

EMATOLOGIA

EMATOLOGIA	1
EMOPOIESI E MIELOPOIESI	5
EMOPOIESI	5
Midollo osseo	5
Fattori stimolanti la crescita	5
Fattori inibenti la crescita	7
Eritrocita	7
ANEMIE	7
DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE	7
I GRUPPO: eritroblastopenia	8
Congenita (Diamone Blackfan):	8
Acquisita o Aplasia pura eritrocitaria (PRCA):	9
Insufficienza renale	9
Fisiologia dei Folati	10
Fisiologia della B12	11
II GRUPPO: Eritroblastolisi, eritropoiesi inefficace, pochi reticolociti, + eritroblasti:	11
Anemia Megaloblastica: Difetto di sintesi del DNA.	11
III GRUPPO:	12
Talassemie	12
Emoglobinopatie	15
Anemia Falciforme	15
Anemia Sideropenica: E' la più frequente delle anemie del III gruppo.....	16
ANEMIE IV GRUPPO	18
ALTERAZIONI CONGENITE O ACQUISITE DELLA MEMBRANE ERITROCITARIA	19
Sferocitosi Ereditaria (Minkowsky-Chauffard)	19
Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN)	20
ANEMIE EMOLITICHE ENZIMOPENICHE	21
Anemia da deficit di Piruvato-chinasi (PK).....	21
Anemia da deficit di Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G-6-PDH).....	22
ANEMIE EMOLITICHE IMMUNI	23
ANEMIE EMOLITICHE ALLOIMMUNI.....	25
Malattia emolitica del neonato (MEN)	25
Reazioni emolitiche trasfusionali da incompatibilità.....	26
ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI (MEA)	26
MEA da anticorpi Caldi	26
MEA da anticorpi freddi	27
CAUSE MECCANICHE.....	27
GRANULOCITI E MONOCITI	28
GRANULOCITOPOIESI	28
Granulociti neutrofili.....	28
Malattia Granulomatosa cronica	29
Leucocitosi Neutrofila.....	29
Granulociti eosinofili	29
Sindr. Ipereosinofila.....	29
MONOCITOPOIESI	30
PATOLOGIA DEL SISTEMA GRANULO-MONOCITICO	30
PATOLOGIA NON NEOPLASTICA DELLA GRANULOCITOPOIESI	31
Granulocitopenia e Agranulocitosi	31
Granulocitopatie.....	32

MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA (CGD)	32
LEUCEMIE	34
LEUCEMIE MIELOIDI O SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE	35
LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI (LAM) O SINDR. MIELOPROLIFERATIVE ACUTE	37
SINDROMI MIELODISPLASICHE (MDS)	41
SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE	44
LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	44
POLICITEMIA VERA (M. DI VAQUEZ)	47
TROMBOCITEMIA ESSENZIALE (TE)	49
MIELOFIBROSI IDIOPATICA	51
PATOLOGIA NON NEOPLASTICA DEL SIST. MONOCITO-MACROFAGICO	53
PATOLOGIA INFETTIVA	53
TOXOPLASMOZI	53
LINFOADENITI DA INOCULAZIONE (MALATTIA DA GRAFFIO DI GATTO)	54
TESAURISMOZI O MALATTIA DA ACCUMULO	54
Malattia di Gaucher:	54
Malattia di Niemann-Pick	55
PATOLOGIA NEOPLASTICA NON LEUCEMICA DELI ELEMENTI MONOCITO-MACROFAGICI	
DENDRITICI	55
Sarcoma istiocitico	55
Istiocitosi a cellule di langerhans [Istiocitosi X]	56
APLASIA MIDOLLARE o ANEMIA APLASTICA	56
APLASIE MIDOLLARI CONGENITE	56
Anemia di fanconi	56
APLASIA MIDOLLARE ACQUISITA	58
LINFOCITOPOIESI	60
LINFOCITI	60
PATOLOGIA DEL LINFOCITO	61
PATOLOGIA INFETTIVA DEL LINFOCITO	61
Mononucleosi infettiva	61
SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE	62
SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE AD ESPRESSIONE LEUCEMICA	62
Leucemia acuta linfoide (LAL)	62
Leucemia linfatica cronica (LLC)	64
Leucemia prolinfocitica (LPL)	66
Leucemia a tricoleucociti (Tricoleucemia) [HLC]	66
SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE AD ESPRESSIONE LINFOMATOSA	68
Linfoma di Hodgkin (LH)	68
Linfomi non Hodgkin (LNH)	71
LINFOMI NON HODGKIN AD INSORGENZA EXTRANODALE	73
GAMMAPATIE MONOCLONALI	74
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO o Trapianto di cellule staminali (TMO)	80
TRAPIANTO (O INFUSIONE) DI CELLULE STAMINALE AUTOLOGHE	80
TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI ALLOGENICHE	80
TRAPIANTO SINGENICO	81
EMOSTASI, PIASTINE E FATTORI PLASMATICI	82
PIASTRINOPOIESI E REGOLAZIONE DELLA MEGACARIOCITOPOIESI	82
PIASTRINE	82
COAGULAZIONE DEL SANGUE	84
MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE	84
FIBRINOLISI	86
APPROCCIO CLINICO-LABORATORISTICO AL PZ EMORRAGICO	87

MALATTIE EMORRAGICHE VASCOLARI	89
MALFORMAZIONI STRUTTURALI DEI VASI	89
FORME CONGENITE	89
Teleangectasia emorragica ereditaria (Malattia di Rendu-Osler)	89
FORME ACQUISITE.....	90
Porpora senile o di Bateman	90
VASCULITI AUTOIMMUNI	90
Sindrome di Schonlein-Henoch	90
MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTO PIASTRINICO	91
PIASTRINOPENIE	91
I GRUPPO: PIASTRINOPENIE DA RIDOTTA PRODUZIONE	92
II GRUPPO: PIASTRINOPENIE DA PIASTRINOPOIESI INEFFICACE	92
Sindrome di Wiskott-Aldrich	92
Anomalia di May-Haegglin	92
III GRUPPO: PIASTRINOPENIE DA AUMENTATA DISTRUZIONE	92
Porpora trombocitopenica idiopatica (TPI) o Morbo di Werlhof	92
PIASTRINOSI	94
PIASTRINOPATIE	94
Piastrinopatie Congenite	94
Tromboastenia di Glanzmann	94
MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTI PLASMATICI	95
Emofilia A	95
Emofilia B	97
Emofilia C	97
Malattia di von Willebrand	98
Coagulazione intravasale disseminata (CID)	100
MICROANGIOPATIA TROMBOTICHE:	102
Porpora trombotica Trombocitopenica (PTT) o Sdr di Moschcowintz	102
Sindrome uremico emolitica di Gasser	103
Iperfibrinolisi patologica	104
TROMBOFILIA	104
LA TRASFUSIONE DEL SANGUE	105
RACCOLTA DEL SANGUE:	105
TERAPIA TRASFUSIONALE	106
LE REAZIONI TRASFUSIONALI	109
REAZIONI TRASFUSIONALI EMOLITICHE	109
Le reazioni trasfusionali emolitiche immediate	109
Reazioni emolitiche ritardate	109
REAZIONI TRASFUSIONALI NON EMOLITICHE	109
Reazione cutanea di ipersensibilità immediata	110
Reazioni trasfusionali non emolitiche febbrili	110
Sovraccarico circolatorio	110
Insufficienza polmonare acuta trasfusionale	110
Contaminazione batterica	110
Complicanze metaboliche	110
Trasmissione di malattie infettive	110
Immunomodulazione	110
AUTOTRASFUSIONE	111
Predeposito	111
Emodiluizione preoperatoria	111
Recupero intraoperatorio	111
Recupero post-operatorio	111

EMOPOIESI E MIELOPOIESI

EMOPOIESI

Mielopoiesi

Eritropoiesi

Granulocito-Monopoiesi

Megacariocitopoiesi

Linfocitopoiesi

Midollo osseo

25% Midollo rosso

75% Midollo giallo (adiposo): Riserva funzionale (x 6-8 volte)

Osteopetrosi: Abolizione dello spazio vuoto, (ossa di marmo): *Rara*

Microambiente (extracellulare)

Supporto:

Ancoraggio, orientamento dei precursori emopoietici

Compartimentalizzazione dei fattori emopoietici

Regolazione della proliferazione (prova con topi di steel)

Frazione cellulare (fibroblasti, C. Endoteliali, C. Nervose)

Macrofagi: Centrali: Isolotti eritroblastici (Burst Promoting Activity)

Perisinusali: Fagocitosi, APC

Mesenchimali staminali (MSC): CD45 (-), CD34 (-): 0,01%

(La maggior parte è in fase Go , quindi il midollo è un tessuto longevo)

Figura pagina 4

Fattori stimolanti la crescita

Citochine

- Su cellule immature SCF (Stem cell Factor), FLT-3L
- Specifici EPO, M-CSF, IL-5
- Non-Specifici G-CSF, IL-3, IL-4
- Sinergistici ???

Causa di Malattia

EPO: Esiste una forte variabilità individuale di Hb perché vi è un elevato polimorfismo del recettore per l'EPO (che è troncato). Nell'IRC: Diminuisce EPO, prodotta 80% dal rene, che non risponde più alla diminuzione di [O₂]

G-CSF: Causa di un difetto immunitario congenito grave

Usi in clinica:

TPO: E' immunogena e pare indurre Leucemia. Agisce in modo sinergico con IL-11 (Si usa in clinica)

G-CSF: Accorcia la fase aplastica post-trapianto... Si usa in soggetti che per motivi religiosi non accettano il trapianto.

EPO: Si usa nelle sindromi con anemia cronica (neoplasie, lievi displasie). Agisce a livello alto, per questo l'effetto si vede dopo 15 giorni. Ovvio che affinché funzioni serve la presenza di Ferro.

Meccanismo: Agisce su cellule poco sensibili a livelli fisiologici di EPO inibendone l'apoptosi.

- *Leucemia mieloide cronica (LMC)*: Per traslocazione specifica si forma un nuovo gene codificante per una proteina causa della malattia. Con la terapia genica, immettendo nella cellula un RNA a doppia elica si blocca l'espressione del gene corrispondente.
- *Le donne hanno meno Hb perché gli estrogeni bloccano i fattori di trascrizione ELKF, GATA-1.*

Unità funzionale dell'eritropoiesi: **ERITRONE**: Rendimento 85-90%

<i>Cellule proliferanti</i> :	BFU-E (early, late),	Go, CD34 +
	CFU-E	S,CD34(-),HLA-II(-),Rh,Glicoforina A.
	Proeritroblasti	Riconoscibile al microscopio ottico
25% del M.Osseo	Eritroblasti	Cessa di proliferare quando Hb=20%: espelle il nucleo
<i>Non proliferanti</i>	Reticolocita	Ancora qualche mitocondrio
	Eritrocita	20-30 ml/die

Fattori inibenti la crescita

- TGF- β
- MIP-1 α = + CFU-GM; – EPO stimolati
- TNF- α , INF

Eritrocita

Dimensioni: 6-8 μ m. Peso: 30 pg. Hb = 36% del volume. Nei capillari diventa ellissoidale.

Metabolismo:

1. Protegge Hb dalle ossidazioni permanenti (catalasi, perossidasi)
2. Mantiene ferro in stato ferroso (2+). Evitando la formazione dello stato ferrico (Metaglobina) grazie a: Metaglobina redattasi NADH dipendente
3. Glicolisi anaerobia, produce ATP: Mantiene il gradiente osmotico.

Proteine integrali: **Banda 3** (25%): Trasporta HClO₃/Cl⁻; Regola la glicolisi, Proprietà antigeniche (fattori I, i)

Glicoforina: Gruppi ematici MN (Glic.A), Ss (Glic.B).

Proteine del citoscheletro: Spectrina, Actina.

Distruzione: Col deteriorarsi della membrana plasmatica si scoprono antigeni riconosciuti dai macrofagi del sistema reticolo endoteliale.

Anelli Pirrolici + Fe = Eme, + Proteina (globina) = Hb

ANEMIE

Definizione: Riduzione della quantità totale di Hb e all'interno dei globuli rossi.

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

Si intende una riduzione della quantità totale di Hb circolante nel sangue periferico e dentro i GR

Quattro gruppi:

I: Ridotta formazione di eritroblasti (Aplasia)

- Eritroblastopenia congenita, acquisita
- Anemia da Insufficienza Renale

II: Ridotta formazione di eritrociti (Eritropoiesi inefficace)

- Carenza di B12 o Folati
- Anemia saturnina

III: Ridotta sintesi di Hb

- Talassemie
- Carenza ferro o B6
- Anemia associata a flogosi

IV: Ridotta sopravvivenza degli eritrociti (Emolisi)

- Alterazione eritrocita
- Emolisi autoimmune, o meccanica

Diagnostica nelle anemie

Bisogna conoscere la quantità totale di Hb. Ciò non è possibile quindi si usa la [c] dando $V = \text{cost}$.

In due condizioni questo non è vero:

- Emorragia acuta: Non c'è stato ancora tempo per emodiluizione e richiamo da liquido del LEC
- Gravidanza: Aumenta il volume totale plasmatico

Anemia: Hb: Maschi < 12,5 g/dl; Femmine < 11,5 g/dl: *Lieve* > 10; *Moderata*: 8-10; *Grave* < 8

N° GR: non si prende in considerazione (An sideropenica e Talassemia eterozigote = aumento GR).

I GRUPPO: eritroblastopenia

Congenita (Diamond Blackfan):

Autosomica Dominante o recessiva. Si presenta ad 1 anno.

Patogenesi: Aumenta l'apoptosi di BFU-E, CFU-E. Migliora con IL-3 e GM-CSF

Clinica: Grave, Nel 30% vi sono malformazioni scheletriche, oculari, renali, cardiache, gonadiche e ritardo mentale.

Laboratorio. Normocromica, Normocitica (o lieve Macroцитosi).

Leucociti, Piastrine : Normali

Mielobiopsia: Forte diminuzione degli eritroblasti, rara iperplasia dell'eritrono.

D&D: Anemia emolitica da parvovirus B19 (Eritroblastopenia infantile transitoria: PRCA acuta)

Terapia: Corticosteroidi (efficacia 60-80%); Ciclosporina (E:20%); Trapianto allo genico; Trasfusione + terapia chelante il Fe.

Acquisita o Aplasia pura eritrocitaria (**PRCA**):

Acuta: Infanzia; *Cronica*: Anziano

Patogenesi: Sembra essere dovuta ad un difetto di EPO:

Eziologia: Timoma: Frequente. Si fa la TAC al mediastino

Neoplasie ematologiche

Farmaci

Anemia emolitica autoimmune

Insufficienza renale grave

Infezioni (Parvovirus B19): Nei malati di anemia falciforme causa gravi anemie.

Carcinomi

Idiopatica

D&D: Mielodisplasia con eritropoiesi ipoblastica (Sideroblasti a cordone, Assente crescita in vitro dei progenitori)

Laboratorio: Normocromica, Normocitica

Clinica: Moderato-Grave

Terapia: Immunosoppressori (Azatiopirina se refrattari ad altri).

PRCA *Cronica*: Remissione nel 40% in 4 settimane. Serve terapia di mantenimento.

PRCA *Acuta*: Si risolve da sola in 1-3 settimane

Insufficienza renale

Eziologia: - EPO

- Eritrociti
- Piastrine (piastrinopenia uremica) = Emorragie gastrointestinali.

