

17.settembre

Ci sono più cose in cielo e in terra, Orazio; di quante ne sogni la tua filosofia

*Se mai mi hai tenuto nel tuo cuore,
assentati dalla felicità per un po',
e in questo mondo duro tira il tuo respiro
nel dolore per raccontare la mia storia*
Amleto
E' quanto chiede Amleto a Orazio

Un giornale italiano ha trovato immagini duplicate in otto articoli sul cancro scritti in collaborazione con il ministro della sanità **Orazio Schillaci**.



Schillaci, un medico con un dottorato di ricerca in Medicina nucleare, ha pubblicato gli articoli tra il 2018 e il 2022 mentre lavorava presso la facoltà di Medicina dell'Università di Roma Tor Vergata.

Le duplicazioni, denunciate dal **Il Manifesto**, includono casi in cui la stessa immagine viene presentata come mostrando cellule di tessuti diversi o tumori e immagini che presumibilmente rappresentano cellule di pazienti diversi ma in realtà sono la stessa immagine con un cambio di scala.

La rivista Science ha confermato le prove con esperti di integrità dell'immagine.

Schillaci non ha risposto a una richiesta di commento. Ma stamattina, durante un evento pubblico, ha scrollato di dosso le notizie. "Non sono preoccupato. Non ho manipolato nulla", ha detto. "Le immagini non provengono dal mio laboratorio, ma da altri colleghi che non hanno fatto nulla di male".



Elisabeth Margaretha Harbers-Bik microbiologa olandese e consulente per l'integrità scientifica nota per il suo lavoro che rileva la manipolazione fotografica nelle pubblicazioni scientifiche. Ad

oggi ha identificato oltre 4.000 potenziali casi di condotta di ricerca impropria, inclusi 400 articoli di ricerca pubblicati da autori in Cina da un'azienda cartiera di ricerca .

Bik ha ricevuto il Premio John Maddox 2021 per "il lavoro eccezionale che espone minacce diffuse all'integrità della ricerca negli articoli scientifici".

Ha affermato che non ci sono dubbi sulle duplicazioni, anche se non è chiaro se fossero intenzionali. *"Potrebbe essere trascuratezza nel tenere traccia di ogni immagine, o intenzionalità, perché le immagini si adattano sempre alla narrazione [dell'articolo]"... in ogni caso, questo mette in dubbio l'accuratezza di altri risultati sperimentali di questo laboratorio."*

Schillaci è entrato a far parte di Tor Vergata nel 2001, diventando **preside della facoltà di medicina** nel 2013 e **rettore dell'università** nel 2019. È un autore prolifico, con più di **400 articoli registrati in Scopus**, un database di letteratura scientifica. (Sic !)

Negli anni in cui furono pubblicati gli articoli con duplicazioni, ne produsse uno ogni 12 giorni; ha continuato a pubblicare da quando è diventato **ministro della sanità per il governo italiano** di (estrema) destra nel 2022.

Questi tassi di pubblicazione prolifici hanno attirato l'attenzione di *Il Manifesto* , un quotidiano di sinistra, che ha deciso di verificare la qualità del lavoro del ministro. Nella sua indagine, l'articolo ha utilizzato un software chiamato **ImageTwin** per rilevare qualsiasi prova di duplicazione di immagini all'interno di un campione di articoli di cui Schillaci è coautore.

Nell'analisi esaminata da *Science* , otto documenti sono risultati "problematici".

Questi includono un articolo del 2021 pubblicato *sul Journal of Clinical Medicine* , che ha esplorato il potenziale di una tecnica radiografica per monitorare la distribuzione dei farmaci contro il cancro alla prostata. Un'immagine che si dice mostri cellule di cancro alla prostata nei topi è identica a un'immagine in uno studio del 2019 – anch'esso coautore di Schillaci – che pretende di mostrare cellule di cancro al seno.

Un altro articolo, pubblicato nel 2019 *sull'International Journal of Molecular Sciences* , ha esaminato lo sviluppo nel cancro al seno di cellule che producono depositi di calcio, come le cellule ossee. Un'immagine di queste cellule del tessuto mammario in quell'articolo è identica a una delle cellule ossee reali in un altro articolo, pubblicato nel 2018 da uno dei coautori di Schillaci, sull'effetto della microgravità sulle ossa.

