

LA MALATTIA LEVENTINESE: UNA DEGENERAZIONE MACULARE NON LEGATA ALL'ETÀ

Elisabetta L.T. De Felice, Gabriela Grimaldi, Moreno Menghini

Ricevuto: 26.09.2025,
revisionato: 27.10.2025,
accettato: 27.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/26thtf88

Introduzione

La valle Leventina, che prende il nome dalle Alpi Lepontine che la circondano, è ben conosciuta per l'importanza strategica che ha da secoli come via di comunicazione per l'attraversamento delle Alpi. Per gli oftalmologi però il nome di questa valle ticinese è noto in tutto il mondo perché tra i suoi abitanti è stata scoperta una rara malattia genetica retinica, che prende il nome appunto di "Malattia Leventinese" (ML) e con questa esatta denominazione (non tradotta in inglese) viene citata nei testi e nei congressi scientifici [1].

Si tratta di una distrofia retinica ereditaria caratterizzata da una mutazione autosomica dominante nel gene EFEMP1 [2]. In realtà la prima descrizione di questa malattia risale a Doyme, che nel 1899 la scoprì in quattro sorelle in Inghilterra, e che chiamò "a nido d'ape" per l'aspetto delle lesioni biancastre visibili sulla retina (Doyme Honeycomb Retinal Dystrophy - DHRD) [3]. Successivamente, nel 1925, Vogt descrisse una simile patologia in Valle Leventina, da

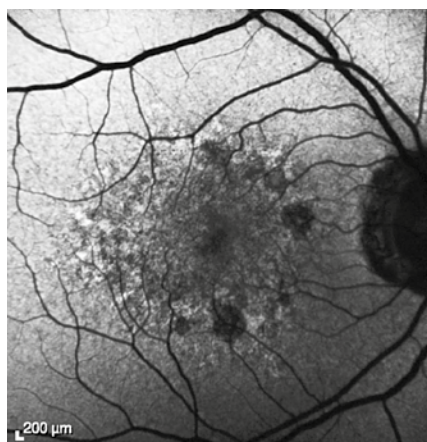


Figura 1: Malattia Leventinese, imaging della macula: a destra foto a colori, a sinistra autofluorescenza. La malattia leventinese si presenta con drusen precoci peripapillari e radiali e atrofia geografica nella 5a e 6a decade di vita; Arg345Trp è la variante genetica trovata in tutti gli individui affetti.

cui il nome. Va ricordato il contributo pionieristico dell'oftalmologo Sergio Forni, originario proprio della regione, che ebbe un ruolo fondamentale nella caratterizzazione clinica e nella diffusione del concetto stesso di "malattia leventinese" (detta anche, in passato, retinitis airolensis). Già nel 1962 [4] si sospettava che la ML e la DHRD dovessero avere origini simili, ma soltanto nel 1999 gli studi genetici poterono confermare che si trattava della stessa malattia, anche se con lievi differenze fenotipiche [5]. Nella ML, Forni descrisse lesioni nodulari nella macula e nell'area peripapillare, che presero il nome di "verrucosità di Forni", equivalenti alle drusen descritte successivamente con l'OCT. La ML presenta molti aspetti clinici simili alla degenerazione maculare legata all'età (DMLE), che è la più comune malattia degenerativa della retina. È importante quindi saper riconoscere e distinguere queste due patologie retiniche.

Degenerazione maculare legata all'età (DMLE)

La degenerazione maculare più comune è la senile, meglio definita come "legata all'età". Ne esistono due forme: essudativa e non essudativa [6]. Entrambe sono caratterizza-

te da un progressivo peggioramento della visione centrale, dato che la macula, cioè l'area della retina con la risoluzione spaziale più alta, non è più in grado di trasmettere correttamente gli stimoli luminosi al cervello. Il conseguente danno funzionale colpisce in particolare la visione da vicino (lettura, capacità di riconoscere un volto), mentre può rimanere risparmiata la visione periferica, cioè la capacità di orientarsi nello spazio. I fattori di rischio principali della DMLE sono l'età, il fumo e la familiarità; altri fattori sono le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, la dislipidemia, l'obesità. La malattia è più frequente nella razza bianca, nel sesso femminile, negli ipermetropi e negli occhi chiari [7]. La sintomatologia visiva si manifesta con visione sfocata, calo del visus, distorsioni, metamorfopsie (utile il test di Amsler: una semplice griglia a quadretti con cui si controlla la percezione di eventuali deformazioni) e scotomi.

Il primo segno oftalmoscopico della DMLE è dato dalla presenza delle drusen, depositi extracellulari di materiali di scarto del metabolismo della retina. Druse (sostantivo femminile) è un termine tecnico derivato dalla geologia che in tedesco significa nodulo o geode, ed è passato nell'uso in

inglese scientifico nella forma plurale Drusen. In termini semplici, le drusen si accumulano tra i fotorecettori e l'epitelio pigmentato retinico e causano danni a queste strutture anatomiche estremamente complesse e delicate, che rappresentano la sede del meccanismo della visione. Pertanto l'aumento di dimensioni e densità delle drusen è il fattore determinante per la progressione della malattia.

Nella forma secca, che costituisce l'85-90% dei casi di maculopatia legata all'età, inizialmente il calo del visus è lieve e si manifesta solitamente con una perdita di contrasto e necessità di più luce per leggere. La diagnosi, come abbiamo detto, si fa prima di tutto oftalmoscopicamente, ma le tecniche diagnostiche basate sull'imaging offrono possibilità di analisi molto accurate, in particolare grazie all'OCT (Tomografia ottica a radiazione coerente), lo strumento diagnostico principale per la classificazione e il follow-up, usato anche nella modalità OCT-Angiografia, a cui si aggiungono la retinografia e l'angiografia retinica, sia con fluoresceina sia con verde indocianina. Queste metodiche hanno conosciuto un impressionante sviluppo grazie al progresso tecnologico e ci permettono di studiare con incredibile precisione la retina e la coroide in modo tale da ottenerne delle sezioni quasi istologiche, di fotografare il fundus utilizzando diverse lunghezze d'onda per classificare le lesioni e di valutare il microcircolo.

Si possono poi sviluppare fenomeni neovascolari essudativi ed emorragici e distacco dell'epitelio pigmentato: la cosiddetta "forma umida". La presenza di liquido sovverte profondamente la struttura della retina e si associa spesso a un rapido peggioramento del visus.

Con l'ulteriore progressione della malattia si possono verificare fenomeni atrofici a carico dell'epitelio pigmentato e dei fotorecettori: atrofia

geografica (aspetto oftalmoscopico a chiazze): le aree atrofiche perdono irreversibilmente la funzione visiva [8]. Il trattamento della forma secca è costituito da vitamine, antiossidanti e minerali, come dimostrato negli studi AREDS, e ha purtroppo solo l'obiettivo di ridurre la progressione della malattia [9]. Per contrastare l'aumento dell'atrofia geografica è stato recentemente approvato negli Stati Uniti un farmaco – (pegcetacoplan, nome commerciale Syfovre), che si affianca ad Avacincaptad pegol (nome commerciale Izervay) [10, 11].

Per la forma umida invece si utilizzano principalmente farmaci anti-VEGF (anti-fattore di crescita endoteliale vascolare) che portano a ottimi risultati nel controllo della proliferazione neovascolare, favoriscono il riassorbimento del liquido intraretinico e hanno lo scopo di conservare la funzione visiva. Si somministrano sotto forma

di iniezioni intravitreali.

La malattia Leventinese

Esistono molte altre malattie degenerative della retina, note come distrofie retiniche, più rare della degenerazione legata all'età, tra le quali le forme ereditarie. Una di queste è la Malattia Leventinese, l'unica che per la sua evoluzione e l'aspetto delle lesioni retiniche è sorprendentemente analoga alla DMLE [12].

I pazienti affetti da questa distrofia retinica possono presentare i primi disturbi verso i 30-40 anni: si possono manifestare in modo insidioso e progressivo visione sfocata, fotopsie e metamorfopsie, scotomi e discromatopsia, calo della sensibilità al contrasto e disturbi nella visione notturna. La sintomatologia iniziale quindi è del tutto sovrapponibile a quella della DMLE.

Con la progressione dell'età insor-

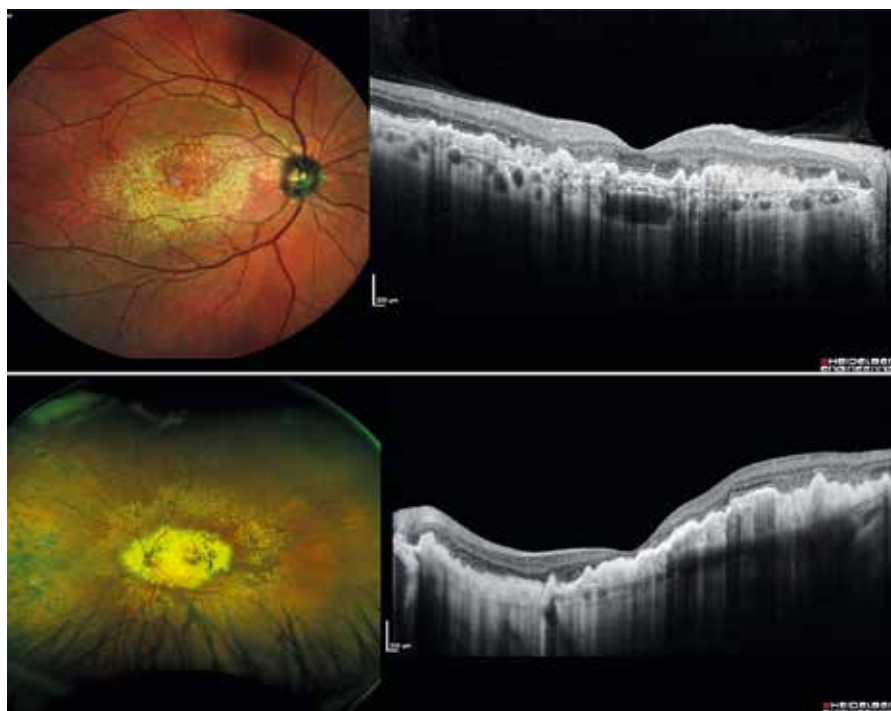


Figura 2: Malattia Leventinese. In alto: foto multicolor del fundus e OCT della macula (tomografia ottica a radiazione coerente): sono presenti drusen in regione maculare. In basso: retinografia pseudocolor del fundus ultra-widefield e OCT: è visibile un'ampia area atrofica al polo posteriore e attorno alla papilla ottica.

gono danni ai fotorecettori: prima i bastoncelli, poi nelle fasi avanzate, di solito dopo i 70 anni, i coni, con conseguente grave perdita della visione centrale.

Come per la degenerazione maculare legata all'età, l'evoluzione della malattia può essere molto più avanzata in certi pazienti rispetto ad altri, e anche tra i due occhi dello stesso paziente la gravità può essere diversa. Solitamente è presente un familiare affetto, e questo è l'unico fattore di rischio: in caso di anamnesi familiare positiva perciò è fondamentale sottoporre il paziente ad una visita oftalmologica con il sospetto diagnostico di ML.

Anche nella Malattia Leventinese le prime lesioni oftalmoscopiche che si rilevano sono le drusen, che formano progressivamente l'aspetto tipico a nido d'ape e diventano confluenti. Gli studi clinici hanno dimostrato che l'accumulo delle drusen si correla in modo significativo con la perdita della sensibilità della retina e rappresenta un valido indicatore della progressione della malattia [13, 14]. Perciò anche in questa patologia la diagnostica strumentale si avvale delle stesse tecniche di imaging usate nella DMLE, che permettono di evidenziare le alterazioni degenerative della retina e, nelle forme avanzate, la neovascolarizzazione con essudazione, l'atrofia dell'epitelio pigmentato e le lesioni atrofico-cicatriziali, esattamente ricalcando il modello patogenetico della DMLE. Però in questo caso la malattia è ereditaria e la diagnosi clinica perciò deve essere confermata dal test genetico [15].

Non esiste una terapia genica per questa malattia, per cui i pazienti sono seguiti in modo conservativo; se compaiono neovascolarizzazioni si utilizzano iniezioni intravitreali di anti-VEGF per riassorbire il liquido e migliorare il visus [16]. Le indagini eseguite in passato erano prevalentemente descrittive e basate sull'oftal-

moscopia, e solo in casi eccezionali è stato possibile assicurare la diagnosi con l'esame istopatologico post-mortem [4]. Oggi invece si può estendere alla Malattia Leventinese la vasta esperienza diagnostica e clinica ottenuta nella cura della DMLE. Perciò i pazienti affetti da Malattia Leventinese, pur trattandosi di una malattia rara, grazie alla sua somiglianza con la ben più diffusa e socialmente rilevante DMLE possono beneficiare di tutte le metodologie disponibili, sia diagnostiche sia, in parte, terapeutiche e riabilitative.

Quando un paziente presenta un'anamnesi familiare positiva per ML è importante riferire il paziente all'oftalmologo per ulteriori indagini. Infine ricordiamo che presso l'Ospedale Regionale di Lugano è attivo un ambulatorio di oftalmologia genetica dedicato alla cura e alla ricerca su questa malattia: recentemente è stato pubblicato un lavoro scientifico sull'argomento [2].

Malattia Leventinese: A Non-Age-Related Macular Degeneration.

Abstract

Malattia Leventinese, also known as Doyme honeycomb retinal dystrophy, was first described in patients living in the Leventine Valley in Canton Ticino of southern Switzerland in 1925. It is an hereditary retinal dystrophy characterized by an autosomal dominant mutation in the EFEMP1 gene. This pathology was initially described by Doyme in 1899 in England. Later, in 1925, Vogt described a similar phenotypic picture in the Leventine Valley. A particular contribute to the investigation of Malattia Leventinese was due to a Swiss ophthalmologist, Forni, who described the ophthalmoscopic features adding histological images.

The suspect that the two separately described clinical entities correspond-

ed to the same disease arose as early as 1962, but the confirm went only in 1999 as a result of genetic studies. This rare disease shows many aspects very similar to the more frequent age-related macular degeneration.

The similarities include the history and symptoms, as both condition may have an insidious onset of mild visual disturbances, with an age-related increasing loss of visual acuity. Drusen are typical found in early stages, but later neovascularization and subsequent scarring may form, and in advanced stages geographic atrophy may occur, and severe central vision loss may result.

Imaging, in particular optical coherence tomography, is the main diagnostic method for diagnosis and follow-up of both diseases.

For Malattia Leventinese the only risk factor is genetic. Therefore any patient suspected of having in his ancestry a case of hereditary dystrophy of the retina should be referred to an ophthalmologist for examination.

Keywords:

age-related macular degeneration, malattia leventinese, OCT.