Tox: Spermina, Ormone paratiroideo

Clinica: Uremia + Anemia

Laboratorio: Normocromica, Normocitica, - EPO, - Sideremia, - Ferritinemia, - Folati (per via della dialisi).

Aspetti morfologici: Echinocitosi, Acantocitosi, Schistocitosi

Osteomieliopsia: Fibrosi midollare (osteite fibrosa da iperparatiroidismo secondario).

Diagnosi: Emolisi (reticolocitosi, + bilirubina indiretta, + LDH) + Piastrinopenia + IRA = Sindr. Uremico emolitica.

Terapia: EPO ricombinante (rhEPO): Sottocute (+ efficace); Endovena (nei dializzati ospedalizzati). Si porta l'Hb fino a 10-11, poi iniziano gli

Effetti collaterali: Ipertensione, Trombosi.

Per valutare se la terapia funziona si dosa il recettore della transferrina (TfR).

Se la terapia fallisce può essere dovuto a: - Fe (emazie ipocromiche, Rilascio del ferro da parte del Reticolo endoteliale lento rispetto alla veloce espansione eritrocitaria).

- Sideremia; Intossicazione da Alluminio; Flogosi; Fibrosi midollare

Fisiologia dei Folati

- Distrutti dalla cottura
- Assorbimento catalizzato dalla vit. B₁₂ che catalizza la reazione di rimozione del gruppo N 5 metilico.
- Poca riserva: La carenza compare dopo alcuni mesi.
- Servono alla produzione di Purina, Metionina, dTMP, dUMP. (metotrexate blocca produzione di dTMP).

Cause di carenza: Insufficiente introito (Anziani, Alcoolisti)

- + Consumo (Gravidanza)
- Assorbimento (Alcoolisti)
- Alterato metabolismo (Farmaci: Metotrexate).

Clinica & Laboratorio: Come carenza da B₁₂. Non si hanno i segni neuronali.

Diagnosi: Dosaggio dell'acido folico nel siero (influenzato da alimentazione recente),
o Intraeritrocitario (+ affidabile).

Terapia: Sostitutiva.

Fisiologia della B12

- Grandi riserve di B₁₂: Carenza si manifesta dopo anni.
- Assorbita nell'ileo distale
- Veicola assorbimento dei folati.
- Entra nella produzione di Metionina, Colina, Fosfolipidi = Mielina.

II GRUPPO: Eritroblastosi, eritropoiesi inefficace, pochi reticolociti, + eritroblasti:

Anemia Megaloblastica: Difetto di sintesi del DNA.

Eziologia: Carenza di B₁₂ (cobalamina: Contiene Cobalto).

- *Forme pernicioso simili* = Dieta vegetariana, Pat. ileali, Botriocefalo (parassita che consuma B12), Gastrectomia.
- *Anemia perniciosa:* Pat. Autoimmune: Nel 90% I ganti-cellule parietali. 60% anti-FI (Solo questi sono specifici)

Clinica: Anemia megaloblastica, Pat. Gastrointestinale, Lesioni neurologiche, Colorito bianco giallastro, afosi, glossite.. Diarrea, malassorbimento, demielinizzazione (a volte reversibile).

Rari: Febbricola, Epatosplenomegalia, Segni nervoso (babinski +, Romberg +, andatura paralitico-spastica)

Laboratorio: + MCV (proporzionale al grado di anemia), Leucociti e piastrine Normali.

Microscopio ottico: Caratteristiche patognomiche: Macroovocitosi eritrocitaria, Ipersegmentazione dei granulociti neutrofili.

Mielobiopsia: Megaloblastosi basofila

Diagnosi: 1) Clinica + Dosaggio Vitamina + Quadro ematologico

2) Test di schilling: B₁₂ marcata legata e non al fattore intrinseco (FI).

Terapia: Sostitutiva, Nell'anemia perniciosa (immunosoppressori).

III GRUPPO:

- Riduzione della sintesi di Hb, Eritroblastogenesi e vita eritrocitaria normali.
- Sempre Ipocromiche, Microcitiche.

EMOGLOBINOPATIE E TALASSEMIE

- Disordini genetici
- Varianti strutturali per perdita, sostituzione di un amminoacido
- Alterazione della sintesi di catene globiniche normali (talassemie)
- Varianti strutturali prodotte ad un ritmo ridotti (simili alle talassemie)
- Persistenza ereditaria di HbF

Talassemie

- Anche se posseggono una certa quota di eritropoiesi inefficace, l'alterazione della sintesi è significativamente più compromessa.
- Normalmente l'Hb è normale con alcune eccezioni.

Fisiologia delle Hb: Embrione (Gower 1 $\zeta_2\varepsilon_2$), Prime settimane (Portland $\alpha_2\gamma_2$; Gower 2 $\alpha_2\varepsilon_2$); Poi HbF ($\alpha_2\gamma_2$), Alla nascita (HbA $\alpha_2\beta_2$; HbA2 $\alpha_2\delta_2$)

β -Talassemie (prevalenza: 3 milioni/50 milioni)

Aspetti genetici e molecolari: Forma + severa (Morbo di Cooley). Mutazione puntiforme. Aut.Dom. La β -talassemia può essere β^0 o β^+ . La $\delta\beta$ -Talessemia è caratterizzata da ridotta o assente produzione di catene δ e β .

Aspetti Clinici:

Maior (Cooley): Omozigosi per allele: β^0 , β^+ , $\delta\beta$, Hb Lepore.

Patogenesi: Le catene α libere precipitano causando lisi eritroblastici. Il marker fenotipico è ++ HbF

Clinica: Grave anemia congenita cronica refrattaria ad ogni trattamento.

Epatomegalia (emopoiesi extramidollare, deposito di ferro da terapia trasfusionale), *Splenomegalia* (iperplasia della polpa rossa), Ittero.

Segni da emocromatosi: Miocardisclerosi, Diabete mellito, Ins.Pancreatica, Ins.Ipofisaria, Ins.Gonadica, Ins.Surrenalica, Cirrosi. Incompleto sviluppo sessuale e somatico.

Rarefazione delle ossa da Iperplasia dell'eritrono (cranio a "spazzola", Facies "simil-asiatico").

Laboratorio: Hb 4-6 g/dl. Eritrociti ipocromici $2 \times 10^6/\mu\text{l}$. Iperbilirubinemia (non coniugata 4-8 mg/dl). Vita media emazie 20-30 giorni.

Striscio di sangue: Alterazioni morfologiche tipiche (anisopoichilocitosi, leptocitosi, schistocitosi). Numerosi Eritroblasti ortodromici nel sangue periferico.

Mielobiopsia: Iperplasia eritroblastici, segni citologici dell'eritropoiesi inefficace (eritroblasti basofila e policromatofili, eritrofagocitosi istiocitaria, vacuolizzazione e inclusioni citoplasmatiche). Molto ferro emosiderinico.

Diagnosi: Definitiva con elettroforesi della Hb e dimostrazione di ++ di HbF accompagnata da HbA (β^+) o senza HbA (β^0) Hb Lepore. Se presente solo HbF ($\delta\beta^0$)

Terapia: Terapia trasfusionale (+ Evita deformazioni scheletriche, ipogonadismo, crescita staturale e intellettiva. – Emocromatosi secondaria, epatiti virali).

Cardini della terapia:

- Hb > 10,5-11 g/dl.
- Prevenire le complicanze della terapia stessa (chelanti del ferro: Desferrioxamina B)
 - Utile la splenectomia quando è richiesto un eccesso di trasfusioni.
 - Trapianto di midollo allogenico, risultati negli ultimi tempi.

Intermedia (minor [IT])

Genetica: Doppia eterozigoti per geni talassemici lievi: O anche live α -talassemia

Clinica: Hb < 10 g/dl, Splenomegalia costante, no trasfusioni (solo durante processi infettivi),

- Normale sviluppo somatico.
- Esaltato assorbimento intestinale di ferro (possibile emosiderosi)
- Possibili complicanze dovute all'emopoiesi extramidollare (deformità facciale, compressione spinale).

Minor (minima IT)

Genetica: Eterozigoti per un singolo gene β -talassemico. Eritropatia più frequente.

Patogenesi: Modesta riduzione delle catene β . Quindi aumenta HbA₂ e raramente l'HbF. Vita media delle emazie è normale.

Clinica: In alcuni casi lieve astenia, facile esauribilità psichica, sub-ittero, lieve splenomegalia.

Laboratorio: Hb tra 10-12 g/dl.

Diagnosi: Alto numero di reticolociti; Macroцитosi ipocromica, poichilocitosi, emazie con puntini basofila (precipitazione di catene α), + HbA₂

D&D: Anemia Sideropenica (dosare transferrinemia, sideremia, Elettroforesi di Hb).

Terapia: Non necessaria, utile somministrazione di Vit. B12 e folati per prevenirne la carenza.

Hb Lepore $\alpha 2(\delta\beta)2$

Gene di fusione per crossing-over ineguale.

Omozigosi: Simile al Cooley; *Eterozigosi*: Simile alla talassemie Minor.

$\delta\beta$ -Talassemia (*perché è Lieve?*): In passato F-Talassemia.

Eterozigoti: Alti livelli di HbF, *Clinica*: Nulla. *Omozigoti*: Solo HbF, *Clinica*: Moderata anemia.

α -Talassemie

Genetica: Esistono 4 geni α (cromosomi 16).

Mancano due geni: α -talassemia⁰: Solo di un cromosoma: Eterozigote

Su tutti e due i cromosomi: Omozigote

Manca un gene: α -talassemia⁺: Solo su di un cromosoma: Eterozigote

Su tutti e due i cromosomi: Omozigote

Manca Solo un gene: *Doppia eterozigosi α -talassemia⁰/ α -talassemia⁺*
(malattia da HbH: teramero β_4)

Clinica & Laboratorio:

α -talassemia⁰: *Eterozigote*: Simile alla β -talassemia minor. Alla nascita Teramero patologico γ_4 (Hb Bart). Adulto No.

Omozigote: Incompatibile con la vita. γ_4 ha affinità per O₂ 10 volte superiore. (idrope, ascite fetale)

α -talassemia⁺ : Sia omozigote che eterozigote non sono gravi. Eterozigote non è neanche anemico

Malattia da HbH: Anemia ipocromica, microcitica di grado da severo a moderato. HbH è instabile, precipita, rendendo l'eritrocita rigido e tendente alla lisi precoce. Quindi è anemia anche Emolitica.

Clinica: Anemia congenita di grado variabile con splenomegalia.

Laboratorio: Incubando le emazie ipocromiche e microcitiche con blu brillante di cresile si ottiene la precipitazione di HbH.

Terapia: Splenectomia.

Persistenza ereditaria di Emoglobina fetale (PEHbF)

Genetica: 2 Tipi di difetto: Delezione:

➤ *Variante negra* (Eterozigote 25% HbF; Omozigote 100% HbF)

1) $^G\gamma$: delezione tratto $\delta\beta$

2) Solo $^G\gamma$ e $^A\gamma$: $^A\gamma\delta\beta$

➤ *Variante greca* (persistente prod. di δ e β): Solo stato eterozigote: HbF < 20%.

Non Delezione

➤ *Hb Kenya*: Persiste locus $^G\gamma$, con prodotto di fusione $\gamma\beta$.

δ : Ruolo nella regolazione delle catene γ .

Curiosa associazione tra PEHbF negra (30%) e HbS (70%): Pressoché senza manifestazioni cliniche

Emoglobinopatie

Anemia Falciforme

Eziopatogenesi: Sostituzione di alcuni amminoacidi. Diversi tipi (HbC, Hb Georgetown, Hb Porto Alegre). La più importante è HbS (Am 6 diventa una Valina). HbS deossi cristallizza.

Doppia fisiopatologia: Anemia emolitica cronica, Crisi dolorose (Eritrociti si agglutinano nei vasi).

Clinica: Malattia conclamata in omozigosi. Manifestazioni attorno il 6° mese.

1. *Sintomi anemici:* Ritardo crescita, Litiasi biliare, Crisi aplastiche da carenza di folati, Ulcere arti inferiori. Infezioni (specie parvovirus B19).
2. *Sintomi vaso-occlusivi:* Causa più importante di mortalità. Ischemia [rischio infarto] che causa dolore (addominale, toracico o articolare), Favoriti dal freddo e disidratazione.
 - *Sedi letali:* Papille renali (ambiente acido e ipertonico favorisce la falcizzazione), Polmonare, Cardiaco (raro), Cerebrale, Epatico.

Diagnosi: Osservazione della falcizzazione; Elettroforesi, Cromatografia.

Terapia: Prima: Analgesici, idratazione, ossigeno.

- *Ipertrasfusione:* Isoimmunizzazione, Sovraccarico marziale, Infezioni.
- *Farmaci citotossici, Citochine (EPO):* Inducono produzione di HbF.
- *Idrossiurea:* Riduce crisi dolorose.

Microdrepanocitosi: Associazione con una β -talassemia: Sintomi Anemia falcemica.

Diagnosi prenatale delle talassemie e delle emoglobinopatie

Analisi del DNA dei villi coriali: Meno rischio per il feto.

1. Analisi *diretta* del gene tramite: 1) Mutazione di un sito di restrizione. 2) Analisi dirette di un sito specifico.
2. Analisi *indiretta* di un polimorfismo localizzato vicino la gene in causa.

Anemia Sideropenica: E' la più frequente delle anemie del III gruppo.

Fisiologia del ferro:

Assorbimento intestinale di ferro.

- Assorbimento forma *emica*: Assorbimento diretto (20% della quota)

- Assorbimento forma *non emica*: Assorbimento mediato da un chelante (Ac. ascorbico, Transferrina) < 5% della quota.

Trasporto del ferro ai tessuti: Veicolato dalla transferrina (lega due molecole), proteina prodotta dagli epatociti sotto controllo di feed-back negativo da parte del ferro.

Depositi: Principalmente all'interno di epatociti, cellule di kuppfer.

- *Ferritina*: 99% intracellulare, L'1% è plasmatica e viene sintetizzata in modo proporzionale alle riserve intracellulari
- *Emosiderina*: Aggregazione di diverse molecole di ferritina + aggregazione guscio proteico.

Omeostasi del ferro. Ferro totale: Maschio: 50 mg/Kg: Bilancio attivo.

Femmina: 35 mg/Kg. Bilancio in pari (perdite mestruali)

Poco ferro si perde per esfoliazione tratto gastro-intestinale etc.

Fisiopatologia carenza di ferro:

Soprattutto se alla nascita pochi depositi di ferro: (nato prematuro o gemellare):

Infanzia: Accrescimento; *Pubertà femminile*: menarca. *Adulto maschio*:

Pat.Gastrointest.; Attività fisica estrema (Perdita di Hb con sudore ed ematuria).

Clinica: Esordio insidioso. 2 gruppi di sintomi

- *Anemia*: Spesso asintomatica con pallore delle mucose.
- *Carenza di ferro nei tessuti*: Fragilità di unghie (avvallamento a scodellina o *coilonichia*); Atrofia delle papille linguali con arrossamenti e dolore;
- *Labilità psichica* e facile emotività (anche senza anemia): Specie nei bambini
- 75% *Gastrite* (superficiale o Atrofica).

Associazione Stomatite angolare + Disfagia + Anemia ipocromica + Lingua anormale = Plummer-Winson.

Laboratorio

Situazione senza anemia (17%): Ipoferritinemia; Iposideremia; Ipertransferrinemia insatura e totale; Riduzione della saturazione transferrinica; Riduzione dei depositi marziali nell'aspirato midollare (*colorazione Perls negativa*).