In alcuni casi, le immagini vengono duplicate all'interno di un unico documento. Ad esempio, in un articolo del 2018, pubblicato su *Contrast Media & Molecular Imaging* , un'immagine di cellule tumorali della prostata viene etichettata come proveniente da un paziente con metastasi ossee, quindi viene visualizzata nuovamente su una scala diversa ed etichettata come proveniente da un paziente non metastatico. .



Jennifer Byrne, professoressa di oncologia molecolare all'Università di Sydney, ritenuta da Nature una delle prime dieci oncologhe del pianeta ha confermato che *le duplicazioni non sono il risultato di procedure sperimentali legittime*.



Le duplicazioni potrebbero essere “involontarie”, afferma **Mike Rossner**, presidente della società di consulenza **Image Data Integrity**. *“È possibile che l'autore abbia semplicemente preso il file sbagliato durante la preparazione del pannello con le figure”, afferma. Ma anche se si tratta di errori semplici, afferma Byrne, “Quando un gruppo sembra commettere tali errori ripetutamente, ciò potrebbe indicare che i loro processi di gestione dei dati potrebbero essere difettosi”.*

Dato che sono coinvolti così tanti documenti, l'università dovrebbe indagare, *dice Bik*. *“È assolutamente necessario un panel indipendente”*



E' d'accordo anche **Daniele Fanelli**, esperto di integrità della ricerca presso la London School of Economics and Political Science.

Daniele Fanelli è senior research scientist presso la *Stanford University* e membro della *Commissione per l'etica e la bioetica del Cnr*. Lavora al *Meta-research innovation center di Stanford (Metrics)*, dove indaga con metodi quantitativi la natura della scienza e suoi possibili problemi, in particolare frodi e distorsioni. Collabora attivamente con le università di *Firenze e di Copenhagen, Edimburgo, Leuven, London School of Economics e Montréal*

“Ciò che dovrebbe accadere in qualsiasi istituzione scientifica rispettabile è che un comitato indipendente senza conflitti di interessi [dovrebbe] indagare e quindi emettere correzioni o sanzioni, se necessario”.

Tor Vergata ad oggi non ha risposto ad una richiesta di commento.

Non è chiaro chi abbia aggiunto le immagini duplicate. Schillaci è indicato come autore corrispondente in quattro degli articoli in esame, ma in tutte e otto le pubblicazioni compaiono anche altri tre ricercatori di Tor Vergata. E secondo quanto dichiarato nelle carte, il contributo di Schillaci varia dall'ideazione dell'opera, al correggerla e rivederla, alla ricerca e alla scrittura.

Tuttavia, le duplicazioni sollevano la questione se essere un rettore – o un ministro – sia compatibile con un'attività sperimentale altamente produttiva. È la questione con cui si confronta la comunità scientifica da quando



il rettore dell' *Università di Stanford* **Marc Tessier-lavigne** ha annunciato le sue dimissioni a luglio in seguito a un'indagine sulle pratiche del suo laboratorio. *"Non puoi fare due lavori e farli bene entrambi"* il commento di **Elisabeth Margaretha Harbers-Bik**

Il caso della domenica

Una corsa verso il traguardo

Una donna di 58 anni si è presentata al pronto soccorso con un'anamnesi di dolore toracico pleurítico a riposo da 1 settimana.

Due settimane prima della presentazione si sono manifestate *affaticamento, debolezza, congestione nasale e dispnea da sforzo* ed è stata trattata con azitromicina per una presunta infezione delle vie respiratorie superiori.

L'affaticamento, la debolezza e la congestione nasale si sono attenuati, ma la *dispnea da sforzo persisteva* e la paziente ha iniziato ad avere *palpitazioni e dolore toracico retrosternale* bruciante che diminuiva quando si sporgeva in avanti e dopo aver assunto ibuprofene.

Aveva una storia di ipotiroidismo autoimmune e neutropenia cronica isolata che le fu diagnosticata per la prima volta intorno ai 30 anni. (Secondo quanto riferito, i precedenti emocromi completi erano normali.)