Bibliografia

1. Vaklavik Veronika, Malattia Leventinese, in G. Cheung (ed). Hereditary chorioretinal disorders. Retinal atlas, Springer Nature Singapore Pte Ltd 2020
2. Ehrenzeller C, Cancian G, Paris A, Grimaldi G, Pfau M, Menghini M. Drusen volume as clinical outcome measure in subjects with Malattia Leventinese. Retina 2025;45(6):1192-1199.
3. Doyme RW. Peculiar condition of choroiditis occurring in several members of the same family. Trans Ophthalmol Soc UK 1899;19:71.
4. Forni S, Babel J. Étude clinique et histologique de la maladie leventinese. Clinical and histological study of malattia leventinese. Ophthalmologica. 1962;143(5):313-322.
5. Stone EM, Lotery AJ, Munier FL, Héon E, Piguet B, Guymer RH, Vandenberg K, Cousin P, Nishimura D, Swiderski RE, Silvestri G, Mackey DA, Hageman GS, Bird AC, Sheffield VC, Schorderet DF. A single EFEMP1

- mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nat Genet.* 1999;22(2):199-202.
6. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2008;372(9652):1835-1845.
 7. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005;112(4):533-539.
 8. Boyer DS, Schmidt-Erfurth U, van Lookeren Campagne M, Henry EC, Brittain C. The pathophysiology of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration and the complement pathway as a therapeutic target. *Retina* 2017;37(5):819-835.
 9. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, Weber C, Smith DC, Christen W; AREDS2 Research Group. Long-term outcomes of adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS supplements on Age-Related Macular Degeneration progression: AREDS2 Report 28. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(7):692-698.
 10. Heier JS, Lad EM, Holz FG, Rosenfeld PJ, Guymer RH, Boyer D, Grossi F, Bauman CR, Korobelnik JF, Slakter JS, Waheed NK, Metlapally R, Pearce I, Steinle N, Francone AA, Hu A, Lally DR, Deschatelets P, Francois C, Bliss C, Staurengi G, Monés J, Singh RP, Ribeiro R, Wykoff CC; OAKS and DERBY study investigators. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2023;402(10411):1434-1448.
 11. Khanani AM, Patel SS, Staurengi G, Tadayoni R, Danzig CJ, Eichenbaum DA, Hsu J, Wykoff CC, Heier JS, Lally DR, Monés J, Nielsen JS, Sheth VS, Kaiser PK, Clark J, Zhu L, Patel H, Tang J, Desai D, Jaffe GJ; GATHER2 trial investigators. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10411):1449-1458.
 12. Hulleman JD. Malattia leventinese/doyme honeycomb retinal dystrophy: similarities to age-related macular degeneration and potential therapies. *Adv Exp Med Biol* 2016;854:153-158.
 13. Michaelides M, Jenkins SA, Brantley MA Jr, Andrews RM, Waseem N, Luong V, Gregory-Evans K, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Webster AR. Maculopathy due to the R345W substitution in fibulin-3: distinct clinical features, disease variability, and extent of retinal dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7):3085-3097.
 14. Zech JC, Zaouche S, Mourier F, Placuch H, Grange JD, Trepsat C. Macular dystrophy of malattia leventinese. A 25 year follow up. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(10):1195-1196.
 15. Querques G, Guigui B, Leveziel N, Querques L, Bandello F, Souied EH. Multimodal morphological and functional characterization of Malattia Leventinese. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(3):705-714.
 16. Sohn EH, Patel PJ, MacLaren RE, Adatia FA, Pal B, Webster AR, Tufail A. Responsiveness of choroidal neovascular membranes in patients with R345W mutation in fibulin 3 (Doyme honeycomb retinal dystrophy) to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1626-1628.

Affiliazioni

Dr.ssa med. Elisabetta L.T. De Felice,
Dr.ssa med. Gabriela Grimaldi,
PD Dr. med. Moreno Menghini
Servizio di Oftalmologia,
Istituto di Neuroscienze Cliniche
della Svizzera Italiana
Ospedale Regionale di Lugano, Italiano,
Ente Ospedaliero Cantonale,
6900 Lugano (Svizzera)
Università della Svizzera Italiana (USI),
6900 Lugano (Svizzera)

Autore corrispondente: Elisabetta L.T. De Felice,
e-mail: elisabetta.luisateresa.defelice@eoc.ch

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: concettualizzazione dello studio EDF, GG, MM preparazione del manoscritto: EDF; versione finale del manoscritto: tutti gli autori.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Registrazione dello studio: non applicabile
- Approvazione Comitato Etico: non applicabile
- Sponsorizzazione: non applicabile
- Ringraziamenti: nessuno

LIPEDEMA: UNA SFIDA CLINICA SOTTOVALUTATA NELLA MEDICINA FEMMINILE - DALLA DIAGNOSI PRECOCE ALLA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE

Rosaria Del Giorno, Daniel Schmauss

Ricevuto: 16.09.2025,
revisionato: 27.10.2025,
accettato: 27.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/4kzy9677

Riassunto

Il lipedema è una patologia cronica, progressiva e dolorosa, caratterizzata da un aumento simmetrico del tessuto adiposo sottocutaneo a carico degli arti, con tipico risparmio di mani e piedi, e una netta prevalenza nel sesso femminile. L'esordio si verifica prevalentemente in concomitanza con transizioni ormonali quali pubertà, gravidanza e menopausa, e può presentare una predisposizione ereditaria. La fisiopatologia riconosce l'interazione di fattori genetici e ormonali, associati a disfunzioni microvascolari e linfatiche, iperplasia e ipertrofia adipocitaria, e processi infiammatori cronici. Il quadro clinico comprende dolore spontaneo o evocato, ipersensibilità, facile comparsa di ecchimosi e limitazioni funzionali, con rilevante impatto psicosociale. La diagnosi è clinica e si basa su criteri positivi, associata all'esclusione di condizioni a presentazione simile quali obesità, linfedema, lipoipertrofia e malattia di Dercum. Il trattamento

è prevalentemente conservativo e include esercizio fisico regolare, terapia compressiva e terapia linfatica decongestiva. Nei casi refrattari, la liposuzione rappresenta un'opzione chirurgica con basso rischio ed eccellenti risultati. La scarsa consapevolezza della patologia e l'assenza di biomarcatori specifici determinano una sottodiagnosi significativa. Il riconoscimento precoce da parte del medico di medicina di famiglia è cruciale per l'invio tempestivo all'angiologo, figura di riferimento per l'esclusione di comorbidità vascolari e la definizione di un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare che includa nutrizionista, psicologo e fisioterapista, con l'obiettivo di prevenire la progressione e migliorare la qualità di vita. Questa revisione narrativa presenta l'attuale stato delle conoscenze in merito al lipedema, con l'obiettivo di promuovere una maggiore consapevolezza clinica e di favorire un approccio diagnostico-terapeutico più tempestivo, integrato e multidisciplinare.

Introduzione

Il lipedema è una patologia cronica, progressiva e dolorosa, caratterizzata da un accumulo sproporzionato e simmetrico di tessuto adiposo sottocutaneo, localizzato esclusivamente agli arti superiori e inferiori, con risparmio tipico di mani, piedi, capo, collo e tronco.

La malattia interessa quasi esclusivamente il sesso femminile, con esordio più frequente tra la pubertà e la terza decade di vita. Le manifestazioni cliniche tendono a intensificarsi in concomitanza con transizioni ormonali quali la gravidanza o la menopausa e possono avere una componente ereditaria [1].

Dal punto di vista morfologico, il lipedema si manifesta con un aumento bilaterale agli arti inferiori del tessuto adiposo sottocutaneo, caratterizzato da infiammazione, consistenza morbida e malleabile, e alterazioni

strutturali degli adipociti. A differenza dell'obesità, che comporta un coinvolgimento anche del tronco, l'ipertrofia adipocitaria nel lipedema risponde poco a restrizioni caloriche, esercizio fisico o chirurgia bariatrica.

Il dolore, spontaneo o evocato alla palpazione, rappresenta un segno cardinale. Quando la stessa distribuzione adiposa si presenta in assenza di dolore, si parla invece di lipoipertrofia, condizione distinta dal lipedema.

Key points

- Il lipedema è una malattia cronica e progressiva, caratterizzata da un accumulo doloroso, simmetrico e sproporzionato di tessuto adiposo sottocutaneo agli arti, con risparmio di mani, piedi e tronco
- Colpisce quasi esclusivamente le donne e l'esordio avviene tipicamente in concomitanza con cambiamenti ormonali
- È spesso confuso con obesità o linfedema, il che porta a una significativa sottodiagnosi.

Una diagnosi precoce ed una presa a carico specialistica è fondamentale per evitare la progressione e migliorare la qualità di vita

Il quadro clinico è complesso e può includere:

- dolore cronico,
- facilità alla comparsa di ecchimosi,
- ipersensibilità cutanea,
- limitazioni funzionali,
- compromissione delle attività quotidiane
- accumulo di grasso a livello degli arti inferiori refrattario a dimagrimento
- impatto psicosociale significativo, con possibili esiti in depressione, disturbi alimentari e isolamento sociale, spesso correlati a stigma corporeo (fat-shaming) e mancato riconoscimento medico.

Il lipedema può associarsi a ridotta mobilità, osteoartrite, tromboembolia venosa (TEV) e, negli stadi avanzati, a linfedema secondario correlato all'obesità.

Nonostante la sua rilevanza clinica, il lipedema rimane ampiamente sottodiagnosticato e frequentemente confuso con obesità, linfedema, lipodistrofie o altre patologie del tessuto adiposo. Una diagnosi precoce e accurata è cruciale per prevenire la progressione della malattia e avviare un trattamento appropriato; tuttavia, l'assenza di criteri diagnostici universalmente accettati e la mancanza di biomarcatori specifici rendono il riconoscimento clinico complesso.

Le stime epidemiologiche, derivate da dati indiretti, indicano una possibile prevalenza compresa tra il 6% e l'11% nelle donne della popolazione generale. Negli Stati Uniti, si ipotizza una frequenza potenziale pari a una donna su nove, traducibile in milioni di casi non diagnosticati. L'incertezza epidemiologica è aggravata da diversi fattori, tra cui la scarsa consapevolezza tra i professionisti sanitari e l'assenza di strumenti diagnostici oggettivi.

Cause e fisiopatologia del lipedema: una visione d'insieme

Come sopramenzionato il lipedema è una condizione clinica a netta prevalenza femminile, descritta per la prima volta da Allen e Hines nel 1940. Le evidenze disponibili indicano due principali meccanismi patogenetici:

- fattori genetici,
- influenza ormonale, in particolare di estrogeni e progesterone.

I rari casi maschili sono generalmente associati a disfunzioni endocrine (iperestrogenismo, ipogonadismo) o a gravi epatopatie, sebbene siano stati riportati episodi isolati senza evidenti squilibri ormonali, suggerendo una patogenesi complessa [2].

Base genetica

Studi familiari suggeriscono una possibile trasmissione autosomica dominante, pur senza coinvolgimento diretto del cromosoma X. Varianti genetiche potenzialmente associate includono: AKR1C1 (inattivazione del proge-

sterone), SNP rs1409440 (regione a monte di LHFPL6, legata alla formazione di lipomi).

Altri geni, indagati soprattutto in modelli animali, come PROX1, VEGFR3, PIT1, NSD1 e BMP2, risultano associati a anomalie linfatiche e alterazioni del tessuto adiposo. Le evidenze supportano una base multifattoriale, con interazione di vie molecolari interdipendenti.

Influenza ormonale

Il lipedema tende a esordire o peggiorare in fasi di marcata variabilità estrogenica (pubertà, gravidanza, perimenopausa). Gli estrogeni influenzano la distribuzione del tessuto adiposo e la sensibilità insulinica tramite recettori specifici (ER- α , ER- β , GPER), la cui espressione varia nelle diverse aree corporee. Alterazioni recettoriali possono spiegare la localizzazione periferica e la resistenza alla dieta o all'esercizio.

A livello centrale, gli estrogeni modulano circuiti ipotalamici che regolano appetito e metabolismo: studi murini mostrano che la delezione selettiva di ER- α nel SNC femminile induce iperfagia, riduzione del dispendio energeti-

co e incremento del grasso viscerale.

Ipotesi fisiopatologiche

Nel lipedema, l'aumento del tessuto adiposo sembra essere la conseguenza di una combinazione di alterazioni microvascolari e linfatiche, più che un processo primario indipendente.

Sul versante vascolare, si ipotizza una microangiopatia caratterizzata da fragilità capillare, aumento della permeabilità e sviluppo di una rete vascolare patologica. Queste modificazioni favorirebbero l'ipossia dei tessuti, con conseguente attivazione di fattori proangiogenici come il VEGF.

Parallelamente, si osserva un'amplificazione dei processi di formazione del grasso (adipogenesi), con elevata proliferazione di cellule staminali adipose, presenza di adipociti ingranditi, maggiore densità capillare e infiltrati infiammatori, fenomeni che possono manifestarsi anche in assenza di obesità sistemica [2].

Dal punto di vista linfatico, diversi studi di imaging – come la linfoscintigrafia e la linfangiografia RM – hanno

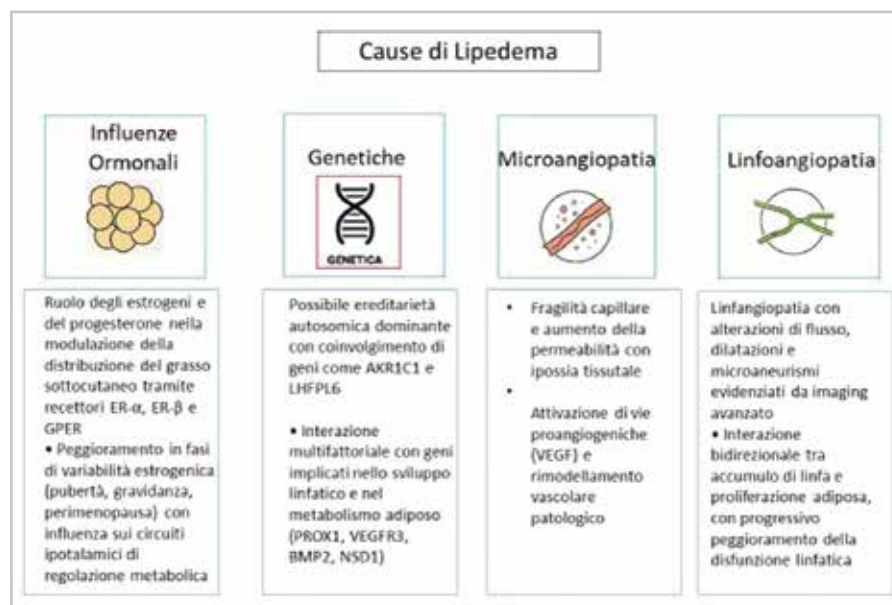


Figura 1: Schema riassuntivo delle principali cause del lipedema — ormonali, genetiche, microangiopatiche e linfoangiopatiche — e dei loro meccanismi fisiopatologici interconnessi.

evidenziato linfangiopatìa, con alterazioni del flusso, dilatazioni dei vasi e microaneurismi. È stato osservato che la linfa, quando si accumula nei tessuti, può stimolare la crescita del grasso; a sua volta, l'aumento di volume del tessuto adiposo tende a peggiorare la disfunzione linfatica, creando un circolo vizioso.

Infine, a livello cellulare, si riscontrano segni di disfunzione metabolica, con ridotta capacità dei preadipociti di differenziarsi correttamente e una risposta anomala agli stimoli che normalmente promuovono la formazione di grasso. Questi fenomeni avvengono in un ambiente caratterizzato da ipossia cronica, alterata secrezione di adipokine e infiammazione persistente, contribuendo alla progressione della malattia.

Presentazione clinica

Il segno distintivo è l'accumulo bilaterale e simmetrico di tessuto adiposo a livello di fianchi, glutei, cosce e gambe, con costante risparmio di mani e piedi. In circa il 30% dei casi sono

coinvolti anche gli arti superiori. Questa distribuzione provoca una sproporzione evidente tra tronco e arti inferiori (rapporto vita/fianchi < 1), con la tipica morfologia "a pantalone da equitazione" [3].

Il margine inferiore del grasso patologico si arresta nettamente a livello delle caviglie ("Cuff Sign"). L'aumento volumetrico può essere diffuso o localizzato (cosce, gambe, braccia prossimali o distali) (Figura 2).

Quando non è presente dolore, si parla di lipoipertrofia, termine descrittivo che non distingue istologicamente ipertrofia da iperplasia.