Con Anemia Severa: Hb di 6 g/dl con G.R. relativamente alti (3,5 milioni). Doso TfR (+)

D&D: β -Talassemia Minor (eterozigote); α -Talassemie (eterozigote); Anemia in corso di infezioni.

Terapia: Si articola in due momenti.

- *Correzione delle cause:* Varie
- *Sostituzione del ferro mancante:* Fase non anemica (1 gr Fe [ripristina i depositi]);
Fase anemica (2,25 g di Fe).
- *Profilassi* in caso di: Polimenorrea, Gravidanze ravvicinate.

Somministrazione: Scarsa tollerabilità gastro-intestinale, Assorbimento del 10%.

Oltre 2 gr.: Parenterale.

100-200 mg: Dose orale per 4-6 mesi

ANEMIE IV GRUPPO

Definizione: Emolisi: Riduzione della vita degli eritrociti. Che rappresenta il momento eziopatogenetico dominante.

Anemie Normocromiche; Normocitiche (poco microcitiche per aumento di Reticolociti).

P.S: A causa dello stress eritropoietinico si salta una mitosi.

Patogenesi: Eritrone aumenta attività di 6 volte

Emolisi senza anemia: Eritrociti vivono > 20 giorni

Emolisi con Anemia (Scompensata): Eritrociti vivono < 20 giorni.

Segni di Emolisi

- ↑ Bilirubinemia non coniugata
- ↑ Bilinogeno fecale, Urobilinuria
- ↑ LDH
- ↓ Aptoglobina
- ↓ Vita media Emazie

Segni e sintomi dell'emolisi acuta

1. Brivido
2. Febbre
3. Cefalea
4. Astenia intensa
5. Dolore alle logge renali
6. Emoglobinuria
7. Ittero

Segni di Iperfunzione dell'eritrono

↑ Reticolociti

Iperplasia Eritroblastici

↑ Turnover Ferro (Clearance Ferro = rapida; Sideremia = o ↑)

Compenso Fegato fino a 4 volte

- Emolisi Intravascolare: Saturazione sistemi proteici di trasporto dell'Hb che dà: Emoglobinemia (siero rosso), Emoglobinuria (urine rosso-scuro; nere)
- Emolisi extravascolare:

CLASSIFICAZIONE ANEMIE EMOLITICHE

ALTERAZIONI CONGENITE O ACQUISITE DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA

Sferocitosi Ereditaria (Minkowsky-Chauffard)

Definizione: E' la più comune Anemia emolitica congenita. 75% Autosomica dominante.

Patogenesi: 4 tipi di carenza (Spectrina/ Anchirina + Spectrina/ Banda3/ Proteina 4.2). Scarsa coesione tra citoscheletro e doppio strato lipidico. Assumono quindi forma a sfera. Trattengono nella milza. Eritrociti trasfusi vivono normalmente. Soggetto normale senza milza, gli sferociti vivono.

Clinica : Variabile: Da Asintomatiche a Emolisi Grave. Milza x10. Ripetersi di episodi di ittero e coliche biliari (85%) in giovane = Sferocitosi ereditaria.

Laboratorio: Hb: 4-10 g/100ml; Eritrociti piccoli a palla; Eritrociti grandi (numerosissimi reticulociti); ↑ MCHC; Test Fragilità osmotica (Pink test; Test di lisi in glicerolo acidificato "AGLT"); Analisi proteine di Membrana. Autoemolisi (esame vecchio)

Decorso e prognosi: Benigna; Rara Complicanza: "Crisi Aplastica".

Terapia: Splenectomia (dopo pubertà); Acido folico, B₁₂

Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN)

Definizione: Rara affezione causata da crisi emolitiche prevalentemente notturne. Da un'emolisi spesso cronica. Può comparire in seguito ad aplasia midollare o in corso di mielofibrosi con metaplasia mieloide splenica (La splenectomia può risolverla).

Decorso a poussées. Guarigioni spontanee nel 15%.

Patogenesi: Aumentata sensibilità alla lisi della membrana eritrocitaria, granulocitaria e piastrinica (anche a livello dei precursori midollari).

Difetto del gene Pig-a. Le proteine non si ancorano alla membrana cellulare con conseguente perdita di proteine di membrana.

CD55 (DAF: decay accelerating factor): Dissocia l'enzima del complemento C3bBb. Se manca si attiva il complemento.

CD 59 (MIRL: Membrane inhibitor of reactive lysis): Protegge l'eritrocita da attività emolitica.

C8 binding protein: Inattiva la componente 8

Sensibilità degli eritrociti: (I, II, III: più severo).

Clinica: Grave anemia. Ripetersi di crisi emolitiche. Urine molto scure specie al mattino. Grave quando le crisi sono ravvicinate. Ittero. Danno renale (tubulare) da emoglobinuria.

Complicanze: Crisi aplastiche talora gravi e mortali: Crisi trombotiche (Sindr. Budd-Chiari, TEP, Tr. Cava inferiore, Tr. Vene mesenteriche, Tr. Vene Cerebrali). Probabilmente perchè si attivano le piastrine.

Le crisi emolitiche e aplastiche possono comparire dopo infezioni banali (spesso virali).

Stretta correlazione tra EPN e aplasia midollare (10-30% degli aplastici sviluppa EPN).

Laboratorio:

- Anemia Normo-Macrocitica di diversa gravità.
- Elevata reticolocitosi (tranne nelle fasi aplastiche e nella sideropenica secondaria a sideruria).
- Leuco-piastrinopenia.

- *Biopsia*: Iperplasia eritroblastici.
- *Lisi intravascolare delle emazie*: ↑ Emoglobinemia libera; ↓↓ Aptoglobina, Emoglobinuria, Eosiderinuria, ↑ LDH
- *Test di Ham*: Incubare le emazie in siero normale compatibile acidificato (si lisano se c'è EPN).
- ↓ Acetilcolinesterasi eritrocitaria: Marker specifico.
- *Determinazione del DAF o MIRL*.

Decorso e prognosi: Severa (10 anni); Il 50% dei decessi avviene per complicanze trombotiche o emorragiche. In alcuni casi evolve in leucemia acuta mieloblastica. Remissione spontanea 10-15%.

Terapia: Vitamine emoattive (Folati, B₁₂); Ferro; Emotrasfusioni (Hb < 6-7 g/100ml). Corticosteroidi (se crisi emolitiche severe), Androgeni.

Prevenire complicanze: Anticoagulanti.

Se Aplasia: Terapia immunosoppressiva (Globulina antilinfocitaria, corticosteroidi, ciclosporina), Trapianto allogenico.

ANEMIE EMOLITICHE ENZIMOPENICHE

Lo stress ossidativo dell'emoglobina e l'assenza di GSH porta alla precipitazione di Hb e la morte dell'eritrocita.

Anemia da deficit di Piruvato-chinasi (PK)

Definizione: Anemia da causa intracorporeale.

Patogenesi: Genetica. Autosomico recessivo. Deficit Quantitativo o Qualitativo dell'enzima.

La mancanza di PK porta una riduzione dell'ATP.

Clinica: Anemia emolitica cronica di gravità variabile. Sintomi: Astenia, pallore, subittero, feci e urine ipercromiche. Complicanze: Colelitiasi, splenomegalia.

Laboratorio: Anemia normocromica normocitica.

↑ Bilirubinemia indiretta, urobilinuria, ↑ bilinogeno fecale.

Iperplasia eritroblastica midollare.

NO spiccata reticolocitosi (le cellule si lisano in questo stato).

NO riduzione vita media emazie (quelle che arrivano a circolare sono sane)

↑ Autoemolisi (come sferocitosi) non corretta da glucosio.

Decorso e prognosi: Prognosi buona ma causa di invalidità relativa considerevole.

Terapia: Severa: Splenectomia (obbligatoria), migliora il livello Hb.

Anemia da deficit di Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G-6-PDH)

Definizione: Anemia da cause miste, con difetto enzimatico intraglobulare. Non si ha lisi se i GR non sono esposti a stress da farmaci o all'azione di costituenti della fava.

Patogenesi: Il carattere è trasmesso secondo il sesso (crom. X). E' compromessa sia la sintesi che l'attività enzimatica. Raramente solo la sintesi. Le eterozigoti (femmine) possono essere portatrici sane o malate. La carenza dell'enzima porta al consumo e non rigenerazione del GSH, quindi alla precipitazione dell'Hb.

Clinica:

1. Anemia emolitica da Farmaci (o primachina sensibile): Cause:

a. Antinfettivi: Acido Nalidixico; Furazolidone; Nitrofurantoina; Niridazolo

b. Antiblastici: Doxorubicina;

c. Analgesici: Acetanilide

d. Antimalarici: Primachina

e. Diagnostici: Blu di metilene

Patogenesi: Il farmaco interagisce con Hb generando H_2O_2 e formazione di disolfuri, perdita dell'eme e precipitazione della globina.

Clinica: Crisi di deglobulizzazione con anemia acuta ed emolisi. Dopo alcuni giorni: Astenia, Dolori lombari, Febbre, Subittero, urine e feci ipercromiche. Continuando a somministrare il farmaco l'emolisi si attenua (le emazie vecchie sono più sensibili).

2. Favismo: Dopo ingestione di fave. (solo pochi di quelli con difetto enzimatico)

Patogenesi: L-Dopa (?): Catalizza l'ossidazione del GSH.

Clinica: Frequente in Sardegna. Dopo 6-24 ore crisi emolitica con rapida anemizzazione, febbre, sintomatologia di tipo gastroenterico: Diarrea, Nausea, Vomito.

Decorso: A volte IRA per necrosi tubulare e morte 8%. L'episodio dura 3-4 giorni. Alcuni dicono sia sufficiente attraversare un campo di fave fiorito (non confermato).

3. Anemia emolitica cronica

Laboratorio: Anemia normocromica normocitica. Presenti frammenti eritrocitari e corpi di Heinz. Reticolocitosi, Iperbilirubinemia libera, ↑ bilinogeno fecale. Dosaggio G-&-PDH.

Terapia: Profilattica, evitare farmaci ossidanti. Nel favismo cortisone.

ANEMIE EMOLITICHE IMMUNI

Definizione: Si distinguono in Isoimmuni (o alloimmuni) e Autoimmuni; Da farmaci (anticorpi contro il farmaco).

Anticorpi antieritrocitari

Definizione: Sono immunoglobuline IgG, IgM verso gli antigeni gruppo specifici o verso antigeni comuni (I, i). Si definiscono Emolisine o Agglutinine; Completi o Incompleti; Caldi o Freddi.

Patogenesi: Quattro ipotesi

Modificazione degli agenti eritrocitari: Infezioni e farmaci che rendono l'antigene eritrocitario irriconoscibile.

Formazione di anticorpi a reazione crociata: Infezione virale

Esaltata capacità dell'organismo di produrre anticorpi: Es. Lupus eritematoso.

Comparsa di cloni "proibiti": In corso di Leucemia linfatica cronica e di linfomi.

L'alterata funzione del sistema immunitario porta alla mancata selezione di cloni "Self".

ELEMENTI DI DEFINIZIONE ANTICORPI ANTI-ERITROCITARI	
Anticorpi naturali	Agglutinine IgM anti-A anti-B
Isoanticorpi acquisiti	Anticorpi gruppo specifici (anti-Rh) acquisiti con la gravidanza e le emotrasfusioni. Reagiscono contro antigeni non presenti nell'organismo che produce gli anticorpi stessi.
Autoanticorpi	Anticorpi specifici (anti-Rh, anti-I, anti-i, anti-P) prodotti dall'organismo contro i suoi stessi eritrociti
Emolisine	Anticorpi che determinano la lisi intravascolare fissandovi direttamente il complemento in vitro e in vivo
Agglutinine	Anticorpi che non determinano la lisi intravascolare in vivo. Agglutinano in vitro senza lisarle.
Anticorpi completi	In vitro agglutinano le emazie in fisiologica (IgM)
Anticorpi incompleti	Agglutinano le emazie solo in siero (IgG)
Anticorpi Caldi	Temperatura ottimale 34-37 C
Anticorpi freddi	Temperatura ottimale 4-27°C
Anticorpi bifasici	Si fissano alle emazie a freddo , e le lisano a caldo

Tabella 1: Anticorpi anti-eritrocitari

Meccanismo:

1. **IgM**: (Anticorpi anti-A e anti-B, agglutinine fredde, anti-I, anti-i). Causano immediata distruzione intravascolare o il loro sequestro da parte del sistema linfocito-macrofagico.

Lisi extracellulare: Le IgM causano la fissazione del Complemento (C1q), poi (C4, C2, C3). Il frammento C3b è il responsabile del riconoscimento da parte dei macrofagi, monoliti, linfociti (lisi extracellulare). Se non si stacca subito si forma C3d che protegge dalla lisi.

Lisi intravascolare: E' causato da (C5-C9) che inducono una soluzione di continuo nella membrana dell'eritrocita. E' poco frequente ma caratteristico dell'emolisi da incompatibilità di gruppo, di infezioni acute, e dell'emoglobinuria parossistica a frigore.

2. **IgG**: (anticorpi anti-D della Mal.Em.Neon. anti-Rh delle anemia emolitiche autoimmuni croniche). Facilitano il sequestro e distruzione extravascolare nella milza e in piccola parte nel fegato. Le emazie ricoperte dalle IgG₁₋₃ vengono riconosciute dai macrofagi tramite il frammento pesante (Fc) delle immunoglobuline.

Normalmente questi Fc sono saturati dalle IgG circolanti, per cui serve una concentrazione elevata per produrre emolisi. La fissazione del Complemento attivato da IgG₁, IgG₃ esalta tale processo.

L'emolisi avviene nella milza e nel fegato in quanto agevolata dall'elevata concentrazione proteica e l'alto ematocrito.

Diagnosi: Si dimostrano anticorpi anti-eritrocitari e delle frazioni del complemento mediante il test di Coombs.

Test di coombs

Diretto: Emazie Pz. + Siero coombs = Agglutinazione (per anticorpi completi)

Indiretto: Siero Pz. + Emazie normali = Agglutinazione (per anticorpi incompleti)

Preparazione del siero: Si immunizza un coniglio contro Ig umane e/o frazioni del complemento (in cui ci sono Anticorpi anti-Ig)

ANEMIE EMOLITICHE ALLOIMMUNI

Malattia emolitica del neonato (MEN)

Definizione: Patologia in cui l'emivita degli eritrociti fetali è ridotta per l'azione di anticorpi specifici, di origine materna che penetrano attraverso la placenta.

Patogenesi: L'antigene più coinvolto è il D del sistema Rh, sia per la forte immunogenicità che per la frequenza del fenotipo. Raramente sono coinvolti altri antigeni dello stesso sistema o di altri. Per quanto riguarda il sistema ABO, questo si associa ad una patologia differente (MEN ABO).

La sensibilizzazione avviene per lo più durante il parto a manovre diagnostiche invasive. Bastano 0,1-0,15 ml di eritrociti, con una soglia individuale. La malattia si manifesta quando IgG₁₋₃ entrano nel circolo fetale lisando gli eritrociti.

Clinica: Durante la vita fetale si avranno quadri di anemia che varia da modesta a severa con morte intrauterina per malattia anasarcatca.

Dopo la nascita si hanno quadri di ittero lieve ad anemia ritardata che variano fino all'ittero rapidamente ingravescente.

Terapia: Terapia trasfusionale (exanguino-trasfusione). Fototerapia per evitare ittero nucleare.

Profilassi: Somministrare alla madre 100-300 mg di IgG anti-D in occasione del parto a altri eventi a rischio.