A quel tempo, una biopsia del midollo osseo non ha rivelato cellule anomale e un test per gli anticorpi antinucleari (ANA) è risultato positivo (a un titolo di 1: 1280 con motivo maculato).

Diversi anni dopo si svilupparono secchezza cronica degli occhi e secchezza delle fauci. La paziente ha riferito di non aver mai fumato tabacco o utilizzato sostanze illecite e di aver bevuto vino in contesti sociali. I suoi farmaci includevano levotiroxina e colliri con ciclosporina. La sua storia familiare era notevole per l'artrite reumatoide in una sorella e un aneurisma aortico in suo padre.

La presentazione di questo paziente è altamente indicativa di pericardite, data l'antecedente infezione delle vie respiratorie superiori, la natura pleurítica e posizionale del dolore e la diminuzione del dolore dopo il trattamento con ibuprofene. Dovrebbero essere prese in considerazione anche la sindrome coronarica acuta e l'embolia polmonare, ma sono meno probabili a causa della presenza di queste altre caratteristiche. La sua storia di ipotiroidismo, sintomi di sicca e ANA ad alto titolo suggeriscono la possibilità di una causa autoimmune della sua neutropenia, come il lupus eritematoso sistemico (LES) o la sindrome di Sjögren.

Le informazioni sul paziente vengono presentate da un medico esperto (in grassetto) che risponde alle informazioni condividendo background e ragionamenti pertinenti con il lettore (corsivo normale).

Segue il commento degli autori.

Il caso è ricostruito dal lavoro:

Pryor K, Weber B, Reilly C, Sun YP, Loscalzo J.

A Race to the Finish.

N Engl J Med. 2023 Aug 3;389(5):455-462.

N Engl J Med 2023; 389:455-462

All'esame obiettivo, la paziente era apiretica e normotesa, con una frequenza cardiaca normale e una normale saturazione di ossigeno mentre respirava aria ambiente. Erano assenti la distensione venosa giugulare e l'edema delle gambe e dei piedi. L'auscultazione del cuore ha rivelato una frequenza cardiaca e un ritmo regolari senza soffi, sfregamenti o galoppi. All'auscultazione i polmoni erano puliti e non presentava un aumento del lavoro respiratorio. Non c'erano eruzioni cutanee o gonfiore articolare, dolorabilità o rigidità. L'esame neurologico era normale.

L'esame obiettivo è sostanzialmente normale con segni vitali rassicuranti. Sebbene lo sfregamento pericardico sia specifico per la pericardite, non è particolarmente sensibile per questa condizione e la sua assenza all'esame non esclude la pericardite. Lo sfregamento pericardico è tipicamente di natura posizionale e l'auscultazione deve essere eseguita con il paziente in più posizioni per migliorare la probabilità di rilevamento.

Test di laboratorio iniziali hanno rivelato un quadro metabolico di base insignificante, una conta leucocitaria di 1.070 per microlitro, una conta assoluta di neutrofili di 240 per microlitro (intervallo normale, da 1.920 a 7.600), una conta assoluta di linfociti di 320 per microlitro (intervallo normale, 720). a 4100), un livello di emoglobina di 10,3 g per decilitro, un volume corpuscolare medio di 81,8 fl e una conta piastrinica di 219.000 per microlitro.

L'analisi delle urine era insignificante. Il livello di troponina T ad alta sensibilità era inizialmente di 24 ng per litro (intervallo normale, da 0 a 9) e ha raggiunto il picco a 44 ng per litro durante i test ripetuti. Il D-dimero era di 3450 ng per millilitro (valore normale, <500), la velocità di sedimentazione eritrocitaria di 60 mm all'ora (intervallo normale, da 0 a 30) e il livello di proteina C-reattiva ad alta sensibilità di 53 mg per litro (intervallo normale, da 0 a 3). Il livello del peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale era normale. I test di reazione a catena della polimerasi per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2, l'adenovirus, il metapneumovirus umano, il rinovirus, il virus dell'influenza e il virus della parainfluenza sono risultati negativi. Il test sugli anticorpi del virus dell'immunodeficienza umana è risultato negativo.