Sintomi

Il dolore è il sintomo cardine, localizzato al tessuto sottocutaneo degli arti colpiti e descritto come pressante, tirante o urente. È spesso evocabile alla digitopressione, resiste all'elevazione degli arti, peggiora con calore e attività fisica e tende a migliorare dopo lipoaspirazione. La distribuzione è circonferenziale e simmetrica, senza pattern metameroico.

Altri sintomi includono ipersensibilità, sensazione di pesantezza e tensione, percezione soggettiva di gonfiore (non sempre confermata da misurazioni), edema ortostatico non responsivo all'elevazione e tendenza alle ecchimosi (non validata come criterio diagnostico).

Il dolore non sembra riconducibile a un'origine neuropatica o psicosomatica, ma piuttosto a meccanismi somatici propri della malattia. La sua persistenza ha un impatto rilevante sulla qualità di vita, sul benessere psicologico e sulla partecipazione sociale, richiedendo un approccio multidisciplinare precoce che comprenda anche il supporto psicologico [4].

Complicanze e reperti obiettivi

Nelle forme avanzate, la sproporzione può generare complicanze meccaniche (es. genu valgo, disallineamenti articolari) e problemi cutanei da sfregamento ("cute su cute"), con macerazioni e irritazioni. Spesso coesistono sovrappeso o obesità, che aggravano il quadro clinico e lo stress emotivo.

All'esame obiettivo, il tessuto adiposo appare nodulare o granuloso ("granelli di sabbia" o "fagioli in un sacchetto" negli stadi avanzati), senza pitting edema, elemento che aiuta la diagnosi differenziale con il linfedema. La cute è inizialmente liscia, ma può diventare irregolare con noduli e pieghe nelle fasi più tardive.

Classificazione per tipo (distribuzione anatomica)

Una valutazione accurata del tipo e dello stadio è fondamentale per l'inquadramento clinico, la scelta terapeutica e il monitoraggio.

La distribuzione anatomica del tessuto adiposo patologico consente l'identificazione di cinque fenotipi

- **Tipo I:** coinvolgimento localizzato a glutei e fianchi;
- **Tipo II:** estensione dalla pelvi alle ginocchia, con possibile accumulo sovra- e infrapatellare;



Figura 2: principali manifestazioni cliniche del lipedema: dolore nel tessuto adiposo e nodulare, cuscinetto sotto-rotuleo, "cuff sign", segno di Stemmer negativo e possibile interessamento delle braccia (≈30%).



Figura 3: Rappresentazione schematica delle principali forme di distribuzione del lipedema, classificate in base alla localizzazione del tessuto adiposo

- **Tipo III:** coinvolgimento continuo da fianchi a caviglie, fenotipo più frequente;
- **Tipo IV:** estensione agli arti superiori (braccia), spesso associata ad altri tipi;
- **Tipo V:** coinvolgimento isolato dei polpacci, forma rara e spesso confusa con altre condizioni.

Classificazione per stadio (gravità clinica e istopatologica)

La classificazione in stadi descrive la progressione clinico-morfologica della malattia:

- **Stadio 1:** cute liscia, tessuto adiposo morbido e aumentato di volume, piccoli noduli palpabili; istologicamente: ipertrofia adipocitaria iniziale, fibrosi minima.
- **Stadio 2:** cute irregolare con aspetto a *buccia d'arancia*, noduli di maggiori dimensioni, inizio della fibrosi interstiziale.
- **Stadio 3:** masse adipose lobulate e deformanti, con solchi profondi e limitazioni funzionali; istologicamente: fibrosi marcata, macrofagi M2-like, ECM densa.
- **Stadio 4 (lipo-linfedema):** comparsa di linfedema secondario con segno di Stemmer positivo, edema cronico, fibrosi dermica e possibili complicanze cutanee (cellulite, papillomatosi).

Diagnosi differenziale

Il lipedema deve essere distinto da condizioni con presentazione parziale sovrapponibile [5]:

- **Obesità:** aumento generalizzato della massa grassa, senza distribuzione anatomica tipica e senza dolore alla palpazione. Tuttavia, il lipedema può coesistere con obesità, soprattutto negli stadi avanzati.
- **Lipoipertrofia:** distribuzione simile ma assenza di sintomatologia dolorosa;

- **Linfedema:** edema tipicamente unilaterale, coinvolgimento di mani e piedi, pitting positivo e segno di Stemmer positivo;
- **Malattia di Dercum (adiposis dolorosa):** presenza di lipomi multipli dolorosi, talora diffusi, associati più spesso a cefalea e depressione; può colpire anche uomini e donne in premenopausa.
- **Fibromialgia:** dolore muscoloscheletrico diffuso non localizzato al tessuto adiposo.
- **Malattia venosa cronica:** edema con fovea, miglioramento con elevazione degli arti, alterazioni cutanee pigmentate (dermite ocre),

cicatrici bianche (atrophie blanche), ulcere; gonfiore che coinvolge anche piedi e caviglie (segno di Stemmer negativo). Vene varicose possono coesistere nel lipedema e non hanno valore discriminante.

- Altre cause di edema cronico: edema ciclico idiopatico, scompenso cardiaco, insufficienza renale o epatica, mixedema, edema ortostatico.

Valutazione dei metodi diagnostici

La diagnosi del lipedema è clinica e si basa su criteri positivi e di esclusione, poiché non esistono esami di laboratorio o strumentali in grado di confermarla. Anamnesi (personale e familiare) ed esame obiettivo sono centrali, ma la distinzione da altre cause di aumento volumetrico degli arti può essere difficile negli stadi avanzati [6].

Alcune indagini strumentali sono utili per confermare il sospetto o escludere patologie concomitanti:

- **Ecografia duplex:** importante nell'identificare patologie vascolari associate
- **Linfoscintigrafia:** può evidenziare flusso linfatico normale o aumentato negli stadi iniziali; alterazioni non correlate alla gravità clinica.
- **ICG-linfografia / NIRF-LI:** in genere non rilevano insufficienza linfatica significativa.

	Lipedema	Lipoipertrofia	Obesità	Linfedema
Aumento del tessuto adiposo	+++	+++	+++	(+)
Sproporzione degli arti rispetto al tronco	+++	+++	(+)	+
Edema	Ø	Ø	(+)	+++
Dolore alla pressione	+++	Ø	Ø	Ø
Simmetria	+	+	+	Ø

Tabella 1 : Diagnosi differenziale delle patologie del tessuto adiposo

Gli esami di laboratorio servono solo per escludere diagnosi alternative (es. ipotiroidismo, sindrome nefrosica, scompenso cardiaco). Metodi come bioimpedenza e TDC non sono validati. Il follow-up dovrebbe includere valutazione clinica, misurazioni antropometriche e monitoraggio della mobilità, del dolore e della qualità di vita

Terapia

Il trattamento del lipedema rimane una sfida, sia per la limitata comprensione della fisiopatologia sia per l'esperienza clinica ancora ridotta. L'obiettivo non è solo migliorare i sintomi, ma anche preservare la funzionalità, prevenire la progressione della malattia e ridurre l'impatto psicologico. Poiché non esiste ancora una terapia eziologica, l'attenzione si concentra anche sul controllo dei fattori che possono peggiorare il quadro, come obesità, linfedema, insufficienza venosa e inattività fisica. La gestione delle aspettative è fondamentale: la paziente deve essere informata in modo chiaro e realista, e quando necessario va previsto un supporto psicologico [7].

Trattamento conservativo

Dal punto di vista comportamentale, è raccomandato promuovere precocemente uno stile di vita fisicamente attivo, che includa deambulazione quotidiana, esercizio fisico regolare e, quando possibile, attività in ambiente acquatico. Quest'ultima associa ai benefici dell'attività motoria un effetto drenante sul sistema linfatico, mediato dalla pressione idrostatica. In ambito nutrizionale, sebbene non esista un regime dietetico specifico per il lipedema, è indicata l'adozione di un'alimentazione a carico glicemico controllato, evitando picchi glicemici e insulinici e mantenendo una regolarità nella distribuzione dei pasti. Eventuali programmi di riduzione ponderale devono essere orientati al mantenimento della massa magra,

poiché la riduzione del tessuto adiposo lipedematoso tramite sola dieta ed esercizio risulta generalmente limitata. L'obiettivo primario rimane la prevenzione dell'aumento ponderale, in quanto fattore aggravante della sintomatologia e delle complicanze.

La terapia compressiva rappresenta un elemento cardine nella gestione della malattia, contribuendo a ridurre dolore e sensazione di pesantezza. Nei casi complicati da linfedema secondario (lipo-linfedema), il trattamento di scelta è la terapia linfatica decongestiva complessa (CDP), che integra drenaggio linfatico manuale, bendaggio multistrato, cura dermatologica ed esercizio terapeutico. In situazioni selezionate, la CDP può essere associata a compressione pneumatica intermittente, con evidenze di efficacia nella riduzione del volume degli arti.

Dal punto di vista farmacologico, sono state proposte diverse opzioni — tra cui β -agonisti adrenergici, corticosteroidi, diuretici, flavonoidi e selenio — tuttavia, le attuali evidenze scientifiche sono insufficienti a supportarne l'impiego routinario [8].

Trattamento chirurgico

Quando il trattamento conservativo non porta a un miglioramento sufficiente, si può considerare l'intervento chirurgico, principalmente con due approcci: liposuzione e, nei casi più complessi e avanzati, lipectomia.

È importante sottolineare che le tecniche usate nel lipedema differiscono da quelle estetiche tradizionali. In passato la liposuzione "a secco" comportava un alto rischio di danno linfatico ed è oggi sconsigliata. L'introduzione dell'anestesia tumescente (TLA), della super-TLA e delle cannule vibranti ha reso la procedura molto più sicura, riducendo drasticamente il rischio di complicanze linfatiche.

I dati in letteratura sono incoraggianti. Schmeller e colleghi hanno riportato una riduzione media di quasi 10 litri di grasso sottocutaneo, con

miglioramento significativo di dolore, edema, facilità ai lividi e capacità funzionale, e un tasso di complicanze gravi inferiore al 2%. Wollina et al., in una casistica di 111 pazienti (in gran parte con malattia avanzata), hanno documentato una riduzione media della circonferenza degli arti di 6 cm, un calo del dolore da 7,8 a 2,2 e un miglioramento della mobilità, con complicanze gravi nell'1,2% dei casi. I risultati sembrano migliori negli stadi iniziali, ma non esistono criteri univoci per stabilire il momento ottimale per intervenire. Nei casi avanzati possono essere necessarie più sedute per rimuovere grandi quantità di tessuto e ridurre il rischio di recidiva.

La lipectomia o escissione di depositi adiposi localizzati ("lumps") può essere indicata quando la sproporzione crea gravi limitazioni meccaniche. Tuttavia, questa procedura comporta un rischio non trascurabile di linfedema secondario.

Un ostacolo rilevante è rappresentato dalla mancanza di copertura assicurativa nella maggior parte dei sistemi sanitari, il che rende la chirurgia un'opzione economicamente gravosa per molte pazienti. [9].

Conclusioni

Il lipedema, condizione diffusa ma ancora largamente misconosciuta, richiede con urgenza un cambio di paradigma nella consapevolezza e nella gestione clinica. È fondamentale che i professionisti sanitari siano formati per riconoscerlo precocemente, così da avviare tempestivamente interventi mirati e ridurre l'impatto funzionale, psicologico e sociale della malattia.

In questo contesto, il medico di medicina generale riveste un ruolo strategico: è spesso il primo contatto della paziente con il sistema sanitario e ha la possibilità di cogliere i segni precoci della malattia. Un'attenta anamnesi, l'osservazione delle caratteristiche morfologiche e la capacità di distinguere il lipedema da altre cause di

aumento volumetrico degli arti sono essenziali per formulare il sospetto diagnostico.

Riconoscere i "red flags" e mantenere un elevato indice di sospetto permette di indirizzare tempestivamente la paziente all'angiologo o ad altri specialisti competenti, evitando ritardi diagnostici che possono compromettere la gestione e favorire la progressione della patologia.

La gestione ottimale deve essere multidisciplinare, integrando competenze di medicina vascolare, chirurgia plastica, endocrinologia e obesità/nutrizione clinica, fisioterapia e supporto psicologico.

Parallelamente, è indispensabile investire in studi specifici per chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base del lipedema e sviluppare strategie terapeutiche dedicate, basate su solide evidenze scientifiche.

Solo attraverso diagnosi precoce, coinvolgimento attivo del medico di famiglia, approccio integrato e ricerca mirata sarà possibile migliorare in modo significativo la qualità di vita delle pazienti.

Lipedema: an overlooked clinical challenge in women's health -from early diagnosis to multidisciplinary management

Abstract

Lipedema is a chronic, progressive, and painful disorder characterised by symmetrical accumulation of subcutaneous adipose tissue in the limbs, with typical sparing of the hands and feet, and a marked predominance in females. Onset most frequently occurs during hormonal transitions such as puberty, pregnancy, and menopause, and may be associated with a hereditary predisposition. The pathophysiology involves the interaction of genetic and hormonal factors, in association with microvascular and lymphatic dysfunction, adipocyte hyperplasia and hypertrophy, and chronic

inflammatory processes. The clinical picture includes spontaneous or pressure-induced pain, hypersensitivity, easy bruising, and functional limitations, with a significant psychosocial impact. Diagnosis is clinical, based on positive criteria and the exclusion of conditions with similar presentations such as obesity, lymphoedema, lipo-hypertrophy, and Dercum's disease. Management is primarily conservative and includes regular physical exercise, compression therapy, and complex decongestive lymphatic therapy. In refractory cases, liposuction is a surgical option with low risk and excellent outcomes. Poor awareness of the condition and the absence of specific biomarkers contribute to substantial underdiagnosis. Early recognition by general practitioners is crucial for timely referral to an angiologist, who serves as a reference figure for excluding vascular comorbidities and defining a multidisciplinary diagnostic and therapeutic pathway involving nutritionists, psychologists, and physiotherapists, with the aim of preventing disease progression and improving quality of life.

Keywords:

Lipedema; Dolore cronico;
Microangiopatia; linfangiopatia;
Infiammazione cronica;
Liposuzione terapeutica

Bibliografia

1. Faerber G, Cornely M, Daubert C, Erbacher G, Fink J, Hirsch T, Mendoza E, Miller A, Rabe E, Rapprich S, Reich-Schupke S, Stücker M, Brenner E. S2k guideline lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22(9):1303-1315.
2. Kruglikov IL, Scherer PE. Is the endotoxin-complement cascade the major driver in lipedema? *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(9):769-780.
3. Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ, Cornely ME, Faerber G, Ludwig M, Lulay G, Miller A, Rapprich S, Richter DF, Schacht V, Schrader K, Stücker M, Ure C. S1 guidelines: Lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(7):758-767.

4. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue - link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(2):90-100.
5. Baumgartner A, Hueppe M, Meier-Vollrath I, Schmeller W. Improvements in patients with lipedema 4, 8 and 12 years after liposuction. *Phlebology.* 2021;36(2):152-159.
6. Bouillon VN, Hinson CS, Hu M, Brooks RM. Management of lipedema beyond liposuction: a case study. *Aesthet Surg J Open Forum.* 2023;5:ojad088.
7. Al-Ghadban S, Isern SU, Herbst KL, Bunnell BA. The expression of adipogenic marker is significantly increased in estrogen-treated lipedema adipocytes differentiated from adipose stem cells in vitro. *Biomedicines.* 2024;12(5):1042.
8. Straub LG, Funcke JB, Joffin N, Joung C, Al-Ghadban S, Zhao S, Zhu Q, Kruglikov IL, Zhu Y, Langlais PR, Gordillo R, Herbst KL, Scherer PE. Defining lipedema's molecular hallmarks by multi-omics approach for disease prediction in women. *Metabolism.* 2025;168:156191.
9. Crescenzi R, Donahue PMC, Garza M, Patel NJ, Lee C, Guerreso K, Hall G, Luo Y, Chen SC, Herbst KL, Pridmore M, Aday AW, Beckman JA, Donahue MJ. Subcutaneous adipose tissue edema in lipedema revealed by noninvasive 3T MR lymphangiography. *J Magn Reson Imaging.* 2023;57(2):598-608.