Reazioni emolitiche trasfusionali da incompatibilità

ABO (agglutinine IgM anti-A, Anti-B, anti-AB) o da alloanticorpi verso altri antigeni dei gruppi ematici.

ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI (MEA)

MEA da anticorpi Caldi

Eziologia e classificazione: costituiscono i 2/3 delle MEA. Idiopatiche (33%), associate a sindr. Linfo-immunoproliferative, connettiviti, Sindr. Mieloproliferative, infezioni, epatopatie croniche, tumori solidi maligni; Ma anche Crohn, RCU, Anemia perniciosa. Lievemente prevalente nel sesso femminile, età: 40-50 anni.

Clinica: Anemia da moderata a severa con associati segni di emolisi frequentemente extravascolare (ittero), e rara intravascolare (emoglobinuria). Modesta splenomegalia.

Laboratorio: 40% anemia severa; 30% anemia lieve, 30% iperemolisi con o senza anemia. ↑ Reticolociti (grandi, possono non esserci). Schistociti, Leucociti e piastrine normali (10% pancitopenia autoimmune). ↑ bilirubina ematica e LDH.

Biopsia: Iperplasia eritroblastica (rara eritroblastopenia).

Sierologia: Test di Coombs: Forme da: (IgG), (IgG + Complemento), (Complemento)

Decorso e prognosi: Può essere Transitoria o cronica. Nelle forme primitive è più favorevole. Altrimenti la prognosi è legata alla patologia di base.

Terapia: Iniziare con **prednisolone** (1-1,5 mg/Kg) per un mese. Se la terapia steroidea è inefficace o mal tollerata si fa la **splenectomia** (valutare l'entità del

sequestro splenico con il ^{51}Cr . In casi estremi **Ciclosporina** e **Trasfusione** se anemia grave.

MEA da anticorpi freddi

Eziologia e classificazione: Costituiscono circa il 20% delle MEA. Si distinguono due entità cliniche.

1. *Malattia da agglutinine fredde: Acuta*: si associa a polmonite atipica primaria e mononucleosi infettiva. *Cronica*: può essere primitiva o secondaria a sindr. Linfoproliferative.

2. *Emoglobinuria parossistica a frigore*: Frequentemente associata ad infezioni.

Clinica: Crisi emolitiche acute frequentemente intravascolare, scatenate dalle basse temperature. Segni e sintomi dell'emolisi acuta, e disturbi circolatori (fenomeni di Raynaud, alterazioni del visus, ronzii auricolari) dovuti all'agglutinazione nel microcircolo.

Laboratorio: Normocromica, normo-macrocitica, Reticolocitosi.

Sierologia: IgM completi anti-I,i. (Tranne l'emoglobinuria a frigore). Sono monoclonali se secondarie a sndr. Linfoproliferative, policlonali se secondari a infezioni.

Terapia: Profilassi contro le basse temperature. Corticosteroidi e splenectomia Inefficaci. Immunosoppressori (ciclofosfamide) e plasmferesi nelle forme severe. Si risolve spontaneamente nelle forme post-infettive.

Se c'è correlazione con la "Lue" eseguire terapia eziologica.

CAUSE MECCANICHE

GRANULOCITI E MONOCITI

GRANULOCITOPOIESI

Ha luogo nel midollo osseo. La sua base cito-morfologica è costituita da una serie di compartimenti cellulari¹.

Classificazione in compartimenti morfologici

Primo precursore:

1. Mieloblasto
2. Promielocito
3. Mielocito
4. Metamielocito: Non si riproduce
5. Granulocito Neutrofilo

Classificazione in pool funzionali

1. Pool proliferante o mitotico: Mieloblasto, Promielociti e mielociti.
2. Pool maturativo: Tutte le cellule dal mieloblasto al granulocito.
3. Pool di deposito: Granulociti ($5-6 \times 10^9$ granulociti/Kg)

Venendo richiamati in circolo si dividono ulteriormente in due pools che si interscambiano: Hanno un rapporto di 3:4.

- a) Pool Circolante: Nella corrente assiale dei vasi sanguigni
- b) Pool Marginale: Lungo le pareti dei vasi (velocità ridotta)

Granulociti neutrofilo

Cinetica e produzione: Nel sangue 70×10^7 neutrofilo/Kg. La conta leucocitaria tiene conto solo del pool circolante. Lo spostamento tra i 2 pool dà pseudogranulocitopenia, o pseudogranulocitosi (es. dopo corticosteroidi).

Il tempo medio di permanenza in circolo è 9-10 ore, dopo vanno nei tessuti e non tornano più in circolo. Il tempo di maturazione è 5 giorni (mielocito – Granulocito).

Pool di riserva midollare; Le dimensioni di questo pool sono mantenute dai compartimenti precedenti (specie Mielocito).

¹ Per compartimento si intende un insieme di cellule con caratteristiche morfologiche comuni

Struttura e funzione: Il nucleo è polisegmentato ma unico (polimorfonucleato); Citoplasma contiene granulazioni: (mieloblasto = azzurrofilo o primario; mielociti = granuli specifici o secondari).

Le tappe “difensive” del granulocita sono: chemiotassi; riconoscimento e adesione; Fagocitosi; Digestione; Killing (esplosione ossidativa / O₂ indipendente).

Malattia Granulomatosa cronica

Difetto del Killing, dà infezioni batteriche e micotiche frequenti e gravi.

Leucocitosi Neutrofila

Definizione: Aumento assoluto dei granulociti neutrofili > 6000/mm³. Non è una malattia, esprime solo la risposta immunitaria a uno stimolo

Cause: Batterico, necrotico, neoplastico, emolisi acuta; Corticosteroidi (spostamento dai 2 pools).

Patogenesi: 1) Mobilitazione del pool di riserva; 2) Aumento della produzione.

Evoluzione: Se la neutrofilia è massiva > 20000/mm³, compaiono precursori in circolo come metamielocito, mielociti (Reazione Leucemoide).

Può comunque essere il segno di una sindr. Mieloproliferativa cronica

Granulociti eosinofili

La loro produzione è simile ai neutrofili. Sono coinvolti in risposte a proteine estranee, Di solito accompagna reazioni allergiche, infiammatorie su base immune, infettive.

Sindr. Ipereosinofila

Definizione: Presenza in circolo di $\geq 1500/\text{mm}^3$ eosinofili per 6 mesi in assenza di condizioni patologiche di solito associate ad eosinofilia.

Clinica: Da muta a grave. Causa insufficienza cardiaca, Fibrosi polmonare, Epatosplenomegalia, Diarrea (per infiltrazione mucosa gastroenterica).

Laboratorio: Leucociti di solito $> 100'000/\text{mm}^3$; si può avere anche con leucociti $< 10'000/\text{mm}^3$.

Terapia: Cortisone; Antiblastici (idrossiurea);

- Pz. Asintomatici: Se non ci sono alterazioni cardio-polmonari niente terapia, se no cortisone.
- Pz Sintomatici: Cortisone + Antiblastici. Se molto grave trapianto.

Prognosi: Se grave pochi mesi di vita.

MONOCITOPOIESI

Avviene nel midollo osseo. A partire da CFU-GM, si formano i monoblasti, i promonociti e infine i monociti.

Tempo di maturazione da monoblasto – monocito = 60 ore. Il tempo medio di transito nel sangue è 8-10 ore. A differenza dei granulociti, i monociti che si stabiliscono nei tessuti possono ancora dividersi. Inoltre possono ricostruire i loro lisosomi.

Sistema monocito-macrofagico

1. Monociti mobili e fissi (istiociti): Non specializzati, riconoscono e digeriscono corpi estranei, cellule senescenti, prodotti di necrosi, complessi antigene-anticorpo.
2. Monociti fissi con attività altamente e variamente specializzata in funzione della loro collocazione (kuppfer, polpa rossa, isolotti eritroblastici).
3. Monociti fissi con ruolo di riconoscimento dell'antigene (APC dei linfonodi, C. Langerhans del derma, reticolari dendridiche dei follicoli).

PATOLOGIA DEL SISTEMA GRANULO-MONOCITICO

Si articola in tre gruppi.

1. *Primo:* Difetto quantitativo di cellule (\uparrow distruzione, \downarrow produzione) = Granulocitopenie.
2. *Secondo:* Difetti strutturali, funzionali, metabolici dei granulociti (Granulocitopatie) e monociti (Tesaurosismi).

3. *Terzo*: Neoplasie neoplastiche che esprimono unicamente un fenotipo mieloide (Sndr. Mieloproliferative o leucemie mieloide croniche, subacute, acute; Forme neoplastiche non leucemiche delle C. monocito-macrofagiche.

PATOLOGIA NON NEOPLASTICA DELLA GRANULOCITOPOIESI

Granulocitopenia e Agranulocitosi

Definizione: Granulocitopenia: Granulociti neutrofilici circolanti $< 2000/\text{mm}^3$. La granulocitopenia non è sinonimo di leucopenia. Agranulocitosi: $< 500/\text{mm}^3$.

Eziopatogenesi: Possono essere congenite o acquisite. Possono comparire ad ogni età e in ogni sesso e razza.

Granulocitopenie congenite: difetti delle cellule staminali, danno granulocitopenia costante (Neutropenia cronica familiare; Agranulocitosi genetica infantile) o ciclica (neutropenia ciclica).

Granulocitopenie acquisite: sono molto frequenti. Sono dovute a.

- a) *Mancata o ridotta produzione di granulociti per soppressione della granulocitopoiesi*: Secondaria a malattie neoplastiche del midollo emopoietico (leucemie, linfomi); o ad agenti tossici (radiazioni, antiblastici, cloramfenicolo, anticonvulsivanti, antitiroidei, fenotiazine); Reazioni autoimmuni innescate da farmaci o virus (granulocitopenie secondarie a espansione dei linfociti T soppressori o dei NK in seguito ad un'infezione).
- b) *Distruzione dei granulociti circolanti*: Meccanismi immuni
- c) *Emarginazione e sequestro dei granulociti*: Splenomegalie neoplastiche e non.

Spesso coinvolge tutti i punti sopraccitati (es. TBC).

Neutropenia acquisita idiopatica cronica: Neutropenia non associata ad altri sintomi o segni (nel sesso femminile).

Clinica: Neutropenia acquisita idiopatica: Teorica Maggiore probabilità di infezioni batteriche e micotiche. Avviene quando la neutropenia è marcata e prolungata ($< 500/\text{mm}^3$). Agranulocitosi acuta: Spesso complicata da infezioni.

Laboratorio: Neutrofili da 2000/mm³ a 0. ↓ eritrociti e piastrine. Biopsia per escludere leucemia o linfoma. Verificare infezione. Valutare esistenza di malattia cronica del fegato. Indagare su eventuale processo autoimmune.

Decorso e prognosi: Dipende dalla gravità e dalle malattie associate.

Terapia: Solo le granulocitopenie gravi e prolungate richiedono terapia.

- 1) Terapia della neutropenia: Se immuni (Corticosteroidi), Se altro (fattori di crescita: GM-CSF, G-CSF).
- 2) Protezione dalle infezioni: Misure igieniche, isolamento del paziente. Antibiotici, Antimicotici.
- 3) Terapia delle infezioni: Antibiotici, Antimicotici.

Granulocitopatie

1) **Primo gruppo:** Alterazioni prevalentemente morfologiche

- Anomalia Pelger-Huet
- Anomalia Alder-Reilly
- Anomalia May-Hegglin
- Anomalia Jordan
- Malattia chediak-Higashi

2) **Secondo gruppo:** Disordini funzionali dei leucociti senza alterazioni morfologiche

- Malattia granulomatosa cronica
- Deficit di mieloperossidasi

MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA (CGD)

Definizione: Malattia caratterizzata da infezioni ricorrenti causata da un difetto della capacità dei fagociti di sviluppare “l’esplosione ossidativa” [Superossido e H₂O₂].

Incidenza 4-5/1'000'000.

Eziopatogenesi:

2/3 Ereditaria legata al sesso: Manca cit.b558 {memb. Citopl.} che produce perossido dal NADPH

1/3 Ereditaria Autosomica: Manca proteina citosolica {prod. superossido}

Clinica: Forma classica

- Solo maschi ammalati
- Fin dall'infanzia
- Infezioni ricorrenti
 - 50% Staf.aureo
 - Dermatiti
 - Foruncolosi
 - Polmoni
 - Fegato (avanzata)
 - Tess. Osteomidollare (avanzata)
 - Linfonodi (avanzata)

Laboratorio:

- Quadro ematologico OK
- Risposta alle infezioni OK
- Morfologia gran. OK
- Chemiotassi OK
- Manca "l'esplosione ossidativa"

Diagnosi

Test al Nitroblu di Tetrazolio (NBT): I granulociti attivati producono ioni superossido che fanno cambiare colore (da giallo a porpora)

Test DHR in citofluorometria

Prognosi e Terapia:

Uso di antibiotici profilattici e IFN- γ : buona prognosi

Trapianto cellule emopoietiche con chimerismo 10-15% (raramente usato)

LEUCEMIE

Concetti generali

Definizione: Malattie neoplastiche monoclonali del sistema emopoietico. Traggono origine da una singola cellula staminale mutata. A seconda del grado di differenziazione abbiamo:

Classificazione

- Leucemie mieloidi o sindr. Mieloproliferative [da cellula mieloide]
- Leucemie Linfoidi o sindr. Linfoproliferative [da cellula linfoide]
- Leucemia indifferenziata [da cellula totipotente]
- Leucemia ibrida [con caratteristiche di entrambe le cellule]

A loro volta possono essere inquadrare come

- Leucemia acuta: Accumulo in midollo osseo e nel sangue di cellule immature o blastiche.
- Leucemia cronica: Proliferazione di cellule con caratteristiche fenotipiche mature

Insorgenza e sviluppo leucemia: Acquisizione di un vantaggio proliferativo del clone neoplastico.

Meccanismi molecolari:

- Trasformazione di un proto-oncogene in oncogene: Mut. Puntiforme, Traslocazione con gene ibrido o iperespressione genica. Gruppi di geni in base alla funzione
 - Trasduzione membrana-nucleo di segnali per la proliferazione cell.
 - Attivazione della trascrizione
 - Controllo della differenziazione cellulare
 - Induzione dell'apoptosi
- In attivazione di geni oncosoppressori

Eziopatogenesi:

- 1) Agenti fisici: Radiazioni ionizzanti (alte dosi)
- 2) Abitudini voluttuarie: Fumo (forme mieloidi acute); Coloranti per capelli (leucemie acute)
- 3) Agenti chimici: **Benzene** (sicuro, specie se >10ppm); Ossido di etilene (Leuc. acute); **Chemioterapico** (melfalan, mecloretamina, epipodofilotossine).
- 4) Esposizione a sorgenti elettriche o magnetiche

5) Virus:

- *Retrovirus esogeni patogeni*: Contengono oncogeni
- *Virus leucemogeni cronici* (lunga latenza): HTLV (Tropismo per Linf. CD4+ e Trascrittasi inversa affine al Mg²⁺)

a) **HTLV-1**: Causa Leucemia-Linfoma T dell'adulto (Giappone e Caraibi)

Patogenesi: Agisce producendo una proteina pX che facilita la trascrizione di oncogeni cellulari (es. c-sis: per fattori di crescita)

Clinica: Linfadenomegalia, Epatomegalia, Ipercalcemia, Lesioni osteolitiche, Infiltrati cutanei di cellule T neoplastiche, Linfocitosi.

b) **HTLV-2**: Leucemia a cellule capellute

c) **HTLV-3**: (**HIV**) causa AIDS

a) Virus **EBV**: Causa, Linfoma di Burkitt, (alta malignità) in aggiunta a fattori immunodepressivi (AIDS e Malaria).