Un elettrocardiogramma (ECG) ha mostrato un sopraslivellamento del tratto ST di 1 mm e una depressione del segmento PR nelle derivazioni II, III, aVF e da V4 a V6

Un ecocardiogramma transtoracico era notevole solo per un'aorta ascendente leggermente dilatata. La funzione biventricolare era normale e non vi era evidenza di anomalie valvolari o versamento pericardico. L'angiografia tomografica computerizzata (TC) del torace, dell'addome e della pelvi ha rivelato molteplici cisti a pareti sottili in entrambi i polmoni, nonché una dilatazione aneurismatica fusiforme dell'aorta ascendente e delle arterie pelviche, senza evidenza di vasculite attiva. Non erano presenti calcificazioni nelle arterie coronarie e non era presente linfadenopatia o splenomegalia.

La combinazione dei risultati dell'ECG e del livello elevato di troponina T, del livello di D-dimero, la velocità di sedimentazione degli eritrociti e il livello di proteina C-reattiva sono più coerenti con una diagnosi di miopericardite acuta. La diagnosi differenziale della miopericardite comprende cause infettive, maligne, infiammatorie o autoimmuni. L'esito negativo del test infettivo del paziente non

esclude la possibilità di un processo mediato dal virus. Il cancro è improbabile sulla base dei risultati della TC. Una malattia autoimmune è più probabile, data la sua storia di test ANA positivo, sintomi di sicca, ipotiroidismo e leucopenia. Le cisti polmonari a pareti sottili sono indicative di polmonite interstiziale linfoide, un raro sottotipo di malattia polmonare interstiziale caratterizzata da iperplasia del tessuto linfoide associato ai bronchi che comporta infiltrazione linfocitaria e infiammazione sistemica.

Ulteriori test hanno rivelato un test ANA positivo (sempre con un titolo di 1:1280 con un pattern maculato), un livello di fattore reumatoide di 281 UI per millilitro (valore normale, <13), un livello di anticorpi anti-Ro52 superiore a 1684 CU (intervallo normale, da 0 a 20), un livello di anticorpi anti-Ro60 superiore a 1.374 CU (intervallo normale, da 0 a 20) e un livello di anticorpi anti-La superiore a 1.549 CU (intervallo normale, da 0 a 20).

Non sono stati rilevati anticorpi citoplasmatici antineutrofili, anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato (CCP), anticorpi anti-ribonucleoproteina, anticorpi anti-DNA a doppia elica, anticorpi anti-Smith e crioglobuline.

I livelli di complemento (C3 e C4) e IgG4 erano normali. Il livello di ferritina era di 183 µg per litro (intervallo normale, da 13 a 150), il livello di ferro di 30 µg per decilitro (5 µmol per litro) (intervallo normale, da 37 a 158 µg per decilitro [da 7 a 28 µmol per litro]), la capacità totale di legare il ferro 197 µg per decilitro (35 µmol per litro) (intervallo normale, da 220 a 460 µg per decilitro [da 39 a 82 µmol per litro]), la saturazione della transferrina 15% (intervallo normale, da 14 a 50) e la conta dei reticolociti 0,4% (intervallo normale, da 0,7 a 2,5). L'elettroforesi delle proteine sieriche con immunofissazione ha rivelato ipergammaglobulinemia policlonale, con un livello di IgA di 438 mg per decilitro (intervallo normale, da 70 a 400), un livello di IgG di 2897 mg per decilitro (intervallo normale, da 700 a 1600), un livello di IgM normale e nessun picco monoclonale.

I risultati dei test di funzionalità polmonare erano normali. e la conta dei reticolociti 0,4% (intervallo normale, da 0,7 a 2,5). L'elettroforesi delle proteine sieriche con immunofissazione ha rivelato ipergammaglobulinemia policlonale, con un livello di IgA di 438 mg per decilitro (intervallo normale, da 70 a 400), un livello di IgG di 2897 mg per decilitro (intervallo normale, da 700 a 1600), un livello di IgM normale e nessun picco monoclonale. I risultati dei test di funzionalità polmonare erano normali.