Affiliazioni

PD Dr.ssa med. Rosaria Del Giorno
Servizio di Angiologia EOC
Facoltà di Scienze Biomediche,
Università della Svizzera Italiana,
6900 Lugano (Svizzera)

Prof. Dr med. Daniel Schmauss
Servizio di Chirurgia Plastica,
Ricostruttiva ed Estetica EOC
Facoltà di Scienze Biomediche,
Università della Svizzera Italiana,
6900 Lugano (Svizzera)

Autore corrispondente: Rosaria Del Giorno,
email: rosaria.delgiorno@eoc.ch

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: RDG e DS hanno contribuito alla revisione narrativa, raccolta dati e analisi della letteratura
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Fondi e sponsor: nessuno.
- Etica: non necessaria per un articolo di questo tipo.
- Accesso ai dati grezzi: nessun dato grezzo disponibile per questo articolo.

IL RIFLESSO DI ARNOLD: QUANDO L'ORECCHIO FA TOSSIRE

Simone Janett, Giovanni Galbiati, Gregorio P. Milani

Ricevuto: 23.09.2025
revisionato: 14.10.2025
accettato: 20.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/pdvc0771

Introduzione

Vi è mai capitato durante un'otoscopia di osservare un paziente che improvvisamente inizia a tossire? O di sperimentare personalmente lo stesso effetto utilizzando un bastoncino ovattato? Un collega ha notato questo fenomeno ripetersi più volte, considerandolo una curiosità priva di spiegazione.

Qualche tempo fa ha posto la domanda ad un sistema di intelligenza artificiale. La risposta è stata immediata: "quello che descrivi è un fenomeno noto come riflesso di Arnold". Convinto di non essere l'unico ad ignorarne l'esistenza, ha coinvolto alcuni colleghi ed insieme hanno approfondito l'argomento.

Di seguito riportiamo una concisa revisione narrativa dell'argomento.

Il riflesso orecchio-tosse

Il riflesso prende il nome da Philipp Friedrich Arnold (1803–1890), professore di anatomia e fisiologia a Zurigo e Heidelberg [1]. Il meccanismo è legato all'innervazione del timpano e del canale uditivo, la cui parete è innervata da un ramo sensitivo del nervo vago, detto anche nervo di Arnold (**Figura 1**). Quando questa zona dell'orecchio viene stimolata (ad esempio durante la

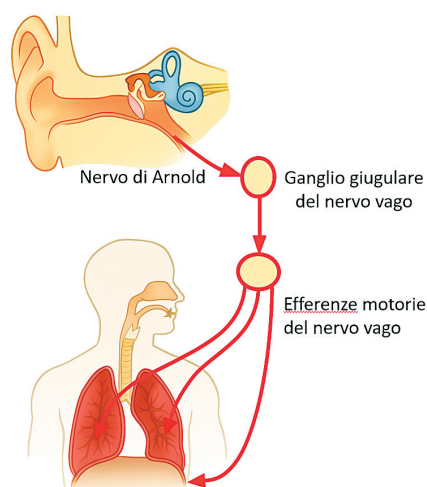


Figura 1: Stilizzazione anatomica del riflesso orecchio-tosse di Arnold

pulizia o l'esame otoscopico), l'impulso nervoso percorre il nervo di Arnold, raggiunge il centro della tosse nel tronco encefalico da cui parte un segnale efferente che induce la tosse [1-3].

Rilevanza clinica

Il riflesso di Arnold non è considerato patologico bensì un'anomalia di innervazione. Principalmente unilaterale (90% dei casi), è presente in meno del 5% della popolazione sana e nel 25%

degli adulti con tosse cronica, più frequentemente nelle donne (**Figura 2**) [2, 3]. Studi condotti in diverse coorti suggeriscono che la differenza di prevalenza possa riflettere una maggiore sensibilità vagale o una predisposizione neuropatica nei soggetti con tosse persistente.

A causa della tosse improvvisa che può sorprendere paziente e curante, questo fenomeno può rendere difficoltoso l'esame dell'orecchio o la rimozione di cerume.

L'aumentata prevalenza del riflesso di Arnold nell'adulto con tosse cronica suggerisce che si tratti di una condizione appartenente ad una classe più ampia denominata sindrome da ipersensibilità della tosse (cough hypersensitivity syndrome). Questa entità ombrello comprende diversi fenotipi di tosse cronica (associata a reflusso, a rinosinusite o asmatica), dovuti ad un difetto neurofisiopatologico e scatenati da esposizione termica, meccanica o chimica. [4]. Terapie farmacologiche, con ad esempio gabapentin, possono portare alla risoluzione dei sintomi, mentre in rari casi la remissione è stata descritta dopo la rimozione di cerume o di corpi estranei dal condotto uditivo [5, 6].

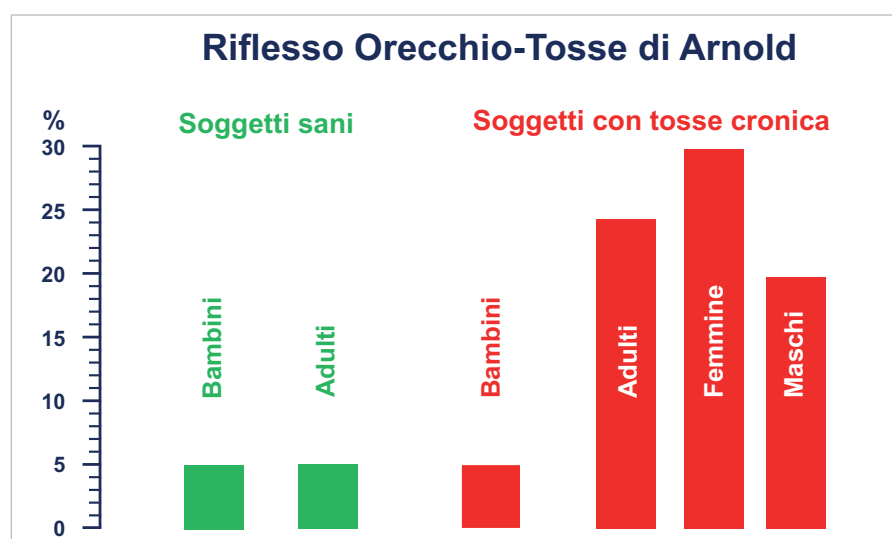


Figura 2: Frequenza del riflesso orecchio-tosse di Arnold nei soggetti sani e nei soggetti con tosse cronica.

Altri riflessi vagali

Il riflesso orecchio-tosse è uno dei numerosi riflessi vagali. Tra i principali ricordiamo il riflesso-faringeo, la sincope-auricolare e il riflesso oculocardiac.

Il riflesso-faringeo (o gag-reflex) consiste in una sensazione di conato in risposta alla stimolazione dell'orofaringe. Si tratta di un riflesso protettivo, determinante nella valutazione di una deglutizione efficace [7].

La sincope-auricolare (auricular syncope) è una perdita temporanea di coscienza dovuta alla stimolazione del nervo vago a livello del canale uditivo esterno [8].

Il riflesso oculocardiac di Aschner (o di Aschner-Dagnini) in cui la compressione dei bulbi oculari innesca una bradicardia, talvolta associata ad ipotensione [9]. In passato la compressione dei bulbi oculari veniva utilizzata per scatenare gli spasmi affettivi del bambino (breathholding spells) e distinguerli da vere crisi epilettiche [10]. Nel campo della chirurgia oftalmologica il 10% dei pazienti sottoposti ad intervento possono sviluppare una bradicardia significativa. Identificare questo genere di pazienti e applicare così alcune strategie specifiche, può evitare rischi significativi [9].

Conclusione

L'osservazione casuale di tosse durante l'otoscopia ha permesso di riportare l'attenzione sul riflesso orecchio-tosse di Arnold, fenomeno poco noto ma potenzialmente rilevante dal punto di vista clinico. Riconoscerlo aiuta a spiegare episodi di tosse improvvisa durante l'esame otoscopico e può orientare l'inquadramento di alcuni casi di tosse cronica apparentemente idiopatica. Come altri riflessi vagali, ricorda quanto l'osservazione clinica possa offrire spunti preziosi per comprendere meglio i meccanismi neurofisiologici e migliorare la pratica quotidiana, riducendo indagi-

ni o trattamenti non necessari.

Arnold's reflex: when the ear makes you cough

Abstract

Coughing is the mechanical response to stimulation of certain anatomical structures linked to the innervation of the vagus nerve and frequently leads to consulting the physicians. Understanding the origin of cough is crucial in many cases, as treatment options differ significantly depending on the underlying cause. The diagnostic process can lead to expensive and unnecessary exams. Among these is Arnold's reflex, which is nothing more than a physiological response to mechanical stimulation of the ear, discovered two centuries ago. It is a rare condition, the frequency of which increases in people with chronic cough. A comprehensive medical history, in addition to an otoscopic examination, are simple and sufficient tools for diagnosing Arnold's reflex.

Keywords:

Arnold's reflex, cough, vagus reflex, ear-cough, vagal hypersensitivity

Bibliografia

1. Lekakis GK. Philipp Friedrich Arnold, Ludvig Levin Jacobson and their contribution to head and neck anatomy. *J Laryngol Otol.* 2003;117(1):28-31.
2. Dicipinigitis PV, Enilari O, Cleven KL. Prevalence of Arnold nerve reflex in subjects with and without chronic cough: relevance to cough hypersensitivity syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;54:22-24.
3. Mai Y, Zhan C, Zhang S, Liu J, Liang W, Cai J, Lai K, Zhong N, Chen R. Arnold nerve reflex: vagal hypersensitivity in chronic cough with various causes. *Chest.* 2020;158(1):264-271.
4. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Biek-siene K, Birring SS, Chung KF, Dal Negro RW, Dicipinigitis P, Kantar A, McGarvey LP, Pacheco A, Sakalauskas R, Smith JA. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J.* 2014;44(5):1132-2348.

5. Ryan NM, Gibson PG, Birring SS. Arnold's nerve cough reflex: evidence for chronic cough as a sensory vagal neuropathy. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 7):S748-S752.
6. Jegoux F, Legent F, Beauvillain de Montreuil C. Chronic cough and ear wax. *Lancet.* 2002;360(9333):618 (Erratum in: *Lancet* 2002;360(9341):1256).
7. Davies AE, Kidd D, Stone SP, MacMahon J. Pharyngeal sensation and gag reflex in healthy subjects. *Lancet.* 1995;345(8948):487-488.
8. Thakar A, Deepak KK, Kumar SS. Auricular syncope. *J Laryngol Otol.* 2008;122(10):1115-1117.
9. Arnold RW. The oculocardiac reflex: a review. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:2693-2725.
10. DiMario FJ Jr. Breathholding spells in childhood. *Curr Probl Pediatr.* 1999;29(10):281-299.

Affiliazioni

Dr. med Simone Janett
Servizio di pneumologia, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona (Svizzera).

Dr. med Giovanni Galbiati
Dipartimento di medicina interna,
Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano (Svizzera)

Prof. Dr. med. Gregorio Paolo Milani
Dipartimento di scienze cliniche e salute
comunitaria, Milano, Italia
Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore
Policlinico, Milano, Italia

Autore corrispondente: Simone Janett,
e-mail: simone.janett@eoc.ch

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: Simone Janett e Giovanni Galbiati hanno redatto la bozza originale del manoscritto. Gregorio P. Milani ha partecipato alla stesura del manoscritto e supervisionato il lavoro. Tutti gli autori hanno revisionato e modificato il manoscritto e hanno approvato la versione finale.
- Conflitti di interesse o sponsorizzazioni: gli autori dichiarano di non aver ricevuto fondi, sovvenzioni o altro sostegno durante la preparazione del presente manoscritto.
- Registrazione dello studio: non applicabile
- Approvazione Comitato Etico: non applicabile
- Ringraziamenti: nessuno

L'IMPIEGO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE NELLA DIAGNOSI DEL MELANOMA CUTANEO: UNA REVISIONE NARRATIVA

Ylenia Micca, Matteo Calegari, Helmut Beltraminelli

Ricevuto: 23.09.2025,
revisionato: 21.10.2025,
accettato: 21.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/0dcr8h73

Introduzione

Negli ultimi anni l'intelligenza artificiale (IA) ha assunto un ruolo crescente in medicina e in particolare in dermatologia, dove l'analisi delle immagini cutanee si presta all'automazione. Il melanoma, tumore cutaneo ad alta aggressività, rappresenta tuttora una sfida diagnostica: la diagnosi precoce è fondamentale per migliorare la prognosi e contenere i costi sanitari.

Algoritmi di deep learning hanno mostrato prestazioni paragonabili a quelle dei dermatologi esperti, ma restano limiti legati a bias dei dataset, scarsa validazione clinica e questioni etiche e regolatorie. Parallelamente, applicazioni mobili basate su IA si stanno diffondendo senza adeguata certificazione, sollevando dubbi di sicurezza e affidabilità.

Scopo di questa review è offrire una sintesi critica e aggiornata delle evidenze disponibili, analizzando le potenzialità e i limiti dell'IA nella diagnosi del melanoma, con particolare

attenzione agli aspetti tecnici, clinici e psicosociali, al fine di delineare prospettive realistiche di utilizzo.

Metodi

Si tratta di una revisione narrativa della letteratura, condotta secondo un approccio strutturato ma non sistematico, finalizzato a fornire una panoramica critica e aggiornata dell'evidenza disponibile. L'analisi è stata condotta attraverso una ricerca mirata nella letteratura internazionale, principalmente nei database PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, IEEE Xplore, Embase. Sono stati inclusi articoli pubblicati tra il 2020 e il 2024, peer-reviewed, in lingua inglese o italiana, che soddisfacessero almeno uno dei seguenti criteri:

1. Studi clinici prospettici sull'impiego dell'IA nella diagnosi di melanoma;
2. Confronti diretti tra l'IA e professionisti umani (dermatologi o dermatopatologi);
3. Studi su modelli di Augmented Intelligence (IA integrata nel processo decisionale clinico);
4. Revisioni sistematiche contenenti dati quantitativi rilevanti (sensibilità, specificità, accuratezza);
5. Indagini sull'accettazione e percezione dell'IA da parte di pazienti e medici;
6. Studi qualitativi sul rapporto uomo-macchina in ambito clinico;
7. Ricerche sull'impiego dell'IA in dermatopatologia (es. analisi automatizzata di immagini istologiche);
8. Valutazioni di app e servizi digitali per lo screening delle lesioni cutanee basati su IA.

Per ogni contributo sono stati analizzati: obiettivi dichiarati, metodologia, architettura algoritmica, dataset utilizzati, risultati quantitativi (sensibilità, specificità, accuratezza), grado di validazione clinica e implicazioni per la pratica clinica. I risultati sono

stati successivamente organizzati per categorie tematiche (applicazioni cliniche, laboratoristiche, supporto decisionale, percezione e accettabilità, regolamentazione). L'approccio metodologico è stato orientato non solo alla sintesi, ma anche al confronto critico tra i diversi modelli di studio e i risultati emergenti, al fine di delineare le potenzialità reali e i limiti attuali delle tecnologie IA in dermatologia.

