrispondenza dei centri semiovali, soprattutto delle regioni retro-sovratrigonali e della sostanza bianca lungo i trigoni e corni frontali
- Sospeso Levetiracetam
- Terapia con Clobazam

La paziente oggi.....

- **Buone condizioni generali**
- **Ripresa attività scolastica e vita di relazione**
- **Esame neurologico negativo**



Cardiopatia con FE 40%
Carvedilolo
Aldactone



**Insuff reanale cronica
III-IV stadio**
Correzione dietetica
Neorecormon

Ipotesi diagnostiche

PRESS

“atipica”

?

Emorragie

Stroke

**Sindrome da attivazione
macrofagica**

Infezioni CNS

**Leucoencefalopatia
multifocale progressiva**

**Localizzazioni
secondarie
neoplastiche**

**Vasculite
del SNC**

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile PRESS

Sindrome clinico-radiologica caratterizzata da:

- Pattern neuroradiologico tipico con localizzazioni in sede occipitale e parietale
- Esordisce generalmente con cefalea, vomito, anomalie dello stato mentale e disturbi del visus, convulsioni
- Quadro reversibile e benigno quando si rimuove la causa
- Si associa in particolari categorie di pazienti definiti a maggior rischio e con l'utilizzo di alcuni farmaci

“Condizioni di rischio” e PRESS

Conditions at risk for PRES

Conditions

Toxemia of pregnancy (preeclampsia/eclampsia)

Posttransplantation:

allo-BMT

SOT

Immune suppression:

Cyclosporine

Tacrolimus (FK-506)

Infection/sepsis/shock:

Systemic inflammatory response syndrome

Multiorgan dysfunction syndrome

Autoimmune diseases:

Systemic lupus erythematosus

Systemic sclerosis (scleroderma)

Wegener's

Polyarteritis nodosa

Status-post cancer chemotherapy:

Combination high-dose chemotherapy

Reported miscellaneous drugs

Cytarabine^{a,b}

Cisplatin^c

Gemcitabine^d

Tiazofurin^e

Bevacizumab (Avastin)^{f,g}

Kinase inhibitor BAY 34-9006^h

Miscellaneous reported associations

Hypomagnesemia^{i,j}

Hypercalcemia^{k,l}

Hypocholesterolemia^m

Intravenous immunoglobulinⁿ

Guillain-Barré syndrome^o

Ephedra overdose^p

Dislysis/erythropoietin^q

Triple-H therapy^{r,s}

Tumor lysis syndrome^{t,u}

Hydrogen peroxide^v

Dimethyl sulfoxide stem cells^w

“Farmaci” e PRESS

TABLE 2 Drugs Associated With PRES of Potential Use During Transplantation

Drugs	Source
Cytotoxic agents	
Antimetabolites	
Gemcitabine	Bartynski (2)
Cytarabine	Bartynski (2)
Methotrexate	Dicuonzo et al (59)
Fludarabine	Beitinjane et al (31)
Monoclonal antibodies	
Rituximab (anti-CD20)	Zito et al (60)
Infliximab (anti-TNF- α)	Zamvar et al (61)
Alemtuzumab (anti-CD52)	Cooksley et al (62)
Immunosuppressive agents	
CNIs	
Cyclosporine	Bartynski et al (25)
Tacrolimus	Hammerstrom et al (63)
mTOR inhibitors	
Rapamycin	Qin et al (64)
Sirolimus	Moskowitz et al (65); Bodkin and Eidelman (66)
Purine analogs	
Azathioprine	Facchini et al (67)
Antibiotics	
Linezolid	Nagel et al (68)
Ciprofloxacin	Ali (69)
Growth factors	
Granulocyte-stimulating factor	Stübgen (70)
Erythropoietin	Delanty et al (71)
Immunoglobulins	
Human immunoglobulins	Belmouaz et al (72)
Antilymphocyte globulin	Greaves et al (73)
Miscellaneous	
Corticosteroids	Zama et al (32); McKinney et al (42)
Intravenous contrast agents	McKinney et al (42)
Carbamazepine	Furuta et al (74)
Epinephrine	Gharabawy et al (75)

mTOR, mammalian target of rapamycin; TNF, tumor necrosis factor α .

PRESS “Atipica”

Neuroradiologia

- Localizzazioni **fronto-parietali**,
temporali ed occipitali
- **Captazioni leptomeningee**

Caratteristiche cliniche

- **Esordio con stato di male epilettico**
- **Recidiva a breve distanza**
- **“Setting paziente”**
- **Nessun farmaco noto associato**

PRESS “fisiopatologia”

TEORIA 1

IPERTENSIONE “Primum movens”

Un rapido incremento della pressione arteriosa, supera la capacità regolatoria a carico dei vasi del SNC , comportando una **iperperfusion** cerebrale, determinando danno al letto capillare ed edema vasogenico

TEORIA 2

Citotossicità delle terapie immunosoppressive, infezioni e patologie autoimmuni.