I sintomi della sicca del paziente in combinazione con livelli elevati di ANA, fattore reumatoide, anticorpi anti-Ro e anticorpi anti-La sono altamente coerenti con una diagnosi clinica di sindrome di Sjögren. La sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune sistemica associata a manifestazioni sia ghiandolari (sintomi sicca) che extraghiandolari. Le caratteristiche extraghiandolari possono includere citopenia, polmonite interstiziale linfoide e pericardite, come osservato in questo caso, sebbene la polmonite interstiziale linfoide e la pericardite siano rare. La sindrome di Sjögren può verificarsi in assenza di un'altra malattia reumatica (primaria) o in associazione con un'altra malattia reumatica, come il LES o l'artrite reumatoide (secondaria). In questo caso, sebbene la paziente abbia un livello elevato di ANA, nonché miopericardite e citopenia, i suoi normali livelli di complemento e i test negativi per gli anticorpi anti-DNA a doppia elica e per gli anticorpi anti-Smith depongono contro la diagnosi di LES. Un fattore reumatoide positivo è comune nella sindrome di Sjögren e, in assenza di dolore articolare e anticorpi contro il CCP, non vi è alcun indizio di un'artrite reumatoide sottostante. Oltre alla neutropenia cronica, la

paziente presenta linfopenia e anemia normocitica ipoproliferativa, come indicato dalla conta dei reticolociti inappropriatamente bassa.

La miopericardite della paziente è stata trattata con ibuprofene alla dose di 800 mg tre volte al giorno e il dolore toracico è diminuito rapidamente; la dose è stata ridotta gradualmente durante i successivi 2 mesi, senza recidiva di sintomi. La colchicina non le fu prescritta a causa della grave neutropenia. I suoi sintomi di sicca sono stati trattati con un umidificatore d'aria, colliri con ciclosporina e lacrime artificiali.

Due mesi dopo, si è presentata al pronto soccorso con una storia di sintomi neurologici progressivi da una settimana. Ha riferito di difficoltà nel deglutire sia cibi solidi che liquidi, nonché intorpidimento e formicolio che erano iniziati sul lato sinistro del corpo e si erano diffusi al lato destro. All'esame obiettivo, aveva un tono e una forza muscolare normali, ma una diminuzione della sensibilità a T2 e una diminuzione della sensazione vibratoria nella gamba e nel piede sinistro.

La sua andatura era instabile e aveva difficoltà a camminare con un'andatura in tandem. Il segno Romberg era presente. Un esame della deglutizione con bario ha rivelato lieve dismotilità esofagea. È stata eseguita la risonanza magnetica (MRI) della testa e della colonna cervicale e toracica.

I risultati clinici e radiologici sono altamente suggestivi di un disturbo dello spettro della neuromielite ottica, una malattia demielinizzante autoimmune del sistema nervoso centrale associata alla sindrome di Sjögren. La risonanza magnetica della testa e della colonna vertebrale del paziente mostra il coinvolgimento delle regioni tipiche di questo disturbo, tra cui la sostanza bianca periventricolare e sottocorticale, l'area postrema e il midollo spinale cervicale e toracico. Il coinvolgimento dell'area postrema e del midollo spinale cervicale e toracico è più comune nel disturbo dello spettro della neuromielite ottica che nella sclerosi multipla. Anche l'encefalomielite acuta disseminata è una possibile diagnosi; tuttavia, le lesioni associate a questo disturbo sono tipicamente più grandi di quelle osservate in questo paziente e sono scarsamente delimitate, e il coinvolgimento periventricolare è raro. La dismotilità esofagea non è specifica e può verificarsi con tutti questi disturbi demielinizzanti. Dovrebbero essere eseguiti test per gli anticorpi contro l'acquaporina-4 (AQP4), un marcatore altamente sensibile e specifico per il disturbo dello spettro della neuromielite ottica.

Il livello sierico di IgG AQP4 era marcatamente elevato (>1:100.000), il che ha confermato la diagnosi di disturbo dello spettro della neuromielite ottica. Il paziente ha ricevuto un trattamento con metilprednisolone alla dose di 1.000 mg per 5 giorni e due infusioni di rituximab alla dose di 1.000 mg. I suoi deficit neurologici si sono rapidamente ridotti ed è stata dimessa a casa con una prescrizione di prednisone alla dose di 60 mg per 3 settimane, seguita da una lenta riduzione.