Risultati

Prestazioni diagnostiche dei modelli IA

Numerosi studi hanno valutato le prestazioni degli algoritmi di deep learning, in particolare delle reti neurali convoluzionali (CNN), nella diagnosi di melanoma su immagini cliniche e dermoscopiche. Lo studio "The state of Artificial Intelligence in Skin Cancer Publications" ha analizzato 168 studi sull'IA applicata alla diagnosi dei tumori cutanei, evidenziando che il 67.7% degli algoritmi utilizzava architetture basate su deep neural networks e che la maggior parte impiegava immagini standard da dermoscopia (45.2%) e cliniche (23.2%) [1].

Uno degli studi più significativi, condotto presso l'Università di Basilea su 289 lesioni (124 pazienti), ha confrontato direttamente tre modalità di screening: dermatologo, IA e Augmented Intelligence (Aul) [2; 5]. I risultati mostrano come l'Aul (integrazione tra CNN e giudizio clinico) abbia raggiunto la sensibilità diagnostica più elevata (86.1%, IC 95%: 80.5-90.4%) e una specificità dell'80.7% (IC95%: 76.2-84.9%), superiori sia alla sola IA (sensibilità 78.8%, specificità 75.9%) che al dermatologo da solo (sensibilità 63.4%, specificità 73.6%). Questo suggerisce che i sistemi ibridi possono rappresentare una soluzione ottimale per bilanciare accuratezza algoritmica e giudizio clinico.

Un altro studio statunitense, che ha

coinvolto 36 dermatologi certificati e 50 casi clinici (25 maligni e 25 benigni), ha riportato che l'utilizzo del supporto IA aumentava la sensibilità di gestione dal 70.0% (immagini cliniche) al 91.1% (IA + DDI) e la specificità diagnostica dal 73.6% all'80.7% [3]. Questo incremento è stato osservato indipendentemente dall'esperienza pregressa dei medici in dermoscopia, confermando la potenzialità dell'IA come strumento di supporto anche per professionisti non specialisti. Inoltre lo studio Neimy et al. [4] mostra come in ambito dermatopatologico gli algoritmi CNN applicati a immagini istopatologiche digitalizzate hanno mostrato livelli di accuratezza elevati (oltre l'80%) nel riconoscimento di melanomi invasivi e lesioni displastiche. Tuttavia, la performance tende a calare in presenza di immagini con artefatti o bassa qualità, sottolineando l'importanza della standardizzazione nella digitalizzazione dei vetrini.

Comparazione tra Intelligenza Artificiale e specialisti clinici

Diversi studi, come evidenziato in Tabella (1), hanno confrontato direttamente le prestazioni diagnostiche degli algoritmi di intelligenza artificiale con quelle dei dermatologi

[17,18,19,20]. In generale, le CNN hanno dimostrato sensibilità e specificità comparabili o superiori agli esperti, soprattutto in contesti controllati. Studi come MELVEC [2] e quello di Witkowski et al. (USA) [3] hanno evidenziato il beneficio dell'IA, in particolare per i medici meno esperti, confermando anche un ruolo formativo. Una revisione sistematica del 2023 [10] ha stimato valori medi di sensibilità all'87% (IC95% 81.7–90.9) e specificità all'77.1% (IC95% 69.8–83.0), superiori in diversi casi a quelli umani. Nel complesso, l'IA appare un valido strumento di supporto, utile come secondo lettore o nei contesti di screening a risorse limitate, senza sostituire il giudizio clinico. Oltre a questi trial di confronto diretto, altri studi inclusi nella nostra analisi (Strzelecki, Haggemüller, Wongvibulsin, Goessinger, Chevrier) hanno riportato performance diagnostiche dei modelli IA con valori medi di accuratezza compresi tra l'80% e l'89%, in linea con i risultati dei dermatologi esperti [1,2, 6, 7, 5]. Tuttavia, tali lavori spesso si basavano su dataset limitati, non sempre validati esternamente, o non prevedevano un confronto esplicito con clinici reali. Nel complesso, le evidenze disponibili confermano che l'IA è in grado di raggiungere o superare i livelli

diagnostici degli specialisti, pur con la necessità di validazioni ulteriori in contesti clinici reali e multicentrici.

Fiducia, accettabilità e percezione dell'intelligenza artificiale

La fiducia di pazienti e medici è un elemento cruciale per l'adozione clinica dell'IA. Nello studio già citato MELVEC [2], i pazienti sottoposti a screening multiplo hanno attribuito un punteggio di sicurezza soggettiva (SSS) medio pari a 9.5/10 per l'augmented intelligence (Aul), contro 9.1/10 per la sola valutazione clinica e 7.7/10 per l'IA non supervisionata. Inoltre, l'83.4% ha dichiarato una preferenza esplicita per il modello combinato Aul, confermando la maggiore accettabilità delle soluzioni ibride.

Dal lato medico, lo stesso studio ha evidenziato che, pur riconoscendo l'utilità dell'IA, solo l'1.5% dei dermatologi ha accettato la classificazione benigna proposta dall'algoritmo nei casi discordanti, a dimostrazione della persistente priorità attribuita al giudizio clinico umano.

Anche l'esperienza influenza la percezione: i dermatologi con meno di 2 anni di pratica in dermoscopia hanno riportato un incremento di accuratezza nel 61.8% dei casi grazie all'IA, rispetto al 20.9% di quelli con oltre 5

Studio (anno)	Tipo di confronto	Sensibilità IA	Specificità IA	Sensibilità dermatologi	Specificità dermatologi
Esteva et al. (2017)	CNN vs 21 dermatologi	72.1%	91.0%	65.6%	86.6%
Haenssle et al. (2018)	CNN vs 58 dermatologi	95.0%	76.0%	86.6%	71.3%
Tschandl et al. (2019)	CNN vs 511 dermatologi	86.0%	82.5%	82.0%	75.0%
Brinker et al. (2020)	CNN vs 157 dermatologi	95.5%	80.0%	88.9%	76.0%

Tabella 1: Confronto tra le prestazioni diagnostiche degli algoritmi di intelligenza artificiale e quelle dei dermatologi.

anni [3]. L'IA appare quindi non solo come supporto diagnostico, ma anche come potenziale strumento formativo per i meno esperti [15].

Applicazioni mobili e servizi digitali basati su IA

Negli ultimi anni si è assistito a una crescita esponenziale delle applicazioni mobili (app) e dei servizi digitali che impiegano algoritmi di IA per la valutazione autonoma o assistita di lesioni cutanee sospette. Queste tecnologie, spesso accessibili direttamente ai pazienti tramite smartphone o tablet, promettono un supporto immediato allo screening del melanoma, con l'obiettivo di facilitare l'accesso precoce alla diagnosi.

Purtroppo la validazione clinica di molte di queste app resta ancora limitata. Un'analisi sistematica condotta su app commerciali disponibili nei principali store digitali ha rivelato che meno del 20% delle soluzioni analizzate riportava dati pubblici su accuratezza diagnostica, e solo una piccola parte era stata sottoposta a validazione da enti regolatori come FDA o EMA [5, 9]. In particolare, Joly-Chevrier et al. [1] hanno riportato, in una revisione di 72 studi, sensibilità comprese tra 55% e 95% e specificità tra 60% e 85%, con ampia eterogeneità legata al tipo di dataset (*in silico* vs. clinico) e all'endpoint diagnostico (lesione maligna vs. benigna).

Analogamente, Salinas [10], in una *meta-analysis* su oltre 80.000 immagini, ha stimato una sensibilità media del 79% (IC 95%: 74–83%) e una specificità del 73% (IC 95%: 68–78%), a seconda del contesto e delle modalità di addestramento dei modelli.

Una parte significativa della letteratura considera queste app come strumenti potenzialmente utili per la sensibilizzazione del paziente, ma sottolinea anche i rischi connessi a falsi negativi, ansia da sovradiagnosi e interpretazioni errate.

Un esempio emblematico è lo studio esplorativo di Sangers et al., che ha valutato l'uso di ChatGPT Vision nella diagnosi del melanoma, riportando prestazioni inferiori rispetto alle CNN dedicate e confermando la necessità di prudenza nell'impiego di strumenti non specificamente addestrati [16]. Anche in ambito dermatopatologico si stanno sviluppando interfacce digitali con alcuni sistemi che integrano l'analisi automatica di immagini istologiche con servizi cloud-based per il triage diagnostico a distanza. Sebbene promettenti, questi strumenti richiedono una robusta validazione esterna e un'integrazione strutturata con le procedure di laboratorio, aspetto tuttora in fase di sviluppo sperimentale.

Discussione

L'utilizzo dell'IA sta trovando un ruolo centrale nell'attività medico clinica nell'ambito delle diagnosi dermatologiche ed in particolare nella ricerca del melanoma [8]. I risultati emersi dagli studi analizzati confermano che, in contesti ben controllati, gli algoritmi basati su CNN raggiungono livelli di accuratezza diagnostica comparabili – e in alcuni casi superiori – a quelli dei dermatologi esperti. Tuttavia, la variabilità nelle metodologie di validazione e l'eterogeneità dei dataset utilizzati rendono difficile una generalizzazione assoluta dei risultati. È evidente che la performance degli algoritmi dipende dalla qualità e rappresentatività dei dati di addestramento, nonché dal contesto d'uso. Inoltre, sebbene alcuni studi dimostrino un vantaggio dell'IA su medici generici, le differenze si riducono sensibilmente quando i confronti avvengono con dermatologi altamente specializzati.

Un'ulteriore area critica emersa da più contributi riguarda la scarsità di dati relativi alla performance dell'IA su popolazioni con pelle scura. La maggior parte dei dataset pubblici –

come ISIC e HAM10000 – presenta una forte sovrarappresentazione di individui a fototipo chiaro (Fitzpatrick I-III), generando bias algoritmici che possono influenzare negativamente l'accuratezza diagnostica nelle minoranze etniche, come mostrato nello studio di Fiorent et al. (2022) [11].

Sul piano etico e regolatorio, l'uso clinico dell'IA richiede trasparenza, tracciabilità e responsabilità. La FDA ha già approvato alcuni dispositivi IA in dermatologia imponendo criteri stringenti di validazione e reporting [9], mentre l'Unione Europea, con l'AI Act del 2021, ha classificato i sistemi medici come “ad alto rischio”, introducendo requisiti di monitoraggio, audit esterni ed explainability. In Svizzera, Swissethics e Swissmedic stanno elaborando linee guida dedicate, in sinergia con il progetto nazionale SDiPath per un'infrastruttura regolamentata di patologia digitale. Le principali criticità emerse includono: algoritmi per la diagnostica non ben definiti (black box models), la gestione dei dati sensibili, la difficoltà di attribuire responsabilità in caso di errore e la possibile perdita di competenze diagnostiche nei medici [14]. Oltre a questi aspetti si evince come la fiducia degli utenti (pazienti e professionisti) resti un prerequisito imprescindibile (MELVEC Study, 2023) [2].

Un esempio di implementazione clinica è lo studio di Pantanowitz et al. (*Lancet Digital Health*, 2020), [13] in cui un algoritmo applicato ad agobiopsie prostatiche digitali ha mostrato, nella validazione esterna, sensibilità 98.46% (IC95% 94.06–99.61) e specificità 97.33% (IC95% 94.43–98.74), confermando la sicurezza dell'IA in contesti reali. In Svizzera, il progetto SDiPath e iniziative come PathChat di Modella AI confermano il valore di approcci multimodali per supportare diagnosi, refertazione e formazione secondo il paradigma

dell'“integrative diagnosis”.

Uno studio di dermatopatologia [4] ha evidenziato come l'uso combinato di CNN e modelli supervisionati migliori la distinzione tra nevi displastici e melanomi iniziali, riducendo la variabilità interosservatore. Studi accademici condotti presso Stanford e Charité Berlin hanno validato algoritmi per il triage automatizzato delle biopsie digitali, riportando accuratezze superiori al 90% [12].

Nel complesso, questi esempi dimostrano che l'IA può essere integrata con successo nella pratica clinica solo se accompagnata da validazione rigorosa, supervisione specialistica e linee guida etiche. Il modello collaborativo medico-IA, già consolidato nella dermatologia digitale, ha il potenziale per estendersi alla dermatopatologia, favorendo una medicina più precisa, accessibile e sostenibile.

Conclusioni

Le evidenze disponibili mostrano che l'IA applicata alla diagnosi del melanoma cutaneo raggiunge livelli di sensibilità e specificità paragonabili, e talvolta superiori, a quelli dei dermatologi esperti. In particolare, studi controllati come il MELVEC [2] e lo studio di Witkowski et al. [3], hanno confermato che l'integrazione tra algoritmo e giudizio clinico (Augmented Intelligence) migliora in modo significativo sia l'accuratezza diagnostica sia la gestione clinica.

È riduttivo concepire l'IA come potenziale sostituto del medico. Il suo valore reale risiede nella capacità di estendere le competenze cliniche, analizzando quantità di dati non gestibili dall'uomo e identificando pattern non percepibili visivamente. In questa prospettiva, l'IA non replica il giudizio medico, ma lo potenzia, favorendo una medicina più predittiva e personalizzata.

Rappresenta inoltre un supporto affidabile, utile sia nello screening che nella pratica clinica, con particolare

valore nei contesti a risorse limitate e come strumento formativo per i professionisti meno esperti.

The Use of Artificial Intelligence in the Diagnosis of Cutaneous Melanoma

Abstract

Artificial intelligence (AI) is reshaping melanoma diagnosis through convolutional neural networks (CNNs), achieving accuracy comparable to, and sometimes exceeding, that of expert dermatologists. Prospective studies and systematic reviews highlight the benefits of Augmented Intelligence, combining algorithmic output with clinical judgment to enhance sensitivity and specificity. Nonetheless, important limitations persist, including dataset bias, underrepresentation of darker skin types, and insufficient external validation. Ethical, regulatory, and trust-related issues remain critical. Overall, AI represents a promising support tool in dermatology, but requires transparency, robust clinical validation, and specialist supervision to ensure safe and responsible integration into clinical practice.

Keywords:

Artificial Intelligence (AI), Melanoma Diagnosis, Convolutional Neural Networks (CNNs), Augmented Intelligence, Clinical Validation / Dataset Bias

Bibliografia

1. Joly-Chevrier M, Nguyen AX, Liang L, Lesko-Krleza M, Lefrançois P. The state of artificial intelligence in skin cancer publications. *J Cutan Med Surg*. 2024; 28(2):146-152.
2. Goessinger EV, Niederfeilner JC, Cermignara S, Maul JT, Kostner L, Kunz M, Huber S, Koral E, Habermacher L, Sabato G, Tadic A, Zimmermann C, Navarini A, Maul LV. Patient and dermatologists' perspectives on augmented intelligence for melanoma screening: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(12):2240-2249.