↓
Attivazione delle cellule T e cellule endoteliali

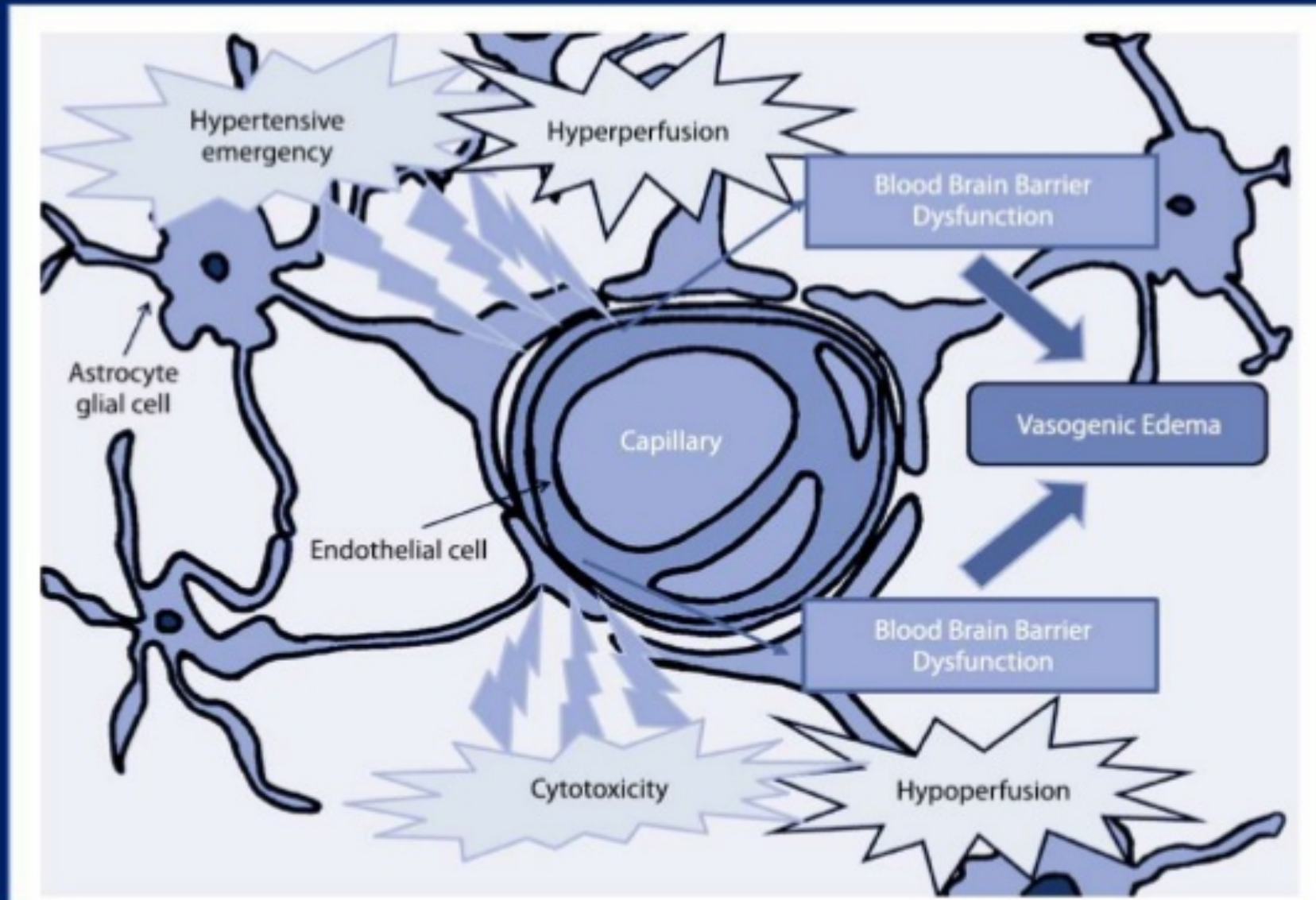
- ↓
- reclutamento leucocitario
 - vasocostrizione sistemica
 - **ipoperfusione cerebrale.**

↓
Ipossia aumenta permeabilità

In questo caso l'ipertensione potrebbe essere reattiva e protettiva

Disfunzione della barriera ematoencefalica
Passaggio fluidi nell'interstizio
Edema cerebrale

Pathogenesis of PRES



“Fisiopatologia “della nostra paziente