Tuttavia, 5 mesi dopo, circa 1 mese dopo aver completato la riduzione graduale del prednisone, ha iniziato ad avere una nuova diplopia orizzontale binoculare e un'andatura instabile. La ripetizione della risonanza magnetica della testa ha rivelato un'ampia lesione diencefalica con potenziamento sul lato destro e regioni più piccole di potenziamento del tronco encefalico, risultati coerenti con una recidiva.

È stata trattata con glucocorticoidi a dose pulsata, plasmaferesi ed eculizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato mirato a C5. Ha avuto un sostanziale miglioramento neurologico, anche se ha continuato ad avere debolezza residua e parestesie. Dopo la dimissione, è stato notato che aveva una conta di globuli bianchi pari a 2220 per microlitro con nuova monocitosi; la conta assoluta dei monociti era 880 per microlitro (intervallo normale, da 200 a 870) e la conta relativa dei monociti era 39,5% (intervallo normale, da 5,4 a 14,2). La conta dei linfociti era normale (450 per microlitro) e la neutropenia persisteva (conta dei neutrofili, 790 per microlitro).

Non sono state viste esplosioni. È stata indirizzata a uno specialista in leucemia per un'ulteriore valutazione. È stato notato che aveva una conta di globuli bianchi pari a 2220 per microlitro con nuova monocitosi; la conta assoluta dei monociti era 880 per microlitro (intervallo normale, da 200 a 870) e la conta relativa dei monociti era 39,5% (intervallo normale, da 5,4 a 14,2). La conta dei linfociti era normale (450 per microlitro) e la neutropenia persisteva (conta dei neutrofili, 790 per microlitro). Non sono state viste esplosioni. È stata indirizzata a uno specialista in leucemia per un'ulteriore valutazione.

La sua nuova monocitosi (nel contesto delle citopenie) può indicare un cancro ematologico sottostante, come la sindrome mielodisplastica o la leucemia mielomonocitica cronica (CMML). Dovrebbe essere eseguita una biopsia del midollo osseo con un pannello di sequenziamento del DNA del gene della leucemia.

L'esame di un campione di biopsia e di aspirato di midollo osseo ha rivelato un midollo osseo ipercellulare con abbondanti cellule monocitiche in vari stadi di maturazione, senza un aumento della quantità di mieloblasti o evidenza evidente di displasia morfologica. Erano presenti aggregati di cellule T policlonali e cellule dendritiche plasmocitoidi mature. L'analisi citogenetica del midollo osseo e un test di fusione basato su RNA non hanno identificato alcuna anomalia cromosomica o fusioni di geni patogeni; tuttavia, il pannello di sequenziamento di nuova generazione ha rilevato una mutazione patogena NRAS (p.G12D) con una frazione allelica variante del 43,7%. Il sequenziamento del DNA di un campione di sangue ottenuto al momento della sua presentazione iniziale con pericardite ha rilevato la NRASmutazione con una frazione allelica variante del 22,3%.

La monocitosi periferica del paziente, i risultati di ipercellularità del midollo osseo e abbondanti monociti in maturazione suggeriscono una diagnosi di CMML. Tuttavia, il riscontro di una mutazione isolata del gene NRAS e l'anamnesi clinica del paziente suggeriscono una diagnosi alternativa. Sebbene le mutazioni somatiche di NRAS possano essere associate alla CMML, in genere si verificano in combinazione con altre mutazioni genetiche somatiche o alterazioni cromosomiche, entrambe assenti in questo caso. Inoltre, lo spettro delle manifestazioni autoimmuni mediate da anticorpi del paziente e la frazione allelica ad alta variante del NRASLa mutazione indica che la mutazione è probabilmente presente sia nelle cellule mieloidi che in quelle linfoidi, un risultato che non è caratteristico di un cancro mieloide come la CMML. La combinazione di autoimmunità (neutropenia, sindrome di Sjögren e disturbo dello spettro della neuromielite ottica) dovuta al coinvolgimento dei linfociti e i risultati del midollo osseo (un'abbondanza di cellule precursori monocitiche e cellule dendritiche plasmocitoidi mature) dovuti al coinvolgimento della linea mieloide supportano la diagnosi di RAS associata malattia leucoproliferativa autoimmune.