3. Witkowski AM, Burshtein J, Christopher M, Cockerell C, Correa L, Cotter D, Ellis DL, Farberg AS, Grant-Kels JM, Greiling TM, Grichnik JM, Leachman SA, Linfante A, Marghoob A, Marks E, Nguyen K, Ortega-Loayza AG, Paragh G, Pellacani G, Rabinovitz H, Rigel D, Siegel DM, Song EJ, Swanson D, Trask D, Ludzik J. Clinical utility of a digital dermoscopy image-based artificial intelligence device in the diagnosis and management of skin cancer by dermatologists. *Cancers (Basel)*. 2024;16(21):3592.
4. Neimy H, Helmy JE, Snyder A, Valdebran M. Artificial intelligence in melanoma dermatopathology: a review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2024;46(2):83-94.
5. Wongvibulsin S, Yan MJ, Pahalyants V, Murphy W, Daneshjou R, Rotemberg V. Current State of Dermatology Mobile Applications With Artificial Intelligence Features. *JAMA Dermatol*. 2024;160(6):646-650 (Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2024;160(6):688).
6. Strzelecki M, Kociolek M, Strąkowska M, Kozłowski M, Grzybowski A, Szczypiński PM. Artificial intelligence in the detection of skin cancer: State of the art. *Clin Dermatol*. 2024;42(3):280-295.
7. Haggemüller S, Maron RC, Hekler A, Utikal JS, Barata C, Barnhill RL, Beltraminelli H, Berking C, Betz-Stablein B, Blum A, Braun SA, Carr R, Combalia M, Fernandez-Figueras MT, Ferrara G, Fraitag S, French LE, Gellrich FF, Ghoreschi K, Goebeler M, Guitera P, Haenssle HA, Haferkamp S, Heinzerling L, Hept MV, Hilke FJ, Hobelsberger S, Krahl D, Kutzner H, Lallas A, Liopyris K, Llamas-Velasco M, Malvey J, Meier F, Müller CSL, Navarini AA, Navarrete-Dechent C, Perasole A, Poch G, Podlipnik S, Requena L, Rotemberg VM, Saggini A, Sanguenza OP, Santonja C, Schandendorf D, Schilling B, Schlaak M, Schlager JG, Seron M, Sondermann W, Soyer HP, Starz H, Stolz W, Vale E, Weyers W, Zink A, Krieghoff-Henning E, Kather JN, von Kalle C, Lipka DB, Fröhling S, Hauschild A, Kittler H, Brinker TJ. Skin cancer classification via convolutional neural networks: systematic review of studies involving human experts. *Eur J Cancer*. 2021;156:202-216.

8. Cazzato G, Colagrande A, Cimmino A, Arezzo F, Loizzi V, Caporusso C, Marangio M, Foti C, Romita P, Lospalluti L, Mazzotta F, Cicco S, Cormio G, Lettini T, Resta L, Vacca A, Ingravalle G. Artificial intelligence in dermatopathology: new insights and perspectives. *Dermatopathology* (Basel). 2021;8(3):418-425.
9. EADV AI Task Force. Position statement of the EADV AI Task Force on AI-assisted smartphone apps and web-based services for skin disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):543-550.
10. Salinas MP. A systematic review and meta-analysis of artificial intelligence versus clinicians for skin cancer diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(2):155-163.
11. Florent R, Fardman B, Podwojnyak A, Javai K, Tan IJ, Ghani H, Truong TM, Rao B, Heath C. Artificial intelligence in dermatology: advancements and challenges in skin of color. *Int J Dermatol*. 2024.
12. Lu MY, Chen B, Williamson DFK, Chen RJ, Zhao M, Chow AK, Ikemura K, Kim A, Pouli D, Patel A, Soliman A, Chen C, Ding T, Wang JJ, Gerber G, Liang I, Le LP, Parwani AV, Weishaupt LL, Mahmood F. A multimodal generative AI copilot for human pathology. *Nature*. 2024;8033:466-473
13. Pantanowitz L, Quiroga-Garza GM, Bien L, Heled R, Laifenfeld D, Linhart C, Sandbank J, Shach AA, Shalev V, Vecsler M, Yehuda R, Sarig O, Lujan GM. An artificial intelligence algorithm for prostate cancer diagnosis in whole slide images of core needle biopsies: a blinded clinical validation and deployment study. *Lancet Digit Health*. 2020;2(8):e407-e416.
14. Eloy C, Fraggetta F, van Diest PJ, Polónia A, Curado M, Temprana-Salvador J, Zlobec I, Purcheras E, Weis CA, Matias-Guiu X, Schirmacher P, Ryška A. Digital transformation of pathology - the European Society of Pathology expert opinion paper. *Virchows Arch*. 2025. Epub ahead of print.
15. Patel S, Wang JV, Motaparthy K, Lee JB. Artificial intelligence in dermatology for the clinician. *Clin Dermatol*. 2021;39(4):667-672.
16. Sangers T. Can ChatGPT Vision diagnose melanoma? An exploratory diagnostic accuracy study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1057-1059.
17. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, Kalloo A, Hasen ABH, Thomas L, Enk A, Uhlmann L; Reader study level-I and level-II Groups; Alt C, Arenbergerova M, Bakos R, Baltzer A, Bertlich I, Blum A, Bokor-Billmann T, Bowling J, Braghiroli N, Braun R, Buder-Bakhaya K, Buhl T, Cabo H, Cabrijan L, Cevic N, Classen A, Deltgen D, Fink C, Georgieva I, Hakim-Meibodi LE, Hanner S, Hartmann F, Hartmann J, Haus G, Hoxha E, Karls R, Koga H, Kreusch J, Lallas A, Majenka P, Marghoob A, Massone C, Mekikishvili L, Mestel D, Meyer V, Neuberger A, Nielsen K, Oliviero M, Pampena R, Paoli J, Pawlik E, Rao B, Rendon A, Russo T, Sadek A, Samhaber K, Schneiderbauer R, Schweizer A, Toberer F, Trennheuser L, Vlahova L, Wald A, Winkler J, Wölbing P, Zalaudek I. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1836-1842.
18. Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118 (Erratum in: *Nature*. 2017;546(7660):686).
19. Tschandl P, Rosendahl C, Kittler H. The HAM10000 dataset, a large collection of multi-source dermoscopic images of common pigmented skin lesions. *Sci Data*. 2018;5:180161.
20. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Klode J, Hauschild A, Berking C, Schilling B, Haferkamp S, Schadendorf D, Klosa A, Baier DS, Holzinger A, von Kalle C, Utikal JS. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer*. 2020;119:11-17.

Affiliazioni

Dr.ssa med. Ylenia Micca
Servizio di Medicina Interna, Kantonsspital Graubünden, Coira, Switzerland
Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano, Switzerland

Dr. med. Matteo Calegari
Servizio di Cardioanestesia e Cure intensive, Cardiocentro (ICCT-EOC) Lugano, Switzerland

PD Dr. med. Helmut Beltraminelli
Servizio di Dermatologia EOC, Ospedale Regionale Bellinzona e Valli (ORB), Bellinzona, Switzerland
Dermatopatologia, Istituto Cantonale di Patologia EOC, Locarno, Switzerland
Università della Svizzera Italiana (USI), Lugano, Switzerland

Autore corrispondente: Ylenia Micca,
email: yleniamicca@gmail.com

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: tutti gli autori hanno contribuito in egual misura alla concezione dello studio, alla raccolta e all'analisi dei dati, alla stesura e alla revisione critica del manoscritto, e hanno approvato la versione finale da sottoporre.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Fondi e sponsor: nessuno.
- Etica: questo articolo è una rassegna di studi precedentemente pubblicati. Non sono stati generati nuovi dati riguardanti partecipanti umani o animali e, pertanto, non è stata necessaria alcuna approvazione etica.
- Accesso ai dati grezzi: nessun dato grezzo disponibile per questo articolo.

Note esplicative

† **Reti neurali convoluzionali (CNN):** rete neurale adatta a dati "a griglia" (immagini), ispirata alla corteccia visiva; cardine in computer vision, riconoscimento vocale e analisi di sequenze.

‡ **ISIC:** International Skin Imaging Collaboration; challenge internazionali di AI/computer vision per la diagnosi di lesioni cutanee (melanoma e altri tumori).

§ **Augmented Intelligence (Aul):** IA come supporto al medico (human-in-the-loop), non sostitutiva; la decisione finale resta umana.

APPROCCIO INTERDISCIPLINARE IN UN CASO ONCOLOGICO COMPLESSO

Francesca Capitanini, Alice Schianchi, Francesca Bedussi, Giulio Conte, Vittoria Espeli

Ricevuto: 3.10.2025
revisionato: 19.10.2025
accettato: 20.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/5x31nw28

Case report

Nel panorama medico attuale, approccio integrato e collaborazione interspecialistica risultano essenziali per garantire un'assistenza ottimale ai pazienti. Questo case-report mostra come la sinergia tra professionisti influenzi positivamente l'esito clinico.

Presentiamo il caso di un paziente ultrasessantenne obeso (body mass index 30.1 kg/m²) e cardiopatico trattato con chemioterapia per riscontro di un carcinoma squamocellulare orofaringeo (02/2025).

Per un fastidio faringeo persistente, il paziente si era sottoposto a valutazione specialistica ORL con riscontro di una voluminosa neoformazione coinvolgente in toto la tonsilla palatina sinistra, pseudo ulcerata.

Una biopsia ha confermato la presenza di un carcinoma squamocellulare e la ricerca di papillomavirus (recentemente identificato come agente causale dei tumori orofaringei) è risultata positiva. Il completamento della stadiazione tramite PET/CT ha poi identificato linfadenopatie laterocervicali omolaterali, in assenza di metastasi. I tumori

orofaringei papillomavirus-correlati, localmente avanzati senza metastasi, vengono trattati secondo linee guida con radioterapia associata al chemioterapico cisplatino a scopo radiosensibilizzante, con esito curativo nel 75% dei casi.

Per quanto riguarda l'aspetto cardiovascolare, segnaliamo la diagnosi di storia di cardiopatia ischemica con pregresse rivascolarizzazioni percutanee e la presenza di extrasistolia ventricolare frequente e sintomatica inizialmente trattata con amiodarone in attesa di procedura elettrofisiologica con intento ablativo. Il paziente presentava inoltre evidenza elettrocardiografica di intervallo QT corretto allungato (529 msec) rilevato in gennaio 2025.

Al momento della diagnosi oncologica, il paziente era in terapia con: cardioaspirina, amiodarone, lercanidipina, atorvastatina-ezetimibe, pantoprazolo, allopurinolo e candesartan-idroclorotiazide.

Il chemioterapico cisplatino proposto in concomitanza alla radioterapia, altamente emetogeno, prevede nello schema di somministrazione una premedicazione con fosnetupitant-palonosetron e desametasone. Si è però sollevato il dubbio sulla sua compatibilità con il complesso quadro cardiovascolare del paziente.

Pertanto, considerando il ruolo importante della chemioterapia in termini di guaribilità, è stata richiesta una consulenza farmacologica

Un'iniziale analisi delle interazioni tra medicinali ha sollevato perplessità in merito al rischio di ulteriore allungamento del QT e sviluppo di torsades de pointes, cui contribuivano diversi farmaci (desametasone, amiodarone, netupitant-palonosetron, candesartan-idroclorotiazide), oltre al rischio cardiovascolare intrinseco del paziente, valutato come moderato tramite il Tisdale Risk Score (10 punti).

Inoltre, è emerso che il netupitant-palonosetron, per l'effetto inibitorio moderato su CYP3A4, aumenta

A cura dell'Istituto di medicina di famiglia USI



la concentrazione sierica di amiodarone con conseguente aumento della relativa cardiotossicità.

In aggiunta, l'inibizione di CYP3A4, svolta anche dall'amiodarone stesso, aumentata l'esposizione a statine e lercanidipina, peggiorando il rischio di effetti indesiderati specifici.

Altre interazioni segnalate sono state quella tra: allopurinolo e candesartan-idroclorotiazide (maggiore rischio di reazioni allergiche severe ed iperuricemia [1]), candesartan-idroclorotiazide, pantoprazolo e cisplatino (rischio di ipomagnesemia), netupitant-palonosetron e desametasone (aumentata esposizione al corticosteroide in modo-dose dipendente [2]) ed amiodarone e desametasone (ridotta efficacia del primo per induzione di CYP3A4 da parte del desametasone, con effetti duraturi data la lunga emivita di amiodarone).

Analizzando successivamente lo schema chemioterapico proposto, sono stati sottolineati gli ambiti di tossicità dei prodotti a base di platino:

- Cardiaca: determinata mediante plurimi meccanismi (danno miocardico diretto, formazione di radicali liberi dell'ossigeno, alterazione della funzionalità mitocondriale) e con manifestazioni sia acute che ritardate (durante/ dopo il termine del trattamento);
- Vascolare: alterata funzione endoteliale con ipertensione arteriosa ed aumentato rischio di eventi tromboembolici;
- Sul bilancio elettrolitico, con potenziale rischio aritmogeno ed alterazioni disbiotiche [3].

L'indicazione finale, in accordo alle principali linee guida della **European Society of Cardiology** [4], è risultata quella di effettuare, prima dell'avvio della chemioterapia, un assessment cardiologico completo (valutazione ECG con calcolo dell'intervallo QT secondo formula di Fridericia, valutazione ecocardiografica e

Approccio interdisciplinare e medicina di precisione



Insegnamenti

- **Importanza della collaborazione interspecialistica**
- **Miglior outcome per il paziente**
- **Contributo della farmacologia clinica**



Sfide

- **Comunicazione chiara e costante con colleghi e paziente**
- **Gestione coordinata della terapia**
- **Interazioni farmacologiche e monitoraggi più frequenti**

dei biomarcatori cardiaci, valutazione e correzione di eventuali diselettrolitemie) ed una rivalutazione della funzionalità renale – che al momento della valutazione risultava difficilmente valutabile per discordanza nella stima della clearance della creatinina tra vari metodi di calcolo: eGFR 49 ml/min/1.73 m², Salazar 85.7 ml/min e Cockcroft-Gault 93 ml/min - in particolare tramite cistatina C, per applicare gli adeguamenti posologici del caso. Sono stati inoltre indicati specifici monitoraggi da mantenere durante il trattamento.

Per limitare le interazioni farmacologiche, è stata infine proposta la modifica dell'antiemetico, in particolare granisetron - che, pur mantenendo un rischio di allungamento del QT, non influisce sul CYP3A4.

Facendo seguito al consulto farmacologico, sono stati eseguiti gli accertamenti cardiologici suggeriti ed è stato modificato il protocollo chemioterapico con sostituzione dell'antiemetico e adeguamento posologico del cisplatino. Inoltre sono stati monitorati gli elettrocardiogrammi prima di ogni ciclo di chemioterapia.

In un primo momento è stata proseguita la terapia con amiodarone (con previsione di ablazione al termine della chemioterapia), su indicazione cardiologica, ma durante il trattamento è stato osservato un effettivo

allungamento del QT che ha determinato la sospensione di tale farmaco, con successiva normalizzazione dell'intervallo. Il paziente ha proseguito la chemioterapia senza sviluppare ulteriori complicazioni.

Al termine del trattamento, il controllo ha evidenziato una remissione completa del tumore, pertanto il paziente continua a essere monitorato tramite visite di follow-up.

Conclusioni

Questo caso rappresenta un valido esempio di collaborazione interspecialistica e presenta un prototipo di paziente (in politerapia complessa, con comorbidità significative, a rischio di prolungamento del QT) per cui una valutazione farmacologica è spesso appropriata. Questo soprattutto per tumori guaribili, dove l'omissione di una chemioterapia impatta sulla sopravvivenza.

Come riportato in letteratura, il ruolo del farmacologo clinico risulta sempre più importante nel perseguire una medicina di precisione, integrando conoscenze farmacologiche con dati clinici per ottimizzare le terapie individuali, migliorandone l'efficacia e riducendo il rischio di effetti collaterali [5]. Nella medicina moderna, continuamente confrontata con un panorama scientifico in evoluzione, l'approccio interdisciplinare risulta imprescindibile

le per garantire l'efficacia e la sicurezza delle terapie personalizzate.