Patogenesi: Colonizza gh. Salivari e l'esofago. Poi i linfonodi circostanti.

LEUCEMIE MIELOIDI O SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE

Definizione: Malattie neoplastiche del sistema emopoietico caratterizzate da un'abnorme produzione di cellule, mature o immature, delle linee mieloidi: Granulo-Monocitaria, Piastrinica, Eritrocitaria.

Sindr. Mieloproliferative croniche: Il clone neoplastico si differenzia e matura come la controparte sana determinando una eccessiva produzione di:

- Granulociti maturi (Leucemia mieloide cronica)
- Megacariociti e Piastrine (Trombocitemia primitiva)
- Eritroblasti e Eritrociti (Policitemia vera)

Sindr. Mieloproliferative acute: Maturazione delle cellule leucemiche Abortiva. La malattia è caratterizzata da:

- Accumulo di Cell. Blastiche mieloidi (Mieloblasti, Monoblasti, Megacarioblasti, Proeritroblasti)
- Difettiva produzione di Granulociti, monociti, piastrine, eritrociti (Leucemie acute mieloidi non linfoidi).

Quando l'accumulo di blasti è meno notevole (Sindr. Mieloproliferative Subacuta). Le Sindr. Mieloproliferative croniche tendono a diventare subacute e acute. Le Sindr. Acute non cronicizzano mai.

Sindr. Mieloproliferative

Acute	Subacute	Croniche
Leucemie acute mieloidi	Sindr. Mielodisplasiche	Leucemia mieloide cronica
M1 (Mieloblastica senza maturazione)	Anemia refrattaria (AR) con sideroblasti a corolla	Mielofibrosi idiopatica
M2 (Mieloblastica con maturazione)	AR senza sideroblasti a corolla	Trombocitopenia Primitiva
M3 (Promielocitica)	AR con blastosi midollare	Policitemia vera
M4 (Mielomonoblastica)	Citopenia refrattaria con displasia multilineare	
M5 (Monoblastica)	Sindr. 5q-	
M6 (Eritroblastica)		
M7 (Megacaroblastica)		

Principali Caratteri biologici e patogenetici delle leucemie mieloidi

Proliferazione	Incontrollata, autonoma senza differenziazione	Incontrollata, autonoma senza differenziazione	Parzialmente incontrollata con differenziazione
Maturazione	Ridotta o assente	Ridotta e inefficace	Normale
Accumulo di blasti	Elevato	Modesto	Irrilevante
Produzione di eritrociti, granulociti, piastrine	Fortemente difettosa	Difettosa	Aumentata
Clinica	Anemia, Infezione, Emorragie	Anemia, rare infezioni	Secondaria all'espansione del tess. mieloide e cell. mature

LEUCEMIE ACUTE MIELOIDI (LAM) O SINDR. MIELOPROLIFERATIVE ACUTE

Patogenesi: Origine da una cellula staminale pluripotente o multipotente già differenziata per la mielopoiesi. La trasformazione neoplastica impedisce la maturazione della progenie. Ne consegue un accumulo nel midollo osseo e poi nel sangue periferico di cellule blastiche che proliferano autonomamente.

Caratteristiche: Facile stabilire l'appartenenza ad una specifica linea. Si parlerà di leucemie acute: Mieloblastiche, Monoblastiche, Eritroblastiche, Megacarioblastiche.

Epidemiologia ed eziologia: Ogni età (max 60-65aa). Tre categorie

1) LAM ex novo; 2) Secondarie ad esposizione nota, 3) Secondarie a precedente Sindr. Mielodisplastica.

Clinica:

1. Difettiva produzione cellule mature:

Eritrociti (anemia): Astenia, affaticabilità, cardiopalmo, dispnea da sforzo.

Granulociti neutrofili (infezioni): Infezioni cavo oro-faringeo [batteriche] con carattere setticemico.

Piastrine (emorragie): Porpora, ecchimosi, epistassi, gengivorragia, dist. Visus [emorragie retiniche], ipermenorrea, metrorragia, macroematuria.

2. Infiltrazione di tessuti e organi: Dolori ossei e muscolari, sudorazione, calo ponderale, astenia, febbre.

3. Liberazione di citochine (febbre, dolori, calo ponderale, sudorazione profusa)

Esame obiettivo: [poco freq] Epatomegalia, Splenomegalia, Linfadenomegalia, interessamento cutaneo.

Laboratorio:

Esame **sangue periferico:** Leucociti 1000-300'000 μ L. Blasti mieloidi 10-100%. Anemia normocromica normocitica (ridotta eriblastogenesi). Piastrine ridotto considerevolmente (non sempre).

Esame **midollo osseo** (ago aspirato, biopsia): Cellularità sempre aumentata, scomparsa del tessuto adiposo, infiltrazione di cellule blastiche dal 30-100%.

Diagnosi: Blasti leucemici con caratteristiche mieloidi (morfologia, citochimica, anticorpi monoclonali,)

D&D con **Leucemia acuta linfoide**: presenza 90% di granulazioni citoplasmatiche.

<i>D&D tra LAM e LAL</i>	<i>LAM</i>	<i>LAL</i>
Morfologia (Giemsa): Granulazioni citoplasmatiche	Presenti	Assenti
Reazioni citochimiche: Perossidasi, Esterasi	Positive	Negative
Anticorpi monoclonali contro antigeni mieloidi	Positivi	Negativi
Anticorpi monoclonali contro antigeni Linfoidi (T o B)	Negativi	Positivi
Riarrangiamento dei gene delle Ig o del T-cell-Receptor	Generalmente assente	Presente

Classificazione: FAB (Franco-americano-britannico).

Citogenetica: La freq di tali alterazioni riguarda 60-90% (alterazioni cariotipiche complesse = prognosi peggiore).

	<i>Linea differenziativa delle cellule leucemiche</i>	<i>Freq %</i>	<i>Morfologia</i>	<i>Immunofenotipo di membrana</i>
M1	Mieloblastica senza maturazione	18	Blasti (I, II) > 90%	CD13, CD33, MPO7
M2	Mieloblastica con maturazione	35	Blasti (I, II) < 90%; C. Monocitarie < 20%; PCM > 10%	CD13, CD33, MPO7
M3	Promielocitica tipica; Microgranulare	9-1	Blasti ipergranulati tipo PCM	CD13, CD33, MPO7
M4	Mielomonoblastica	20	Blasti (I, II) e altre cellule più mature < 80%	CD13, CD33, CD14
M5	Monoblastica Senza maturazione; con maturazione	7-6	Monoblasti > 80%	CD14, CD13, CD33
M6	Eritroblastica	3	Eritroblasti > 50%, Blasti (I, II), cellule non eritroidi > 30%	CD42
M7	Megacarioblastica	1	Blasti (I e Linfoide) > 30%, Mielofibrosi	CD41

Blasti I: Assenza granulazioni; Blasti II: Presenza granulazioni

M2 e t(8;21) (q22;q22): Presente nei giovani, è fattore prognostico favorevole

M3 e t(15;17) (q22;q11-q12): Alterazione con la più stretta associazione con un particolare cariotipo FAB.

M4 eos e inv (16) (p13q22): L'inv 16 è associata a citotipo M4 con aumento di eosinofili atipici. Ha buona risposta alla chemioterapia.

M5 e alterazioni 11q23: Freq età pediatrica. Sono particolari forme di leucemie coinvolgenti la banda 11q23 [es. t(4;11) (q21;q23)] a prognosi sfavorevole e con possibile co-espressione di antigeni mieloidi.

Leucemie secondarie: [Pregressa chemioterapia] Monosemia del crom. 7 e/o 5; Traslocazione reciproche tra crom. 11 e altri.

Esistono alterazioni cromosomiche senza correlazioni citotipiche.

Biologia molecolare: Mediante la PCR è possibile amplificare sequenze di DNA o mRNA chimerico associati al tumore anche con retrotrascrizioni dell' mRNA.

Es. **Leucemia mieloide acuta a promielociti (APL):** Traslocazione t(15;17) (q21;q12). Presente una rottura nel cr. 15 e 17 (recettore α dell'ac. Retinico [RAR α]) con trascrizione di un gene chimerico PML-RAR α . Identificazione difetto nel 100%. Se la terapia ha successo i difetti genetici tendono a sparire.

Leucemia mieloblastica M4: Inversione pericentrica del cr. 16. Elevata presenza nel midollo e nel sangue di precursori eosinofili. Il difetto si associa a buona prognosi.

Tipo M3: Traslocazione t(8;21). Morfologicamente: Bastoncelli di Auer. Prognosi relativamente buona.

Caratteri clinici e biologici di alcuni tipi di LAM

I tipi M1,M2,M4 non presentano caratteristiche peculiari.

Il tipo M3: nel 100% Sdr. Da Coagulazione intravasale disseminata {CID} [materiale tromboplastinico liberato dalle cellule leucemiche] con emorragie estese. Il promielocito rispetto alla cellula normale ha:

- Granuli più azzurrofile
- Bastoncelli e corpi di Auer.
- Alt. Crom. 15 e 17.
- Sensibilità ad antracicline
- Remissione completa 90%
- Lunga sopravvivenza nel 30-40%
- Sensibili a ac. All-trans.retinoico
- Associazione retinoidi / antracicline

Il tipo M5:

- Elevata att. Proliferativa
- Grande massa cellulare
- Iperleucocitosi
- Epatosplenomegalia
- Linfadenomegalia
- Iperplasia gengivale
- Interessamento cute
- Int. SNC
- Produzione di Lisozima

Il tipo M6: 50% blasti ha caratteri immunofenotipici eritroidi

- Rara “de novo”
- Frequente “secondaria”

Il tipo M7: Glicoproteine membrana della linea piastrinica (perossidasi piastrinica)

- Blasti morfologicamente irricognoscibili
- Anemia
- Piastrinopenia
- Leucopenia
- Rari blasti circolanti
- Midollo non aspirabile
- Fibrosi (alla biopsia) costante

Leucemie ibride: nel 20% delle LAM sono presenti blasti con fenotipo mieloide e linfoide. Si definiscono:

- 1) **Biclonali:** Blasti mieloidi e linfoidi diversi (1 per tipo)
- 2) **Bifenotipiche:** Singolo clone che coesprime antigeni mieloidi e linfoidi (1 cellula)

Clinica: ndp.

LAM Ph⁺ con t(9;22): Ha fenotipo puramente mieloide o ibrido biclonali

LAM con t(4;11): Caratteri ibridi bifenoitipici. Ha prognosi sfavorevole.

Decorso e prognosi: Lunga sopravvivenza = 25%. Le complicazioni aumentano con l'età. Le LAM dell'anziano sono più resistenti alla chemioterapia e gli anziani sono più sensibili alla terapia stessa.

Agenti citotossici: Citotossina Arabinoside (200 mg/m²/die in pompa); Antracicline (Andriamicina, Mitoxantrone). Schema

LAM: Fattori prognostici negativi

Età
 Blasti circolanti > 30'000/mm³
 Mielodisplasia associata
 Anomalie del cariotipo (esclusa 15,17;8,21; inv 16)
 Elevata espressione dei PgP
Terapia: Indicazione

terapeutico 3/7: 3g antraciclina, 7g Citotossina Arabinoside. Viene ripetuto 1 o 2 volte per ottenere remissione e altre 2 per ottenere il consolidamento. Al termine ci sono 4 opzioni.

1) Nessuna terapia: sopravv. 10-20% (remissione 6-12 mesi)

Applicabile: Tutti

2) Polichemioterapia: sopravv. 10-30% (remissione 8-24 mesi)

Applicabile: (80%). Peggiora la qualità della vita. Diminuisce probabilità di una seconda remissione.

3) Trapianto cell. Staminali autologhe: sopravv. 30-50%

Applicabile: (30-40%) Età < 60aa, Remissione stabile da 6 mesi, buone condizioni fisiche. Mortalità 5%.

4) Trapianto cell. Staminali Allogene: Muore per trapianto 10-30% di questi
Sopravv. 30-60%

Applicabile: (10-20%) Età < 50aa, disponibilità donatore, Remissione stabile da 6 mesi, condizioni fisiche buone. Mortalità 10-30%

5) Con condizionamento ad intensità ridotta + Trapianto.

Applicabile: (70%) Età fino a 75aa. Sperimentazione

Terapia di supporto:

Anemia: [Hb] deve essere mantenuta > 8-10 g/dL

Infezioni: Antibiotici (diminuire la carica tubo digerente); Fattori di crescita; Trasfusione di granulociti (pz. Con lunga aspettanza di vita e infezioni localizzate).

Emorragie: Trasfusione di piastrine (per aferesi da donatore unico o multiplo[meno efficace])

SINDROMI MIELODISPLASICHE (MDS)

Definizione: Vasta area di malattie primitive e clonali dell'emopoiesi accomunate da displasia dell'emopoiesi [Alterazione della forma, della proliferazione e delle funzioni delle cellule emopoietiche]. Con difetti meno marcati rispetto alle leucemie acute propriamente dette.

Inquadramento generale: Le MDS possono essere:

Costituzionali	sindr. Fanconi (Alterazione genomica complessa) Anemie diseritropoietiniche congenite [Alterazione di proteine strutturali]
Acquisite, reversibili, non clonali, secondarie a:	Deficit vitaminici [b12, folati] Farmaci alcool Infezioni Malattie croniche del fegato
[MDS dette] propriamente irreversibili, clonali, secondarie a:	Acquisite Agenti ignoti, non riconosciuti (associati all'invecchiamento) Esposizione a mutageni ambientali Esposizione a mutageni iatrogeni

La frequenza delle MDS aumenta con l'età

Difficile inquadramento diagnostico: Dato assoluto: Blasti midollari > 30%.

Classificazioni:

FAB (valore storico): Considera Sideroblasti a corolla, Blasti nel sangue, Blasti nel midollo, Monociti nel sangue; Anemia, Neutropenia, Piastrinopenia, Diseritropoesi, Disgranulocitopoesi, Distrombocitopoesi, Anomalie del cariotipo.

Identifica: Anemia refrattaria con sideroblasti a corolla (ARSC); Anemia refrattaria (AR); Anemia refrattaria con eccesso di Blasti (AREB); Anemia refrattaria con eccesso di Blasti in trasformazione (AREB-t); Leucemia mielomonocitica cronica (LMMoC).

WHO: →

IPSS (international Prognostic Scoring Sistem): Determina il rischio in base alla percentuale di Blasti, cariotipo e alle citopenie.

Epidemiologia: Prevalenza (80% dei pz sopra 60aa); Incidenza (15-50/100'000 anno).

MDS
-Anemia refrattaria (AR) <i>Con sideroblasti a corolla</i> <i>Senza sideroblasti a corolla</i>
-Citopenia refrattaria con displasia multilineare
-Anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB-t)
-Sindrome 5q-
-MDS inclassificabile
Malattie mielodisplastiche/Mieloproliferative
-Leucemia mielomonocitica cronica
-Leucemia mieloide cronica atipica
-Leucemia mielomonocitica giovanile

Fattori di rischio: Benzene, fumo, Pesticidi, Radiazioni, MDS post-chemioterapia.

Clinica: Elemento dominante è l'Anemia.