Commento

Questo paziente, che aveva una storia di ipotiroidismo autoimmune, neutropenia cronica e sintomi di sicca, presentava miopericardite e aveva test anticorpali coerenti con la sindrome di Sjögren. Successivamente iniziò ad avere deficit neurologici coerenti con il disturbo dello spettro della neuromielite ottica. La diagnosi di disturbo leucoproliferativo autoimmune associato al RAS è stata fatta solo dopo lo sviluppo della monocitosi e una biopsia del midollo osseo con test di sequenziamento di nuova generazione ha rivelato una mutazione somatica del NRAS, risultati che collegavano la sua attuale presentazione con la sua storia di diversi disturbi autoimmuni.

La sindrome di Sjögren è una malattia autoimmune cronica associata a infiltrazione linfocitaria delle ghiandole lacrimali, salivari e di altre ghiandole esocrine. I pazienti spesso presentano sintomi di sicca, ma manifestazioni extraghiandolari si verificano in circa il 20% dei pazienti (sebbene siano state riportate frequenze più elevate in alcune serie di casi), inclusa leucopenia (nel 14-42% dei pazienti) e, più raramente, polmonite interstiziale linfoide e pericardite, come in questo caso.

La sindrome di Sjögren è anche associata ad un aumentato rischio di cancro linfoide. Sebbene non esistano criteri diagnostici formali per la diagnosi, i criteri di classificazione dell'American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism tengono conto dell'evidenza oggettiva dei sintomi della sicca (il punteggio della colorazione oculare, i risultati del test di Schirmer per valutare la secchezza oculare e il flusso salivare), la presenza di anticorpi anti-Ro e i risultati della biopsia delle ghiandole salivari, nonché l'esclusione di altre condizioni per spiegare questi risultati.

La diagnosi di disturbo dello spettro della neuromielite ottica, una malattia demielinizzante infiammatoria autoimmune del sistema nervoso centrale, è stata fatta dopo che il paziente ha iniziato ad avere difficoltà a deglutire e anomalie sensoriali. I pazienti affetti da questa malattia possono presentare alterazioni della vista (neurite ottica), alterazioni sensoriali o debolezza degli arti (mielite trasversa), nausea e vomito (coinvolgimento dell'area postrema) o, meno comunemente, sintomi associati a lesioni dell'ipotalamo, del tronco encefalico, o cervello. Oltre alla risonanza magnetica, l'iter diagnostico comprende l'esame del siero per le IgG AQP4, che sono tipicamente presenti. Una minoranza di pazienti può anche avere anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitica della mielina e, raramente, i pazienti potrebbero non avere anticorpi rilevabili.

Sulla base dei dati osservazionali e dell'esperienza clinica, il metilprednisolone per via endovenosa ad alte dosi seguito da metilprednisolone orale in dose decrescente è il trattamento standard di prima linea; l'azatioprina e il micofenolato mofetile sono stati utilizzati come agenti risparmiatori di glucocorticoidi per il trattamento empirico e la plasmaferesi è spesso utilizzata come terapia aggiuntiva o di salvataggio. Una meta-analisi di studi osservazionali ha mostrato una minore frequenza di recidive e una minore incidenza di disabilità neurologica tra i pazienti trattati con rituximab rispetto a quelli non trattati con rituximab.

Nello studio randomizzato PREVENT (Prevention of Relapses in Neuromyelitis Optica), il trattamento con eculizumab ha determinato un'incidenza di recidive nettamente inferiore rispetto al placebo (3% contro 43%); questi risultati hanno portato all'approvazione di eculizumab da parte della Food and Drug Administration (FDA) nel 2019.⁴ Anche inebilizumab

(bersaglio CD19) e satralizumab (bersaglio interleuchina-6) si sono dimostrati efficaci in studi clinici randomizzati e sono approvati anche dalla FDA per questa indicazione.