Parallelamente, rimane di altrettanto cruciale importanza il coinvolgimento attivo del paziente nel processo terapeutico, che deve essere supportato da una comunicazione trasparente e continua finalizzata alla comprensione da parte dell'assistito delle opzioni terapeutiche disponibili, le motivazioni sottiacenti ad eventuali modifiche del trattamento ed il contributo di vari specialisti coinvolti nella relazione di cura.

Interdisciplinary Approach in a Complex Oncological Clinical Case

Abstract

We report a complex case of a patient with multiple comorbidities managed through a multidisciplinary approach involving oncologists, cardiologists, and clinical pharmacologists. This integrated collaboration enabled an evidence-based therapeutic decision, tailored to the patient's elevated cardiovascular risk profile.

Clinical pharmacology played a pivotal role in personalizing and safely monitoring the therapeutic strategy, which was defined by oncologists in close coordination with cardiologists to optimize outcomes and minimize adverse effects.

A cura dell'Istituto
di medicina
di famiglia USI



Keywords:

Clinical Pharmacology; Oncology;
Cardiology; Interdisciplinarity;
Precision Medicine

Bibliografia

1. Lupton GP, Odom RB. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1979;1(4):365-374.
2. Lanzarotti C, Rossi G. Effect of netupitant, a highly selective NK₁ receptor antagonist, on the pharmacokinetics of midazolam, erythromycin, and dexamethasone. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2783-2791.
3. Rachma B, Savitri M, Sutanto H. Cardiotoxicity in platinum-based chemotherapy: Mechanisms, manifestations, and management. *Cancer Pathog Ther*. 2024;3(2):101-108
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter

TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361 (Erratum in: *Eur Heart J*. 2023;44(18):1621).

5. Grisafi D, Ceschi A, Avalos Clerici V, Scaglione F. The contribution of clinical pharmacologists in precision medicine: an opportunity for health care improvement. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2021;94:100628.

Affiliazioni

Dr.ssa Francesca Capitanini,
Dr.ssa Alice Schianchi,
Dr.ssa Francesca Bedussi
Dipartimento di Farmacologia Clinica
e Tossicologia, Istituto Scienze
Farmacologiche della Svizzera Italiana,
Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera
Prof. Dr. med. Giulio Conte,

Istituto Cardiocentro Ticino,
Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera;
Università della Svizzera Italiana,
Lugano, Svizzera

Dr.ssa med. Vittoria Espeli,
Dipartimento di Oncologia Medica,
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana,
Bellinzona, Svizzera

Autore corrispondente: Francesca Capitanini,
email: capitanini21@gmail.com

Dichiarazioni

- Contributo degli autori: concettualizzazione: F.B, V.E, redazione: F.C.; revisione e modifica: A.S., G.C. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione pubblicata del manoscritto.
- Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.
- Fondi e sponsor: questo case report non ha ricevuto finanziamenti esterni.
- Etica: consenso informato scritto ottenuto dal paziente.
- Ringraziamenti: non applicabile.

Demandez une offre :
va-cooperative.ch/contact



L'intérêt le plus sain du marché de la prévoyance. Comparez !

Qu'il s'agisse de la constitution active de votre prévoyance vieillesse avec MediFlex 3a ou du placement consécutif sûr de votre capital de prévoyance avec MediPlan : auprès de l'AMS, vous profiterez ces prochaines années, en exclusivité, d'une rémunération globale* de 2,5 % de votre capital d'épargne (exemple MediPlan). Et cela, sans risque de placement, avec une protection intégrale de votre capital – indépendamment des courbes aléatoires des instruments de placement ordinaires.

Comparez maintenant : va-cooperative.ch/remuneration-exclusive



Couverture du risque



Prévoyance

* intérêt garanti plus participations aux excédents de la société coopérative



**Assurance des
Médecins Suisses
société coopérative**

Une prévoyance sûre.
Depuis 1926.

Partenaire de

les **Assureurs-médecins**
complet, sans souci, assuré



IL PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE SOLITARIO

Sandro Bonetti, Erika Lerch, Andrea Ferrazzini

Ricevuto: 22.09.2025,
revisionato: 24.10.2025,
accettato: 24.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/q4dc7c57

Case report

Un paziente di 70 anni precedentemente sano ha consultato lo studio del medico di famiglia per un'anamnesi di 2 mesi di respirazione nasale ostruita in posizione supina e di percezione di un odore sgradevole durante la respirazione nasale in posizione eretta. All'ispezione della faringe era evidente una massa pedunculata di consistenza elastica in sede paramediana a sinistra (immagine 1), ben mobile, con diametro massimo di circa 1 centimetro. Un'ecografia del collo non evidenziava linfonodi patologici e il paziente negava la presenza di sintomi B (ovvero nessuna febbre, perdita di peso o sudorazioni notturne). Una tomografia assiale computerizzata di collo, torace e addome non evidenziava lesioni focali oltre a quella nel rinofaringe. Il paziente è stato indirizzato ad un otorinolaringoiatra che ha proceduto alla rimozione chirurgica ambulatoriale della massa in anestesia locale. L'esame istologico ha portato alla diagnosi di plasmocitoma extramidollare. La successiva stadiazione mediante PET-TAC, aspirato e biopsia del midollo osseo, esami ematochimici comprensivi di elettroforesi sierica e urinaria è risultata negativa, permettendo di

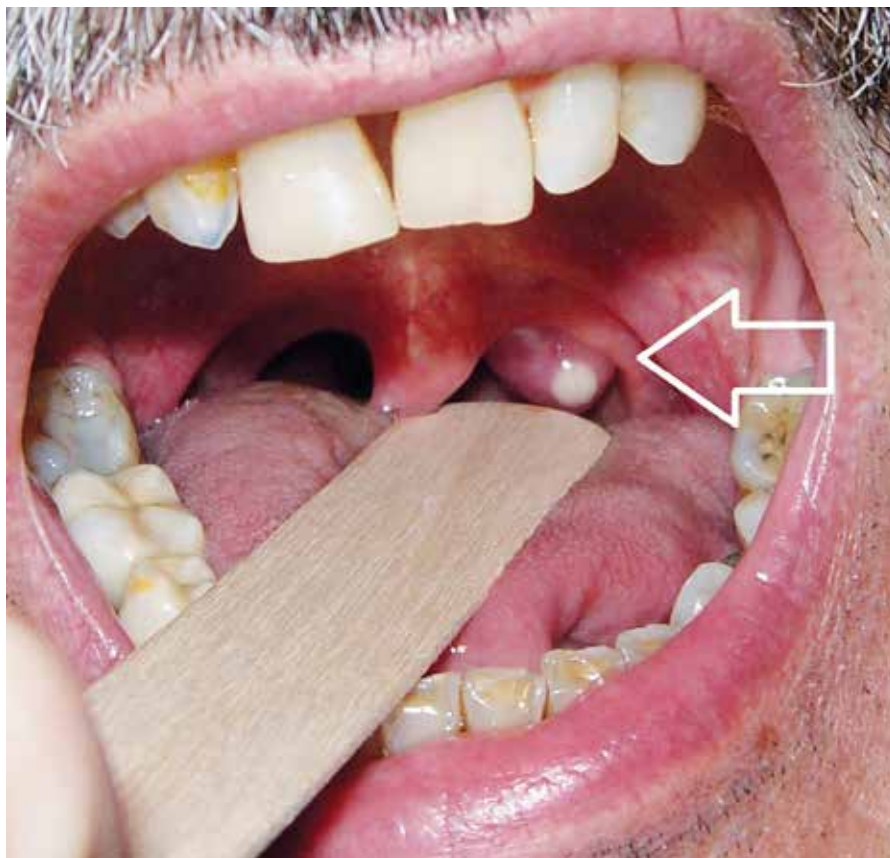


Figura 1: Immagine della regione faringea con lesione pedunculata che si estende verso il basso dal nasofaringe sinistro (freccia)

porre la diagnosi di plasmocitoma extramidollare solitario.

Le neoplasie a cellule plasmatiche sono caratterizzate da un accumulo locale di plasmacellule clonali neoplastiche, che tipicamente producono un'immunoglobulina monoclonale. Queste neoplasie possono presentarsi come una singola lesione (plasmocitoma solitario) o come lesioni multiple (mieloma multiplo). I plasmocitomi solitari rappresentano una forma poco frequente di neoplasia plasmacellulare (tra 5% e 10% del totale) e si manifestano a livello osseo (plasmocitoma osseo), ma possono anche localizzarsi in tessuti molli (plasmocitoma extramidollare, meno frequente rispetto alla manifestazione ossea) [1, 2]. I plasmocitomi extramidollari solitari sono circa il 3%

delle neoplasie a cellule plasmatiche e rappresentano 1% dei tumori nella sfera otorinolaringoiatrica. Nella casistica statunitense pubblicata 14 anni fa l'età mediana alla diagnosi era di 55 anni, circa due terzi dei pazienti erano di sesso maschile [3].

Per porre la diagnosi di plasmocitoma solitario è necessaria una biopsia che dimostri che la tumefazione consista di plasmacellule clonali (nel caso della forma extraossea la lesione deve essere localizzata nelle parti molli), sul piano radiologico la PET/TAC deve escludere altre aree con attività metabolica patologica sia a livello extra- che intraossea (con o senza lesioni litiche). Inoltre, deve essere esclusa un'infiltrazione osteomidollare diffusa con plasmacellule clonali >5% di tutte le cellule nucle-

ate. Il valore di free light chain ratio deve essere inferiore a 100 e va confermata l'assenza di segni o disfunzioni d'organo legati a un mieloma (ovvero un'anemia, un'ipercalemia o un'insufficienza renale non spiegate altrimenti) [4]. Alcuni autori ammettono la radiologia convenzionale per la ricerca di lesioni ossee litiche, ma la TAC (idealmente associata alla PET) o eventualmente la RM sono più precise, soprattutto per lesioni di piccola entità della colonna vertebrale. Soprattutto nel setting del sospetto plasmocitoma solitario un imaging di livello superiore permette di evitare di sottodiagnosticare la presenza di un mieloma multiplo [5].

A livello di manifestazione clinica la maggior parte dei pazienti con plasmocitoma extramidollare solitario presenta unicamente sintomi legati alla sede della massa. Circa 45–80% dei casi interessano il tratto respiratorio superiore (oro-nasofaringe, seni paranasali), provocando epistassi, rinorrea o ostruzione nasale [6, 7]. Sedi meno comuni includono tessuti molli/connettivi, tratto gastrointestinale, fegato, linfonodi, testicoli, cute, mammella e sistema nervoso centrale. I plasmocitomi primitivi del polmone si presentano come noduli o masse ilari, talvolta con emottisi [8]. Il trattamento dei plasmocitomi extramidollari solitari è, se possibile, la chirurgia radicale. La localizzazione di buona parte di queste lesioni, soprattutto nella regione testa-collo, è tale da rendere una chirurgia radicale un intervento mutilante. In questi casi il trattamento di scelta resta la radioterapia curativa con dosi di 40–50 Gy somministrati in modo frazionato sull'arco di 4 settimane [9]. Vi è controversia rispetto al volume da irradiare; il coinvolgimento delle stazioni linfonodali locoregionali aumenta i tassi di risposta alla terapia, ma aumenta la tossicità del trattamento. In caso di resezione istologicamente completa la radioterapia può essere

evitata, mentre dopo resezione incompleta resta raccomandata la radioterapia adiuvante.

Generalmente la manifestazione extramidollare di plasmocitoma solitario ha una prognosi migliore rispetto a quella ossea, nella quale entro 15 anni 65–100% dei pazienti evolverà in un mieloma multiplo; in effetti alcuni autori ipotizzano che in presenza di un plasmocitoma osseo solitario vi sia già una forma di mieloma multiplo indolente soggiacente [10]. Dopo la terapia locale soltanto una minoranza dei pazienti svilupperà una recidiva locale, mentre 10–20% evolverà in un mieloma multiplo. La sopravvivenza a 5 anni varia dal 40 all'85%, mentre a 10 è stimata a 70% [11], con una prognosi migliore in pazienti con coinvolgimento della regione testa-collo rispetto a quelli con manifestazione in altre localizzazioni. La serie più ampia di plasmocitomi extramidollari solitari nella sfera ORL pubblicata recentemente descrive 22 pazienti cinesi trattati con chirurgia o radioterapia e mostra un controllo locale a 5 anni di 60–90% e una sopravvivenza generale a 5 anni di 70–90% [8].

In caso di recidiva locale è necessario ripetere la valutazione iniziale con biopsia, imaging e staging completo. Se emergono criteri compatibili con un mieloma multiplo, si inizia la terapia sistemica appropriata. In assenza di criteri di mieloma la scelta del trattamento si basa sulla terapia iniziale: in caso di esito di terapia chirurgica si propone una radioterapia, mentre in esiti di radioterapia si proporrà una chirurgia e/o una nuova radioterapia. Dopo il trattamento, i pazienti sono monitorati per recidive e complicanze: imaging (PET/TAC o RM) a 3–4 mesi, poi ogni 6–12 mesi per 5 anni. Visite cliniche ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi per 3 anni, poi annuali e esami ematochimici con emocromo, creatinina, calcio, elettroforesi sierica con immunofissazione, free

light chain ratio ogni 6 mesi per 5 anni.

Nel nostro paziente è stata discussa la possibilità di una radioterapia della faringe ma essendovi stata una resezione completa ed essendo il paziente contrario al trattamento si è deciso di non sottoporlo ad alcun trattamento aggiuntivo. Il follow-up successivo (attualmente 9 anni dalla diagnosi) non ha mostrato segni di recidiva o di evoluzione in mieloma multiplo.

Solitary extramedullary plasmacytoma

Abstract

A 70-year-old man presented with nasal airway obstruction due to a pedunculated pharyngeal mass. Histopathological examination confirmed the diagnosis of a solitary extramedullary plasmacytoma, with no evidence of multiple myeloma on diagnostic work-up. Plasma cell neoplasms typically manifest either as solitary plasmacytomas (5–10% of cases) or as multiple myeloma (90–95%). Solitary plasmacytomas, characterized by localized clonal proliferation of plasma cells without systemic involvement, most commonly arise within bone but may also occur in extramedullary sites. In these cases, symptoms are primarily related to the local mass effect. The standard treatment for solitary extramedullary plasmacytoma is complete surgical excision when feasible, or curative radiotherapy, which may also serve as complementary therapy in cases of incomplete resection. Compared with osseous plasmacytoma, the extramedullary variant generally has a more favorable prognosis. Following local therapy, only a minority of patients develop local recurrence, while 10–20% progress to multiple myeloma. The five-year overall survival rate ranges from 40% to 85%, highlighting the importance of close

follow-up for at least five years. In our patient, given a radical surgical resection, no additional therapy was administered. Subsequent follow-up (currently nine years after diagnosis) has shown no evidence of local recurrence or progression to multiple myeloma.

Keywords:

solitary extramedullary plasmacytoma; multiple myeloma

Bibliografia

1. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D, Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum, British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology: Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol.* 2004;124(6):717-726.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548.
5. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:895765.
6. Bataille R, Sany J. Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer.* 1981;48(3):845-851.
7. Hu X, Peng C, Wang P, Cai J. Extramedullary plasmacytoma of nasal cavity: a case report and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2022;101(6):NP245-NP250.
8. Zhu X, Wang L, Zhu Y, Diao W, Li W, Gao Z, Chen X. Extramedullary plasmacytoma: long-term clinical outcomes in a single-center in China and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(4):227-232.
9. Goyal G, Bartley AC, Funni S, Inselman J, Shah ND, Marshall AL, Ashrani AA, Kapoor P, Durani U, Hashmi SK, Siddiqui MA, Bua-di FK, Go RS, Kyle RA, Kumar S, Gonsalves WL. Treatment approaches and outcomes in plasmacytomas: analysis using a national dataset. *Leukemia.* 2018;32(6):1414-1420.
10. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1997;11(1):71-87.
11. Dimopoulos MA, Hamilos G. Solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(3):255-259.