Si **instaura lentamente** (di solito): L'organismo adattandosi non si riscontrano sintomi (astenia, dispnea da sforzo) anche con 8 o 9 Hb/dL.

Si **stabilisce rapidamente** [MDS che esordiscono con blastomi midollare]:
Chiaramente sintomatica.

Quadro arricchito: Granulocitopenia (Infezioni), Piastrinopenia (emorragie), febbre.

Decorso: L'anemia diventa più grave, e la salute a peggiorare. La morte sopravviene a causa delle complicanze (Scompenso cardiaco, Infezioni, Emorragie) o per evoluzione in Leucemia acuta propriamente detta.

Laboratorio: Anemia dovuta ad eritropoiesi inefficace

- Normocitica o liev. macrocitica
 - Reticolociti bassi
 - Transferrina tot ridotta
 - Sat. Transferrina alta
 - Bilirubinemia non coniugata poco aumentata
 - Leucociti bassi
 - Neutropenia
 - Alcuni blasti mieloidi
- LMMoC: Monocitosi >1'000/ml
 - AR: Piastrine ridotte (specie se c'è blastosi)

Mielobiopsia:

- Parenchima ipercellulare
- Prevalgono proeritroblasti
- Prevalenza eritroblasti 80%
- Granulocitopoesi, Piastrinopoesi normali nei 2/3
- Eritroblasti displasici

Metodo di Perls: Si colora l'emosiderina. Si evidenziano:

- Sideroblasti a corolla (Eritroblasti con granuli di emosiderina attorno al nucleo);
- Macrofagi carichi di ferro.

Citogenetica (importante per la prognosi): Il 40-60 dei pz. Con MDS alla mostrano alterazioni cromos. clonali.

Sndr. 5q-: Patologia ben distinta. Delezione crom. 5 Prognosi relativamente benigna. Basso rischio di trasformazione in LAM.

Monosomia Crom. 7: Breve sopravvivenza. Pz giovani o pediatrici. Rapida trasformazione in LAM.

Secondo IPSS: 3 classi pz.

- Prognosi favorevole: Sopravvivenza > 24 mesi
- Prognosi intermedia: Sopravvivenza 18 mesi
- Prognosi sfavorevole: Sopravvivenza < 12 mesi.

Decorso: Variabile (età e quadro ematologico);

[Hb] pesa sulla qualità di vita. La progressione è:

1. Anemia cronica
2. Granulocitopenia, Piastrinopenia
3. Somministrazione con pat. Invecchiamento
4. Trasformazione in LAM

Terapia:

Pz. Anziani: 1) Trasfusioni G.R. concentrati [Hb] deve essere 9-11 gr/dL; 2) Assistenza medica generale

Eritropoietina: Risponde il 15-20% (alte dosi). *Predittori positivi:* [EPOsierica] < 100 mU/ml; Sesso Femminile; Cariotipo normale.

Terapia immunosoppressiva: Ciclosporina A; Globulina anti-Timociti (ATG). *Predittori positivi:* Giovane; Breve periodo trasfusione-dipendenza; HLA Dbr-15 +; Ipocellularità midollare.

Trapianto di midollo osseo allogenico: Sopravvivenza a lungo termine nel 40%.

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Definizione: Malattie monoclonali che originano dalla trasformazione di una cellula staminale emopoietica totipotente. {**Leucemia mieloide cronica (LMC); *Trombocitemia essenziale (TE); *Policitemia vera (PV); *Mielofibrosi idiopatica*}

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Definizione: Sindrome mieloproliferativa cronica che esibisce un caratteristico decorso bifasico.

Esordio

- 1) Malattia indolente in fase cronica (4-6 anni): Abnorme espansione di emopoiesi clonale capace di maturare. Evolve in Leucemia acuta mieloide o linfoide.

Alterazioni frequenti in MDS
Trisomia crom. 8
Monosomia, Delezione crom 5 e/o 7
Delezione crom. 20
Delezione crom. 12
Delezione crom. 13
Delezione crom. 11

2) Esordio in trasformazione blastica [LMC ad esordio blastico o Leucemia acuta Philadelphia positiva]

Patogenesi: L'emopoiesi clonale della LMC è identificata da un Marker citogenetico: **Cromosoma di Philadelphia (Ph)** [translocazione reciproca delle braccia lunghe dei crom. 9, 22. Contiene gene ABL (Protooncogene di Abelson)]

L'evento patogenetico colpisce la cellula totipotente. L'emopoiesi clonale:

- Mantiene capacità maturative
- Alterazione proprietà adesive.

Per la mancata responsività dei precursori ancestrali alla regolazione negativa.

- Granulociti stanno più in circolo (inibizione apoptosi)
- Assenza controllo immunomediato sulla taglia del compartimento staminale.

1) Ciò causa: Instabilità genetica; 2) Alterazioni genotipiche aggiuntive

3) Emergenza di subcloni trasformati (causa della transizione alla fase blastica)

Epidemiologia: Incidenza 1/100'000 anno. Rappresenta 15-20% di tutte le leucemie. Picco tra 50-60 anni. M1,4:F1.

Clinica: Diagnosi occasionale nel 30%.

Sintomi sono modesti: due gruppi

1) Espansione della massa granulocitaria e piastrinica:

a) Aumento di volume della milza

- Tensione addominale
- Dolore ipocondrio Sx

b) leucocitosi e piastrinosi

- Occlusione vasi retinici
- Priapismo doloroso

c) Litiasi renale e iper produzione ac. Urico.

2) Sintomi da anemizzazione e generici

- Astenia, Calo ponderale
- Sudorazione notturna, Febbricola
- Dolori ossei e muscolari

Esame obiettivo: Splenomegalia notevole nel 40%; moderata 38%; Assente 22%. Epatomegalia 10%.

Leucemia acuta Ph+: Interessamento della cute, scheletro, organi, SNC.

Sintomi	%	Leucociti / mm³	%
Assenti	36	<20'000	3
Presenti	64	20'000-100'000	41
Astenia	46	>100'000	56
Addominali	28	Piastrine /mm³	
Calo pond.	26	<150'000	9
Febbricola	17	150'000-500'000	60
Dolori ossei	9	>500'000	31
Sudorazioni	8	Emoglobina g/dl	
		<9	8
		9-11,5	33
		>11,5	59

Laboratorio:

Esame emocromocitometrico con formula. Esempio diagnostico (valore normale).

- Granulociti neutrofili 50-60% (50-60%)
- Metamielociti 2-10% (0)
- Mielociti 3-20% (0)
- Promielociti 1-6% (0)
- Piastrine normali in 2/3 casi
- Piastrine aumentate in 1/3 casi
- Mieloblasti 0-5% (0)
- Granulociti eosinofili 1-5% (1-2%)
- Granulociti basofili 1-5% (0-1%)
- Linfociti 5-10% (15-45%)
- Monociti 2-6% (2-6%)
- Anemia normocromica normocitica lieve 1/3

Esame citologico (aspirato) e istologico (biopsia).

Aspetti caratteristici ma non diagnostici:

- Marcata ipercellularità
- Iperplasia di tutta la granulopoiesi
- Iperplasia della Megacariocitopoiesi
- Aumento trama reticolinica

La **diagnosi** deve includere la dimostrazione dell'**alterazione cromosomica t(9;22)** e/o **molecolare** (riarrangiamento **BCR/ABL**) caratteristica della malattia.

Biologia molecolare: Il punto di rottura sul crom. 9 (bcr) appartiene ad un grande gene BCR. Il trasferimento del gene ABL sul crom. 22 crea un ibrido BCR/ABL. Questo codifica per una proteina con attività tirosinkinasi (potenziata). Esiste forse una correlazione tra il punto dove si forma il breakpoint e la durata della malattia.

Decorso: Inevitabile progressione dalla fase cronica alla fase blastica (dura 6 mesi [dopo avviene decesso]). Ciò avviene:

Rapidamente (crisi blastica):

Lenta progressione (fase accelerata) dura 6-12 mesi:

- Anemizzazione
- Aumento dei precursori leucocitari
- Biopsia: Fibrosi.
- ↑ o ↓ piastrine
- Aumento leucociti
- Comparsa eritroblasti
- Splenomegalia
- Sint. Generali
- Infiltrazione ai tessuti o organi (scheletro, cute, SNC) con 10% blasti circolanti o 50% di blasti midollari. Da qui in poi la malattia acquista caratteristiche LAM.

La terapia controlla bene i sintomi da espansione della massa leucocitaria.

Terapia e Prognosi:

Farmaci antiblastici: Idrossiurea [contiene la massa, migliora qualità di vita, NON prolunga la vita, poco costosa, somministrata per bocca, ben tollerata, remiss. 90%].

Chemioterapia intensiva: Non migliora la sopravvivenza. Remissioni migliori. Ultima spiaggia, o prima scelta negli anziani. sopravvivenza 4-6 anni

α-Interferone: Induce remissione ematologica 70% e citogenetica [vera] 20-30%. Prolunga la vita 2 anni. Chi ha remissione citogenetica può vivere a lungo. Costa, mal tollerato. Seconda scelta. Sopravvivenza 6 anni o più

Trapianto allogenico: Fatto in fase cronica può indurre guarigione completa. In fase accelerata è poco efficace. In fase blastica è inutile. Mortalità trapianto 20%, Ricadute 20%. Guarisce circa il 60%. Prima scelta in pz. < 55aa con donatore consanguineo. La sopravvivenza è legata al trapianto stesso

Imatinib (inibitore attività tirosinkinasi): Sperimentale.

La morte di solito interviene durante la fase blastica. Raramente per complicanze leuco-piastriniche nella fase cronica.

Sopravvivenza LMC: Formula Sokal. Rischio basso (3aa), Intermedio (4aa), Alto (6aa): Basata su: ETA, MILZA, PIASTRINE, % MIELOBLASTI s.p.

POLICITEMIA VERA (M. DI VAQUEZ)

Definizione: Malattia neoplastica clonale della mielopoiesi che si esprime prevalentemente con produzione di eritrociti, spesso associata a leucocitosi e piastrinosi.

Patogenesi: Capacità di proliferare in assenza di EPO. L'eritrone policitemico per svilupparsi necessita di ferro.

Classificazione:

POLICITEMIE			
	Policitemie secondarie	Policitemie paraneoplastiche	Policitemia vera
pO2	Ridotta	Normale	Normale
EPO	Aumentata (fisiologicamente)	Aumentata (non fisiologicamente)	Normale
Cause	Alta montagna, M. respiratorie, M. Cardiovascolari	Tumori renali ed extrarenali secernenti EPO	Malattia primitiva cell. staminali emop. con espansione dell'eritrone

Clinica: Colpisce prevalentemente il sesso maschile.

Sintomi e segni minori (dovuti ad aumento viscosità e velocità di flusso sanguigno)

- Prurito intenso 31%
- Dist. Micr. Cerebrale
- Cefalea 26%
- Acufeni 23%
- Vertigini 12%
- Dist. Visivi 8%
- Lipotimia 1%
- Dist. Circolatori arti
- Tromboflebite 8%
- Claudicatio 5%
- Acrocianosi e Raynaud 7%
- Parestesie 6%
- Ingombro Milza 1%

Sintomi e segni maggiori (Dovuti a ipossia tissutale e aumentato rischio trombotico)

- Ictus cerebrale 8%
- T.I.A 6%
- Infarto del miocardio 2%
- Angina pectoris 3%
- Insufficienza cardiaca 1%
- Ipertensione maligna 1%
- Sindr. Di Leriche 1%
- Emb. Polmonare 2%

Obiettivamente:

- Colorito rosso-vino (viso e palmo mani “laccato”)
- Splenomegalia lieve 50%
- Epatomegalia rara
- Ipertensione moderata 1/3

Laboratorio:

- Radioisotopi: **↑ Massa eritrocitaria** (Sano: < 36 ml/Kg maschi; < 33 ml/Kg donne)
- **Emocromo:** **↑** Ht, Hb, G.R.
- Piastrine **↑**(500'000–1'000'000/μL)
- Leucociti **↑** (1/3 casi)
- Uricemia **↑**
- **EPO** sierica e urinaria normale

Biopsia: Iperplasia, Fibrosi, Mancanza assoluta emosiderina

Aberrazioni cromosomiche 50% pz.

Diagnosi: Tutti i criteri A oppure 1A+2A+2 di tipo B

Criteri diagnostici PV

Tipo A

1. Aumento massa tot eritrocitaria
2. Sat. O₂ normale (92%)
3. Splenomegalia

Tipo B

1. Trombocitosi > 400'000/mm³
2. Leucocitosi > 12'000/mm³
3. Fosfatasi alcalina leucocitaria **↑**
4. B₁₂ ematica **↑**, e sua capacità legante insatura.

D&D:

- Policitemia secondarie (Sat. O₂ normale, assenza tumori secernenti EPO)
- Altre Sindr. Mieloproliferative croniche: *Trombocitemia primitiva* (se la massa eritrocitaria è ↑ = Policitemia vera)

Decorso: Bifasico. 1) Fase attiva; 2) Fase spenta [quadro di mielofibrosi]. I pz diventano trasfusione dipendenti. Fase blastica terminale nel 10-15%.

Prognosi: Sopravvivenza 15aa.

Cause di morte: Patologia vascolare 60% (Ictus, IMA, Emb. polmonare), Leucemia mieloide acuta 15%; Neoplasie epiteliali 14%; Infezioni 11%.

Terapia:

- 1) **Depletiva** (salassi): se si associa a piastrinosi si esegue punto 2.
- 2) Trattamento **mielodepressivo** con idrossiurea [aumento eventi leucemici]
- 3) **Antiaggreganti** piastrinici (aspirina 100mg/die è ben tollerata) anche ticlopidina.
- 4) *Interferone-α*: notevole vantaggio ma dubbio per impiego in lunghi periodi
- 5) *Anagrelide*: Sperimentale (controllo trombocitosi)

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE (TE)

Definizione: Sindrome mieloproliferativa cronica caratterizzata dalla patologica espansione della megacariocitopoiesi midollare con conseguente piastrinosi. Si può associare a leucocitosi. Elementi comuni ad altre sdr. Mieloproliferative: Metaplasia mieloide della milza e del fegato, Fibrosi midollare.

Clinica: la piastrinosi è alla base dei sintomi (presenti nel 20%) (trombosi venose e arteriose). *Diagnosi* spesso casuale. M/F=0,67; Età: 60aa;

- Trombosi arteriose: cerebrali, retiniche, coronariche, arti,
- Trombosi venose: Spleniche, portali, retiniche, arti inferiori.
- Manifestazioni emorragiche (piastrine sono funzionalmente difettive [manca ADP]): ecchimosi, epistassi, gengivorragie, menometrorragie.

Laboratorio:

Piastrine: 1'000'000/mm³ > o <, anisopoichilocitosi, Volume piastrinico medio normale (per la prevalenza di elementi di piccole dimensioni), povere di ADP, 5HT,

Ca²⁺, compromissione metabolismo ac. Arachidonico, Ipoaggreganti dopo ADP, Iperaggregazione spontanea, Tempo di emorragia allungato nel 20%.

Hb: <12g/dl (17%); Leucociti: >9'000/mm³ (50%).

Midollo osseo: Incremento dei megacariociti [grandi e dismorfici], accentuazione della trama reticolinica. Cariotipo alterato nel 5%.