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica è stato associato a diversi altri disturbi autoimmuni, tra cui la sindrome di Sjögren e la malattia autoimmune della tiroide (entrambe presenti in questo caso), il LES, la miastenia grave, la malattia epatica autoimmune e la colite ulcerosa. Le biopsie labiali hanno dimostrato che l'AQP4 è espresso a bassi livelli nelle ghiandole salivari, il che suggerisce che le IgG+ AQP4 possono mediare direttamente i sintomi della sicca in pazienti con concomitante sindrome di Sjögren e disturbo dello spettro della neuromielite ottica.

I risultati del midollo osseo del paziente, in particolare una mutazione somatica NRAS, hanno portato a una diagnosi unificante di disturbo leucoproliferativo autoimmune associato a RAS. I dati sulla prevalenza di questo disturbo sono limitati, ma sembra essere raro. In una serie di casi di 27 pazienti, tutti tranne 1 hanno presentato il disturbo durante l'infanzia.

Le condizioni associate segnalate includono pericardite, sindrome di Sjögren e disturbo dello spettro della neuromielite ottica (tutti presenti in questo caso), nonché glomerulonefrite, splenomegalia e coinvolgimento cutaneo. Le manifestazioni di laboratorio associate includono mutazioni somatiche in NRAS o KRAS, monocitosi periferica, ipergammaglobulinemia policlonale e numerosi autoanticorpi (p. es., ANA, anticorpi rilevati con un test antiglobulina diretto e fattore reumatoide).

Il decorso clinico è tipicamente indolente, ma il trattamento viene spesso somministrato per sopprimere le manifestazioni autoimmuni, come nel caso qui presentato.

La diagnosi del disturbo leucoproliferativo autoimmune associato al RAS è difficile perché esiste una sovrapposizione clinica, patologica e molecolare con i tumori mieloidi, come la leucemia mielomonocitica giovanile e la CMML.

Nei pazienti con malattia leucoproliferativa autoimmune associata a RAS, si ritiene che la mutazione somatica NRAS o KRAS si verifichi in una cellula staminale ematopoietica che contribuisce alla maturazione delle linee mieloidi e linfoidi. Al contrario, le mutazioni somatiche di RAS nei pazienti con CMML sono tipicamente eventi tardivi, limitati alla linea mieloide e associati ad un aumentato rischio di trasformazione in leucemia mieloide acuta.

Leucemia mielomonocitica giovanile (nei bambini) e CMML (negli adulti) sono state segnalate in casi isolati di disturbo leucoproliferativo autoimmune associato a RAS, il che suggerisce che questi disturbi clonali probabilmente esistono lungo un continuum biologico. Pertanto, si raccomanda la sorveglianza ematologica per monitorare la progressione verso un cancro mieloide conclamato.

Le cellule B che hanno subito con successo la ricombinazione delle catene pesanti e leggere subiscono un rigoroso processo di selezione nel midollo osseo prima di entrare nella circolazione e nei tessuti. Un passo fondamentale in questo processo è l'instaurazione di una tolleranza centrale, in base alla quale alle cellule B immature che sono fortemente reattive agli antigeni self viene impedito di completare la differenziazione. NRAS è una guanosina trifosfatasi coinvolta in molteplici processi cellulari, inclusa la promozione della tolleranza centrale durante la maturazione delle cellule B. La mutazione costitutivamente attivante di NRAS p.G12D porta a una ridotta tolleranza centrale e alla maturazione di cloni di cellule B autoreattive che producono autoanticorpi diversi autoanticorpi si sono sviluppati in questo paziente nel corso di

almeno due decenni. Il sequenziamento clinico di nuova generazione non era disponibile quando il paziente aveva avuto neutropenia per la prima volta; tuttavia, data la natura indolente della malattia leucoproliferativa autoimmune associata a RAS, è possibile che la mutazione NRAS del paziente fosse già presente in quel momento.

Questo caso evidenzia il crescente riconoscimento dei meccanismi biologici che collegano le mutazioni somatiche nelle cellule staminali ematopoietiche, la disregolazione immunitaria e lo sviluppo di disturbi autoimmuni clinici

La diagnosi del disturbo leucoproliferativo autoimmune associato al RAS fornisce un quadro unificante che tiene conto dello spettro di disturbi autoimmuni e del disturbo mieloide clonale del paziente.