Affiliazioni

Dr. med. Sandro Bonetti
Istituto di medicina di famiglia,
Università della Svizzera Italiana,
Lugano (Svizzera)

Dr.ssa med. Erika Lerch
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana,
Ente Ospedaliero Cantonale
Università della Svizzera Italiana,
Lugano (Svizzera)

Dr. med. Andrea Ferrazzini
Specialista FMH in otorinolaringoiatria
Via Lugano 4, 6500 Bellinzona (Svizzera)

Autore corrispondente: Sandro Bonetti,
email: sandro.bonetti@hin.ch

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: concettualizzazione; preparazione del manoscritto; figure e versione finale: SB, GM, AF.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Fondi e sponsor: nessuno.
- Etica: non necessaria per un articolo di questo tipo.
- Accesso ai dati grezzi: nessun dato grezzo disponibile per questo articolo.

QUANDO NON È FASCITE NECROTIZZANTE: UN CASO DI ENFISEMA SOTTOCUTANEO BENIGNO

Maria Navarrete Dättwyler, Carlo Zammarra, Michael Llamas, Adam Ogna, Gabriel Bronz

Ricevuto: 25.09.2025
revisionato: 30.09.2025
accettato: 13.10.2025

© The Author(s) 2025

ISSN print: 1421-1009
ISSN online: 3042-6138

DOI: 10.63648/6mqybf02

Case report

A.A., donna di 54 anni, in buona salute, consulta in urgenza per una tumefazione della mano sinistra. Riferisce che circa 15 ore prima ha riportato una ferita superficiale con un tagliacarte nello spazio interdigitale tra primo e secondo dito della mano sinistra. Al risveglio nota gonfiore della mano e riduzione della mobilità articolare. Riferisce un minimo dolore (scala NRS 1/10), nega febbre o sintomi sistemici. All'esame obiettivo paziente in buone condizioni generali, normotesa (139/68 mmHg), normocardica (79 bpm), normosaturante in aria ambiente (98%), apiretica (37.2°C). Il dorso della mano sinistra appare tumefatto con una piccola lesione da taglio di 2 mm nel primo spazio interdigitale (**Figura 1A**). Non si osservano rubor, calor, functio lesa o secrezioni. Non vi sono deficit neurovascolari periferici e lo stretching passivo delle dita e del polso è indolente. Alla palpazione si rileva un crepitio esteso dal dorso della mano fino al gomito, senza associata dolorabi-

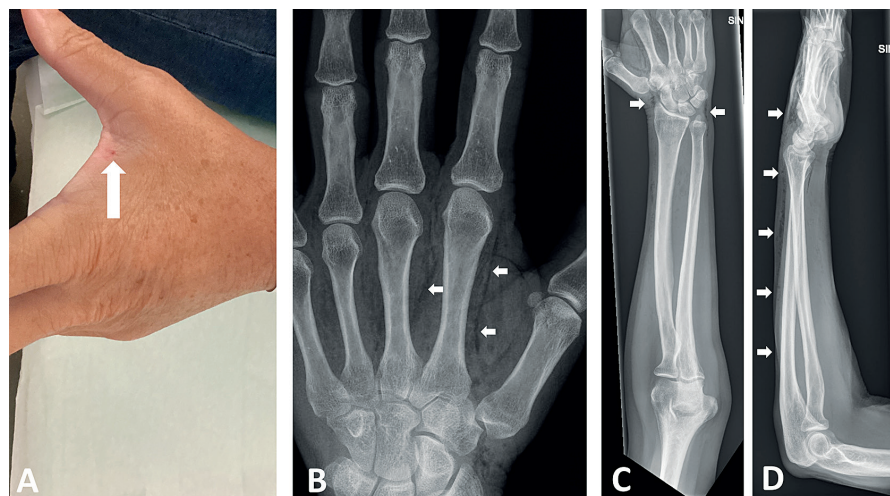


Figura 1: lesione millimetrica a carico del primo spazio interdigitale della mano sinistra (pannello A); distribuzione dell'aria nei compartimenti sottocutanei senza coinvolgimento di quelli interfasciali e intramuscolari (pannello B-D). Consenso scritto per la pubblicazione delle immagini ottenuto dalla paziente.

lità. Gli esami di laboratorio (inclusi gli indici di flogosi) sono nei limiti di norma. La radiografia della mano ed avambraccio evidenzia un enfisema sottocutaneo, senza coinvolgimento delle fasce muscolari (**Figura 1B-D**).

Discussione

La presenza di crepitazioni sottocutanee (ossia di aria nei tessuti molli) deve far pensare in prima istanza a condizioni gravi come la fascite necrotizzante o la gangrena gassosa. Queste sono caratterizzate dalla triade di 1. enfisema sottocutaneo, 2. eritema, e 3. dolore sproporzionato alla clinica. Si associano inoltre febbre, compromissione dello stato generale ed aumento degli indici infiammatori [1]. Nel nostro caso, i reperti sono invece opposti: ottime condizioni generali, dolore minimo, parametri vitali normali e indici di flogosi nella norma. Nel nostro caso, le radiografie mostrano un elemento distintivo: l'aria è confinata al tessuto sottocutaneo, con preservazione dei restanti spazi. Nella fascite necrotizzante o nella gangrena gassosa, invece, l'aria si estende tipicamente anche negli spazi interfasciali e intramuscolari [1].

Il punteggio LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) (**Tabella 1**), utilizzato per stimare il rischio di fascite necrotizzante, risulta pari a 0, ossia un basso rischio. Pertanto, alla luce dei dati clinico-laboratoristici, il sospetto clinico si indirizza verso un'origine non infettiva.

La letteratura descrive diverse cause non infettive di enfisema sottocutaneo [2]: diffusione di aria da organi cavi (es. leak dal sistema broncopolmonare come polmonite, pneumotorace, pneumomediastino, crisi bronco-ostruttiva acuta, o perforazione del tratto digerente), traumi ad alta energia o pressione (es. esplosioni, ferite da arma ad aria compressa), manovre iatrogene (es. estrazioni dentarie, irrigazione con perossido di idrogeno), traumi da strumenti pneumatici o a vibrazione, e infine l'enfisema sottocutaneo benigno. Nel nostro caso, in assenza di eventi respiratori acuti, traumi maggiori o procedure iatrogene, l'ipotesi più plausibile è quella di enfisema sottocutaneo benigno. Nell'enfisema sottocutaneo benigno, grandi quantità di aria possono penetrare nei tessuti molli a partire da piccole ferite cutanee (ad es. morsi di

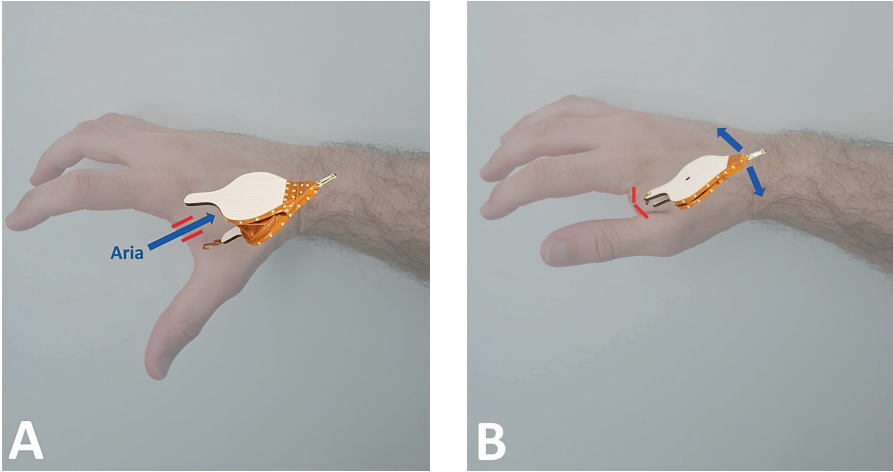


Figura 2: meccanismo a mantice e a valvola unidirezionale alla base dell'enfisema sottocutaneo benigno.

insetto, biopsie cutanee, escoriazioni semplici), classicamente a carico della mano o del gomito. La patofisiologia di questa entità si basa su tre mec-

Variabile	Valore	Punti
Proteina C reattiva (mg/L)	<150	0
	≥150	4
Leucociti (×10 ⁹ /L)	<15	0
	15–25	1
	>25	2
Emoglobina (g/L)	>135	0
	11–135	1
	<110	2
Sodio (mmol/l)	≥135	0
	<135	2
Creatinina (μmol/L)	≤141	0
	>141	2
Glucosio (mmol/L)	≤10.0	0
	>10.0	1

Tabella 1: Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC)-Score per valutare il rischio di fascite necrotizzante. Un punteggio ≤ 5 indica un rischio basso; 6-7 un rischio intermedio; e ≥ 8 un rischio elevato.

canismi [3]. Primo, un meccanismo a mantice (*bellows mechanism*): movimenti ripetitivi, come adduzione e abduzione della mano, aspirano aria nel sottocute. Secondo, un meccanismo valvolare unidirezionale (*one-way valve mechanism*): la ferita agisce da valvola che lascia entrare aria ma ne impedisce la fuoriuscita (**Figura 2**). Terzo, l'accesso attraverso un *locus minoris resistentiae*: aree come il dorso della mano o il primo spazio interdigitale sono sedi di minor resistenza, dove l'aria può facilmente penetrare e diffondersi nel sottocute in caso di porte d'ingresso. Il trattamento è solitamente conservativo, con riassorbimento spontaneo dell'aria entro tre settimane. È raccomandata l'immobilizzazione dell'articolazione prossimale per limitare i movimenti alla base del meccanismo a mantice [4]. Alcuni autori propongono una profilassi antibiotica, sebbene non esista un consenso unanime [5]. La fasciotomia è raramente necessaria (solo se persistenza o complicazioni), ma viene spesso eseguita per mancato riconoscimento dei quadri benigni o timore di infezioni gravi [6]. Nell'enfisema sottocutaneo benigno, la sindrome compartimentale rappresenta l'unica potenziale complicanza

grave. I segni clinici includono dolore (specie alla mobilizzazione passiva), pallore, poichiloteremia, assenza di polso, paralisi o parestesie. Riprendendo l'anamnesi con la paziente ci riferisce che subito dopo l'incidente ha posizionato la mano sotto il getto d'acqua di un rubinetto con aeratore, percependo dolore intenso. Questo suggerisce così l'ingresso di aria attraverso la ferita con conseguente diffusione tramite i tre meccanismi sopracitati. La paziente è stata gestita in maniera conservativa, con immobilizzazione dell'arto e terapia antibiotica profilattica per via orale per cinque giorni. Il controllo clinico a 24 ore ha mostrato una netta regressione dell'enfisema e della tumefazione, senza comparsa di febbre o altri segni di infezione. In caso di fascite o gangrena, due patologie a rapida evoluzione, si sarebbe osservato un repentino peggioramento del quadro locale e sistemico.

Conclusion
Il riconoscimento tempestivo dell'enfisema sottocutaneo benigno è fondamentale per distinguerlo da patologie infettive gravi e rapidamente evolutive. Una diagnosi accurata consente una gestione conservativa sicura, evitando procedure invasive e trattamenti antibiotici non necessari.

When it's not necrotizing fasciitis: a case of benign subcutaneous emphysema

Abstract
A 54-year-old woman presented with hand swelling 15 hours after sustaining a superficial incision between her fingers with a letter opener. She was afebrile and reported minimal pain. Examination revealed crepitus extending from the dorsum of the hand to the forearm, without inflammatory signs. Radiographs showed subcutaneous emphysema without fascial involvement, and inflammatory markers

A cura dell'Istituto
di medicina
di famiglia USI



were normal. Infectious causes such as necrotizing fasciitis were excluded, and a diagnosis of benign subcutaneous emphysema was made. The patient recovered fully with immobilization and prophylactic antibiotics.

Keywords:

subcutaneous emphysema,
necrotizing fasciitis, gas gangrene

Bibliografia

1. Tso DK, Singh AK. Necrotizing fasciitis of the lower extremity: imaging pearls and pitfalls. *Br J Radiol.* 2018;91(1088):20180093.
2. Akeely YY, Alesa S, Hassan HG, Almarzouqi S, Alchammat MZ, Elghor O, Patel SB, Shaat EH. A rare case of subcutaneous emphysema in a young and healthy patient with parainfluenza virus 3 pneumonia. *Respirol Case Rep.* 2024;12(9):e70025.

3. Rothenberger J, Held M, Jaminet P, Stahl S, Rahmanian-Schwarz A, Schaller HE. Benign subcutaneous emphysema caused by a bellows mechanism of the first interdigital space. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2013;45(5):311-313.
4. John DG, Carlin WV. An unusual case of surgical emphysema. *J Laryngol Otol.* 1986;100(10):1209-1211.
5. Fowler JR, Rerko MA, Grand AG. Benign subcutaneous emphysema of the upper extremity. *Orthopedics.* 2013;36(11):e1458-60.
6. Karahan N, Özttermeli A. Subcutaneous emphysema or necrotizing fasciitis after insect bite? *Trauma Case Rep.* 2020;29:100353.

Affiliazioni

Dr.ssa med. María José Navarrete Dättwyler,
Prof. Dr. med. Adam Ogna,
Dr. med. Gabriel Bronz
Servizio di medicina interna,
Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale,
Locarno (Svizzera)

Dr. med. Carlo Zamarra
Servizio di chirurgia, Ospedale La Carità,
Ente Ospedaliero Cantonale, Locarno (Svizzera)

Dr. med. Michael Llamas
Servizio di medicina intensiva,
Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale
Servizio di medicina interna,
Ospedale La Carità, Ente Ospedaliero Cantonale,
Locarno (Svizzera)

Autore corrispondente: Gabriel Bronz,
email: gabriel.bronz@hotmail.com

Dichiarazioni

- Ruolo degli autori nella preparazione del manoscritto: concettualizzazione: MND, GB; preparazione del manoscritto: MND, CZ, GB; tabelle e figura: MND, GB; revisione del manoscritto: CZ, ML, AO; versione finale: MND, CZ, ML, AO, GB.
- Conflitti di interesse: nessuno.
- Fondi e sponsor: nessuno.
- Etica: consenso informato ottenuto per la pubblicazione delle immagini.
- Accesso ai dati grezzi: nessun dato grezzo disponibile per questo articolo.

Annuncio pubblicitario



Organizzatore dell'evento in collaborazione con il Servizio di
Endocrinologia e Diabetologia, Ente Ospedaliero Cantonale

Scheda Iscrizione

FORMAZIONE

ENDOCRINOLOGIA TICINO: APPROCCIO INTEGRATO
TRA SPECIALISTI E TERRITORIO - 11.12.2025
Campus Est USI - Aula Polivalente

Nome e Cognome

Indirizzo

CAP

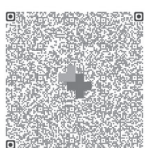
Cellulare

Mail

Partecipo alla formazione
Non partecipo

☐
☐

Da inviare l'iscrizione entro il 10.12.2025 a ticino@swissinfomed.org



Data

Firma

SCANSIONA PER INVIARCI LA CONFERMA



Formazione

ENDOCRINOLOGIA TICINO: APPROCCIO INTEGRATO TRA SPECIALISTI E TERRITORIO

Giovedì
11 DICEMBRE

Ore
14:00

Campus est USI - Aula polivalente

Via La Santa 1,
6962 Viganello

- Meetings
- Simposi
- Congressi

Supporto scientifico
ed organizzativo
No Profit