Diagnosi:

-----**-----Criteri per la diagnosi di TE-----**-----

Necessari

- | | | | |
|--|---------------------------------------|----------------|-----------------------|
| ▪ Piastrine ripetutamente > 600 x 10 ⁹ /l | ▪ Fibrosi midollare assente o lieve | | |
| ▪ Iperplasia della megacariocitopoiesi | ▪ Volume totale eritrocitario normale | | |
| ▪ Assenza del crom. Ph e bcr/abl | | | |
| ▪ Esclusione cause secondarie di trombocitosi | | | |
| ○ Infezioni | ○ Neoplasie | ○ Splenectomia | ○ Stress |
| ○ Infiammazioni
croniche | ○ Carenza
marziale | ○ Traumi | ○ Esercizio
fisico |
| | ○ Parto | | |

Complementari

- | | |
|-----------------------------------|---|
| • Anisopoichilocitosi piastrinica | • Splenomegalia |
| • δ-Storage pool deficiency | • Clonalità |
| • Allungamento tempo emorragia | • ↑ clonogenicità megacariocitaria ed eritroidi |
| • Leucocitosi | |
| • Clinica trombotica/emorragica | • Non aumento di TPO, PCR, IL-6 |

D&D con:

- Assenza crom. Ph Leucemia esclude Mieloide cronica
- Assenza di fibrosi esclude Mielofibrosi idiopatica con metaplasia midollare.
- Volume totale eritrocitario esclude Policitemia vera

Decorso e prognosi: Sopravvivenza 18 anni. Cause di morte: Complicanze trombotiche 42%, Leucemie 31%, Tumori solidi 8%, Emorragia 8%.

In alcuni casi la malattia assume nel tempo la configurazione della mielofibrosi con metaplasia mieloide.

Terapia: Finalizzata a ridurre le piastrine e il rischio trombotico.

- 1) **Astensione** dal trattamento: Pz < 40aa; asintomatici, senza fattori di rischio per trombosi, n° piastrine < 1'000'000/mm³.
- 2) **Antiaggreganti** piastrinici: Pz asintomatici con fattori di rischio o anamnesi (+) per trombosi (profilassi 1° e 2°); Età > 60aa. No se anamnesi (+) per emorragie.
- 3) **Citotossici:** Pz con piastrine > 1'000'000/mm³; Età > 60aa e/o malattia Sintomatica.
 - a) INF- α /Anagrelide: pz. < 40aa
 - b) Idrossiurea/Alchilanti: pz > 60aa

La gravidanza: A volte normale senza nessun trattamento. Cmq rischio di aborto e feto immaturo

MIELOFIBROSI IDIOPATICA

Definizione e Eziologia: Malattia neoplastica monoclonale con spiccata fibrosi midollare reattiva e metaplasia mieloide, prevalentemente spleno-epatica. Interessa la cellula staminale mieloide, contemporaneamente si è dimostrata la natura policlonali dei fibroblasti. Si tratta di una proliferazione secondaria all'espansione mieloide [produzione da parte dei megacariociti di PDGF e alterata produzione TGF- β].

Clinica: Rara. Esordio subdolo. Età 60aa.

Aspetti alla diagnosi

- Astenia 47%
- Splenomegalia 100%
- Epatomegalia 39%
- Sazietà precoce (per aumento organi) 44%
- Perdita di peso (per sazietà precoce) 7%
- Crisi dolorose ipocondrio sx (infarti splenici)
- Febbre 5%
- Sdr. Emorragica minore
- Coliche renali (litiasi uratica)
- Deformazioni scheletriche
- Rx: Colonna e bacino [aspetto pagetiforme]
- Hb < 10 g/dl 50%
- Precursori emopoietici 37%
- Piastrine < 150'000/mm³ 37%
- Piastrine > 500'000/mm³ 13%
- Leucociti > 20'000/mm³ 20%
- Rara piastrinosi
- Alcuni casi Granuloblastemia.
- Anomalie cromosomiche 35%
delezione: crom. 7, 11, 20, 13.

Importante:

- Dacriocitosi (emazie a lacrima) molto frequente.
- Precursori eritroidi in circolo
- Anisopoichilocitosi piastrinica
- Precursori granulati 70%
- Fosfatasi alcaline leucocitarie ↑↑

La mielobiopsia non da esito al prelievo. Si usa la biopsia ossea.

Mielofibrosi idiopatica: Istopatologia del midollo osseo [Biopsia ossea]

Stadio I

- Ipercellularità midollare globale
- Aumento dei megacariociti
- Addensamento focale del reticolo argentofilo

Stadio II

- Ulteriore aumento della cellularità
- Scomparsa totale cellule adipose
- Maggiore ispessimento reticolo

Stadio III

- Riduzione della cellularità
- Ispessimento delle fibre reticolari
- Comparsa del collagene
- Lacune sinusoidali
- Neogenesi ossea

Stadio IV

- Marcata ipo-cellularità
- Fibrosi diffusa
- Accentuazione della neogenesi ossea

Diagnosi: Difficile. Associazione segni clinici e laboratoristici.

L'assenza di Ph orienta verso la diagnosi [anche se il 10% di LMC sono Ph negative]

Condizioni che si accompagnano ad una componente mielofibrotica:

- LMC
- PV fase spenta
- Metastasi ossee
- Esito osteomieliti

Decorso e prognosi: Sopravvivenza 20-60 mesi

Fattori prognostici negativi:

- Leucocitosi > 12'000/mm³
- Precursori granulociti (esclusi metamielociti) > 10%
- Anemia (Hb < 10g/dl)
- Età avanzata
- Febbre, sudorazione, calo ponderale

Cause di morte

- Cachessia
- Infezioni
- Insufficienza cardiorespiratoria

Nel 10% si assiste al passaggio alla fase blastica

Terapia: Non deve mai essere aggressiva. Non si tratta per molti anni. Si tratta la splenomegalia sintomatica con:

- Farmaci alchilanti: Bisulfano, melphalan, idrossiurea
- Splenectomia: Causa grande trombocitosi e pancitopenia [trasfusione-dipendenza]
- EPO ricombinante: In chi ha una insufficiente produzione [piccola parte]

PATOLOGIA NON NEOPLASTICA DEL SIST. MONOCITO-MACROFAGICO

PATOLOGIA INFETTIVA

TOXOPLASMOZI

Eziologia: Protozoo; Trasmissione oro-fecale e Transplacentare.

Patogenesi: Trofozoita (fase attiva); Cisti (fase latenza); Oocisti (feci del gatto).

Induce comparsa di anticorpi specifici [evidenziati dalla reazione di Sabin e Feldman]. La sierologia è indispensabile per la diagnosi.

Clinica: Spesso clinicamente in apparente.

Forma congenita (Transplacentare): Spesso in apparente. Pericolo grave encefalomielite (mortale) con corioretinite e calcificazioni intracraniche {Triade della toxoplasmosi}

Acquisita: Pericolo in immunodepressi.

Forma più comune: Forma linfoghiandolare (febbricola, linfadenite laterocervicale)

D&D: Linfomi

Laboratorio: Presenza di IgG, IgM con test ELISA e IFA (immunofluorescenza indiretta). I test si positivizza no 1-2 settimane dopo l'infezione.

Utile per la diagnosi è **Test di Remington**: Specifico per le IgM (compaiono e spariscono molto precocemente).

Biopsia: Linfadenite microgranulomatosa (non patognomonic).

Importante è escludere cellule di Reed-Stemberg [malattia di Hodgkin]

Terapia: Guarisce spontaneamente. Nei casi gravi: Spiramicina (antibiotici o sulfamidici).

LINFOADENITI DA INOCULAZIONE (MALATTIA DA GRAFFIO DI GATTO)

Generalità: Causata da Rotaia dentocariosa (virus/rickettsie).

Clinica: Infezione dei linfonodi distrettuali rispetto alla ferita. Le linfoghiandole più colpite sono quelle sottoascellari e inguinali.

Aumento di volume

Linfoadenite granulomatosa ascessualizzante: Caratterizzata da aggregati istiodi con centro necrotico, infiltrato granulociti. Febbricola e lieve malessere generale.

Decorso: Guarisce spontaneamente, ma a volte dopo fistolizzazione dei linfonodi infettati.

Possibile: Reazione maculo-papulose; Faringite acuta; congiuntivite; Localizzazione mediastinica e mesenterica; Forma grave (localizzazione neuromeningea [cmq benigna]).

TESAURISMOSI O MALATTIA DA ACCUMULO

Definizione: Famiglia di malattie ereditarie che sono dovute al difetto qualitativo o quantitativo di enzimi necessari per il catabolismo di sostanze glicolipidiche (sfingolipidi, sfingomieline) con ruolo strutturale. Il risultato è il deposito nei tessuti con danno.

Malattia di Gaucher:

Difetto congenito **β -glucocerebrosidasi**. Sul crom.1q21. *Trasmissione:* Aut. Recess.

Funzione: Catabolizza i gangliosidi staccando la parte ceramidica dei carboidrati.

Patogenesi: Enorme iperplasia delle cellule del sistema monocito-macrofagico (C. Gaucher) che infiltrano la polpa rossa.

Clinica:

Forma dell'adulto (si può manifestare anche nell'infanzia).

- Progressiva splenomegalia con sequestro splenico (Anemia, Leucopenia, Piastrinopenia)
- Lesioni ossee da interessamento midollare.

Forma del bambino (mortale entro i primi anni):

- Lesioni neurologiche gravi

Terapia: Splenectomia; Enzima mancante (alto costo).

Malattia di Niemann-Pick

Definizione: Riunisce sotto il suo nome quadri clinici differenti ma di notevole gravità

Patogenesi: Macrofagi carichi di sfingomieline (C.schiumose) che infiltrano i tessuti.

Clinica: Lesioni SNC, Epatosplenomegalia, Linfadenomegalia, Ritardo mentale.

PATOLOGIA NEOPLASTICA NON LEUCEMICA DELI ELEMENTI MONOCITO-MACROFAGICI DENDRITICI

Definizione: Sono i tumori più rari del tessuto linfoide (1% di questi).

Sarcoma istiocitico

Epidemiologia: Rara. Età 46aa. Si associa a Neoplasia mediastinica o sdr. Mielodisplasica.

Sedi di malattia: Linfonodi 33%, cute 33%, Gastroenterico 33%.

Forma localizzata e Forma sistemica (Istiocitosi maligna)

Clinica:

- Compromissione stato generale
- Febbre, astenia, dimagrimento
- Massa: può dare occlusione int.
- Rush, lesioni cutanee indolenti
- Lesioni osteolitiche
- Epatosplenomegalia
- Ittero

Laboratorio:

- Pancitopenia (ridotta produzione e aumentata distruzione)
- Elementi mononucleati di forma bizzarra
- Raramente forma blastica
- Lisozima sierico elevato
- Ipertransaminasemia
- ↑↑ γGT
- Iperbilirubinemia

Istologia: Permette di differenziare: Tipo blastico (basofilo, nucleo con uno o più nucleoli); Tipo istioide (acidofilo, nucleo a cromatina finemente dispersa)

- Grandi dimensioni
- Atipia variabile
- Aspetti sternbergoidi
- Infiltr. polpa rossa milza
- Infiltr. Spazi porto biliari
- Sostituzione midollo annessi)
- Cute (attorno vasi e osseo

D&D con LAM: Sproporzione tra grande interessamento midollare e bassi blasti in circolo (istiocitosi maligna).

Decorso e prognosi Mortalità 60% aa; Forma localizzata: guarigione 30%.

Cause di morte: Episodi infettivi-emorragici.

Terapia: Protocolli chemioterapici ad elevata tossicità. Contemporaneamente o in successione: Alchilanti, Nitrosouree, Prednisone, Antracicline, Citosina arabinoside, Derivati della epipodofillotossina.

Istiocitosi a cellule di langerhans [Istiocitosi X]

Epidemiologia: Incidenza 5/1'000'000. Istiocitosi X polmonare: Associata al fumo.

Clinica

M. Unifocale: La più frequente. Interessa osso (base cranica, pelvi).

M. Multifocale unisistemica: Localizz. multiple nello stesso apparato es. scheletro.

M. Multifocale multisistemica: Più organi contemporaneamente. Breve sopravvivenza; individui giovani.

Istologia: Quadro omogeneo. Proliferazione di elementi provvisti di nucleo (a chicco di caffè). Assente atipia, niente att. Mitotica, Frequente necrosi. Fenotipo con normali
Decorso e prognosi: Buona. Indipendente da atipie citologiche.

Terapia: Inizio: Steroidi. Forme multifocale: Chemioterapia (Vinblastina, Metotrexate). Fratture dolorose (Chirurgia: innesti ossei + radio); Raro Trapianto.

APLASIA MIDOLLARE o ANEMIA APLASTICA

Definizione: Condizione caratterizzata da marcata riduzione, fino all'assenza totale, di tessuto emopoietico midollare, in assenza di infiltrazione neoplastica. Ne consegue una pancitopenia con conseguente Astenia, Infezioni, Emorragie.

APLASIE MIDOLLARI CONGENITE

Anemia di fanconi

Generalità: Pancitopenia; Autosomico recessiva; M2:F1; Fenotipo Eterogeneo.

Eziopatogenesi: Alterati meccanismi di riparazione DNA e Aumentata suscettibilità al danno da radicali liberi dell'O₂. Aumentata fragilità cromosomica dopo esposizione ad elementi clastogenici (diepossibutano [DEB]; mitomicina [MM3]).

Fisiopatologia: Ridotta crescita in vitro dei progenitori. Non rispondono a SCF. Si bloccano in fase G2. Ipotesi: Iperproduzione TNF- α .

Clinica: Alterazioni ad organi e apparati. Esordio dopo 3aa o tardivamente.

Pancitopenia ingravescente: Sintomi da anemia cronica; Granulocitopenia; Piastrinopenia. Spesso alterazioni quali:

- Malattie renali (ipoplasia, agenesia)
- Alterazioni radio e metacarpo
- Microcefalia
- Ipogenitalismo
- Alter. Cute (iperpigmentazione)
- 20% Neoplasie (LAM; K fegato) anche nei familiari.

Laboratorio:

Emogramma

- Anemia normocitica
- Precursori eritropoiesi
- \uparrow HbF
- \downarrow reticolociti
- Precursori granulocitopoesi

Mielobiopsia

- Mielopoiesi displastica
- Normo/ipercellulare (inizio)
- Aplasia (fase avanzata)

Diagnosi: Studio citogenetico sangue periferico [fragilità cromosomica al DEB]

Decorso e prognosi: Infausta. Morte a 20aa. Per complicanze o LAM.

Terapia:

- Trasfusione; Ormoni androgeni (oxymetholone) [rischio K epatico].
- Trapianto allogenico: Sopravv. a 70% a 5aa. Radio pre-trapianto a dosi inferiori (rischio morte per difetto riparativo del DNA).
- Trapianto cellule staminali; Fattori crescita G-CSF per periodi limitati risolvono infezioni.

APLASIA MIDOLLARE ACQUISITA

Eziopatogenesi: Idiopatiche; Secondarie

Agenti mielooplastizzanti

Dose dipendente:Radiazioni ionizzanti; Benzolo; Antiblastici

Dose non dipendenti:Chemio-antibiotici (spec. cloramfenicolo); Anticonvulsivanti; FANS; Sali d'oro; Estrogeni; Antimalarici; Antidiabetici; Antitiroidei;

Infezioni:Epatite; Epstein-Barr; CMV; HIV; Herpes virus 6; Parvovirus B₁₉

(?) *Gravidanza:* Parto come risolutore

Fisiopatologia:

1. Difetto del microambiente midollare
2. Difetto quali-quantitativo dei progenitori emopoietici: Alterazioni caratteristiche dell'emoglobinuria parossistica notturna; Ev. in Mielodisplasia 9% o in LAM 6%
3. Soppressione immunomediata ad opera di linfociti T citotossici: Prod. Citochine, Interferone- γ , TNF- α . Provocano apoptosi progenitori CD34⁺.

Clinica: Anemia; Agranulocitosi; Piastrinopenia

a) Esordio acuto: Improvvisamente

- Febbre alta
- Angina necrotica
- Astenia grave
- Orofaringite acuta
- Epistassi continue

Gli antibiotici inducono Aplasia, quindi è difficile dire se: {Aplasia→Infezione→Febbre→Antibiotici →Aplasia} Oppure {Infezione→Febbre→Antibiotici→ Aplasia}

b) Esordio cronico: Mesi di:

- Astenia progressiva
- Piccole emorragie (epistassi, gengivorragia, ecchimosi)
- Episodi febbrili
- Episodi infettivi

L'aplasia è clinicamente e laboratoristicamente meno grave. *Se splenomegalia pensare ad una leucemia acuta o cronica od a una infezione.*

Laboratorio:

Emogramma:

- Anemia grave (Hb: 4-8 g/dl)
- ↓ Reticolociti
- Leucopenia (1'000-2'000/mm³)
- Assenza granulociti
- Piastrinopenia severa
 - Forme acute (< 20'000/mm³)
 - Forme croniche (60-80'000/mm³)

Mielobiopsia:

- Sangue povero di cellule
- Cellule stromali
- Linfociti
- Plasmacellule
- Rari precursori
- Qualche precursore nei casi poco gravi

Biopsia ossea: d&d con forme secondarie a invasione neoplastiche del midollo.

Immunofluorescenza: Deficit proteine di membrana ancorate al GPI.

Alcune caratteristiche dell'EPN in assenza di emolisi evidente. Test Ham⁺ 15%.

Diagnosi: Emogramma, Mielobiopsia, Biopsia ossea, Cariotipo.

- Emogramma, mielobiopsia, biopsia ossea: d&d con Leucemie.
- Citogenetica: Escludere Anemia di Fanconi e Mielodisplasie

Prognosi: Determinata dall'entità della citopenia. **Severa** se: 2 sangue + 1 midollo.

Sangue periferico

- Granulociti < 500
- Piastrine < 20'000
- % Reticolociti < 1% [$\% \text{ ret} \times \frac{\text{Ht}_{pz}}{\text{Ht}_{normale}}$]

Midollo osseo

- Severa ↓ Cellularità midollare
- Moderata ↓ cellul. Mid. Con cellule mieloidi < 30%

10% Remissione spontanee

Terapia:

1) *Eliminazione agente eziologico*

2) *Terapia supporto* (Emotrasfusioni; Antibatterici; Antifungini)

3) *Terapia atta a ripristinare la mielopoiesi*

➤ Mielostimolanti

- Androgeni: Solo se aplasia non severa. E.c. [Epatite colestasica, virilizzazione.]

- Fattori crescita: G-CSF, GM-CSF. Incremento neutrofili. Utili per infezioni.
- Immunosoppressione:
 - Se severa: Siero antilinfocitario (ALG, ATG) + Corticosteroidi + Ciclosporina = 70-80% pz responsivi.
 - ALG: nel 75%: Ipersensibilità, malattia da siero [febbre, atalgia, rush cutaneo]
- Trapianto midollo osseo: Se pz. < 20aa (se c'è gemello o fratello compatibile). Sopravv. 70-90%. E.c. [Rigetto, GVHD, infezioni, polmonite interstiziale]

LINFOCITOPOIESI

La cellula progenitrice non è riconoscibile morfologicamente ma espone un antigene prodotto dai geni di istocompatibilità: DR (Ia Like), enzima nucleare desossinucleotidiltransferasi terminale (TdT).

LINFOCITI

<i>Sottopopolazione</i>	<i>Funzione</i>	<i>Recettore per l'antigene</i>	<i>Marcatori fenotipici</i>	<i>%Linf. tot</i>	<i>N°/μL</i>
Linfociti B	Prod. Ig	Ig di superficie	rec.Fc; NHCII; CD19; CD20; CD22	10-15	250-400
Linfociti T helper	a) Promozione della maturazione dei B b) Attivazione Macrofagi e NK	Eterodimero alfa-beta (T cell receptor)	<u>CD3+</u> ;CD8-; ; <u>CD4+</u> ; <u>CD2+</u> ; <u>CD5+</u> <u>CD7+</u>	50-60	500-700
Linfociti T Citotossici	Lisi di cellule infettate da virus, Cellule neoplastiche, Cellule allogeniche	Eterodimero alfa-beta (T cell receptor)	CD3+; CD8+ ; CD4-; ;CD2+; <u>CD5+</u>	20-25	500-700
Cellule NK o Grandi linfociti granulari (GLG)	Lisi di cellule infettate da virus, Cellule neoplastiche, Citotossicità anticorpo dipendente	?	CD16+; CD56+; CD57+	10%	200-300

Linfociti (dimensioni: 8-12 μ di diametro)

- Non fagocitosi
- Pinocitosi
- Sotto stimolo antigenico proliferano (immunoblasti)

Linfociti T helper: CD4⁺; Legano il Fc delle IgM

Linfociti T soppressori-citotossici: CD8⁺; Legano il Fc delle IgG

Linfociti B: Dotati di IgM e IgD; Antigene DR; Recettori per il Fc delle Ig e il complemento.

Linfociti NK: Diametro maggiore degli altri. Distruggono bersaglio senza preliminare attivazione. Attraverso un sistema di interferoni e leucine. CD16⁺;CD56⁺

PATOLOGIA DEL LINFOCITO

- | | |
|-------------------|-----------------------------|
| 1. Linfocitosi | 3. Alterazioni funzionalità |
| 2. Linfocitopenie | 4. Patologia neoplastica |

PATOLOGIA INFETTIVA DEL LINFOCITO

Mononucleosi infettiva

Sinonimi: Angina monolitica; Febbre ghiandolare di Pfeiffer.

Definizione: Infezione virale specifica per i linfociti B che provoca una violenta reazione dei linfociti T. La quale a sua volta provoca una violenta risposta B che coinvolge cellule innocenti come Eritrociti (anemia emolitica autoimmune).

Generalità: Importante perché 1) Comune specie nei giovani 17-25aa; 2) Difficile d&d con Leucemia acuta linfoblastica e i linfomi maligni; 3) Dovuta al virus Epstein-Barr costantemente associato a Linfoma africano di Burkitt e il K nasofaringeo.

Eziopatogenesi: Dovuta ad un Herpes virus (Epstein-Barr [EB]). Il virus trasforma le cellule che infetta "Linfociti B", rendendole capaci di: in vitro moltiplicarsi all'infinito (sia nel linfoma che nella mononucleosi). In vivo: Nella mononucleosi la trasformazione è a termine.

Linf.B→Att. *Linf.T*→Att. *Linf.B*→Anticorpi anti "i"+ Anti IgM-IgG (fatt. reumatoide)

Clinica: può anche essere subclinica

- | | | |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| ▪ Malessere | ▪ Angina eritemato-essudativa | ▪ Manifestazioni |
| ▪ Tumefazioni ghiandolari | ▪ Citonecrosi epatica | eritemo-papulose |
| ▪ Febbre continua | (subclinica) | ▪ Sindr. Neurologiche |
| ▪ Lieve splenomegalia 50% | ▪ Epatite acuta itterica (rara) | (possibili) |

Laboratorio:

- ↑ Leucociti 10'000-40'000/mm³
(Linfociti T CD8⁺/DR⁺)
- Eritrociti e piastrine sono normali.
- Biopsia: Mielopoiesi normale
- Sierologia: 1) Ricerca anticorpi eterofili (reaz. Paul-Bunnell); 2) Ricerca anticorpi anti-virus di EB. 3) Titolo delle agglutinine fredde (test coombs) con determinazione delle transaminasi sieriche.

D&D: 1) *Linfoma di Hodgkin*; 2) *Leucemia linfoblastica acuta* [in Mononucleosi: piastrine e G.R. sono OK]. In casi dubbi eseguire biopsia linfoghiandolare.

Decorso e prognosi: Guarisce spontaneamente in giorni, settimane o mesi (raro).

Terapia: In casi gravi Corticosteroidi.

SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE

Definizione:

Suddivisione clinica delle sindr. Linfoproliferative

Comprendono tutta la pat. neoplastica della linfocitopoiesi sia ad espressione leucemica; linfomatosa; a produzione di Ig monoclonali.	Ad espressione leucemica		Ad espressione linfomatosa
	<i>Acute</i>	Leucemia acuta linfoide	Linfomi di Hodgkin
	<i>Croniche</i>	Leucemia linfatica cronica	Linfomi non Hodgkin
		Leucemia prolinfocitica	Con produzione di Ig monoclonali
		Leucemia a trileucociti	

SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE AD ESPRESSIONE LEUCEMICA

Leucemia acuta linfoide (LAL)

Patogenesi: Deriva dalla trasformazione neoplastica di un precursore della mielopoiesi, B (70%) o T. Si genera un progenie di cellule blastiche (Linfoblasti) che sostituiscono la normale mielopoiesi e passati in circolo infiltrano organi e tessuti.

Clinica: Freq. Nei bambini

1. Soppressione dell'emopoiesi: Anemia, Granulocitopenia, Piastrinopenia
2. Infiltrazione: "Sdr. Da massa tumorale": Epatosplenomegalia, linfadenomegalia, {Sindr. Mediastinica [linfonodi mediastinici], Linf. Addominali [specie fenotipo T]} SNC, testicoli (organi santuario).

3. Linfocine e mediatori dell'inflammazione (dalle Cell. Leucemiche e normali):

Sdr. "Da eccesso di linfocine" [febbre, dolori ossei, muscolari, articolari]

Laboratorio: Caratterizzata da Cellule blastiche leucemiche in circolo.

- ↑ Leucociti ($10'000-100'000/\text{mm}^3$) 70%
- ↓ Piastrine 80%
- ↓ Hb 75%

1) Classificazione FAB (Morfologica)

- Citotipo L1 Piccoli blasti omogenei (bambino)
- Citotipo L2 Blasti eterogenei per caratteristiche cell. (Adulti)
- Citotipo L3 Grandi blasti a citoplasma basofilo ed ipervacuolato

Possibili quadri morfologici misti.

2) Bisogna associare: Diagnosi Immunofenotipica (Basata sul riconoscere antigeni)

I diversi antigeni espressi riflettono il grado maturativo del clone leucemico.

Categorie: **B1:** Linfoblasto pre-pre-B;

B2: Linfoblasto pre-B comune; **B3:** Linfoblasto

pre-B; **B4:** Linfoblasto B maturo.

3) In fine bisogna sempre associare lo studio del cariotipo: Importante per la prognosi.

Cromosoma Ph: 2 tipi

1. 50%: Gene ibrido di fusione come nella LMC: Produzione di proteina neoplastica P210.

2. 50%: Produce proteina di fusione P190 (più corta) con potere trasformante più elevato.

➤ LAL con cariotipo iperdiploide = prognosi migliore.

➤ LAL con anomalie clonali = prognosi peggiore [Specie se con Cromosoma Ph+]

Ricapitolando: Diagnosi = Morfologia + Immunofenotipo + Cariotipo.

LAL L3 (o di tipo Burkitt): Ha sempre fenotipo B4 [SmIg+, CD10-, TdT-] con traslocazione 8;14 o 2;8 oppure 8;22.

Biologia molecolare: Lo studio del riarrangiamento dei geni delle Ig serve per l'identificazione dell'espansione clonale [Le regioni giunzionali sono specifiche per ogni linfocita {a causa del riarrangiamento dei geni V-D-J}]. Lo stesso per i T-Cell receptors (TcRs) [con i geni $\alpha, \beta, \delta, \gamma$]. Le regioni giunzionali si amplificano con **PCR**.

Leucemia acuta tipo burkitt: Oncogene myc viene giustapposto al gene IgH dando origine ad un oncogene attivato

Prognosi: Fattori prognostici negativi:

- Iperleucocitosi $> 30'000/\text{mm}^3$;
- Crom. Ph+;
- Immunofenotipo tipo B maturo (B4);
- Leucemia ibrida;
- Alt. Cromosomiche t(4;11).

Terapia: Tre fasi

1. Induzione della remissione: Corticosteroidi; Vincristina, Antracicline
 2. Profilassi delle localizzazione leucemiche al SNC: Antiblastici via intratecale
 3. Intensificazione e mantenimento remissione: Chemio. antiblastica (come punto 1)
- Possibilità Trapianto di midollo allogenico e talora autologo.

Leucemia linfatica cronica (LLC)

Sinonimi: Linfadenosi cronica, Leucemia linfoide cronica

Definizione: Neoplasia ematologica caratterizzata dalla proliferazione e accumulo nel midollo osseo, sangue e organi linfoidei di piccoli linfociti apparentemente maturi che nel 95% sono a fenotipo B.

Eziologia: Nessuna certezza. Dubbio per Virus HTLV-1; EBV.

Fisiopatologia: Progressivo accumulo di linfociti scarsamente proliferanti, funzionalmente incompetenti con vita di anni [per \uparrow espressione gene bcl-2].

Epidemiologia: 25% di tutte le leucemie (bianchi). Esclusiva dell'anziano (63aa)

Clinica: Asintomatica nel 25-30%.

Esordio tipico: \uparrow volume linfonodi superficiali [Indolenti, duri, mobili, non pacchetti]

Ma anche: Epatomegalia e splenomegalia, Scompenso mieloide, Infezioni ricorrenti.

Laboratorio: Emocromo; mielobiopsia; biopsia ossea, studio immunologico fenotipo.

Cardini diagnostici:

- Linfocitosi $> 10'000/\text{mm}^3$ (I linfociti si rompono [ombre di Gumprecht])
- Infiltrazione linfoide midollare $>30\%$
- Caratteristico pattern immunofenotipica [IgM, IgD, CD5⁺]

Più:

- Anemia ($> 8 \frac{\text{g}}{100\text{ml}}$),
- Piastrinopenia ($>50'000/\text{mm}^3$)
- Ipergammaglobulinemia 30%
- Iperuricemia
- \uparrow Transaminasemia e Fosfatasi alcalina

- Alter. Crom. Non random 80% (delezione 13q, 11q, trisomia 12q, delezione 17p)

Concomitante alterazione sistema Linfoide T.

- ↑ T CD8⁺
- ↑ T CD4⁺/45RO⁺ (“memoria”)
- ↓ T CD4⁺/CD45RA (“naive”)

Prognosi: In media 6-7 anni _____

Classificazione in stadi secondo Rai. (tiene conto di: Adenomegalia, Epatosplenomegalia, anemia, piastrinopenia).

Stadio 0 __ ↑ Linfociti nel sangue > 15'000/mm³ e nel midollo > 40%

Stadio I __ Come 0 + Linfadenomegalia

Stadio II __ Come 0 + Epatosplenomegalia con o senza adenomegalia

Stadio III __ Come 0 + Anemia (< 11^g/100ml) +/- epato-spleno-linfadenomegalia.

Stadio IV __ Come 0 + Piastrinopenia (< 100'000/mm³) +/- epato-spleno-linfadenomegalia _____

Prognosi negativa:

- Leucociti periferici > 40'000/mm³
- CD38-
- Gene delle Ig “hypermuted”

Diagnosi: Il Linfoma linfocitico con infiltrazione midollare e sindrome leucemica può simulare la Leucemia linfatica cronica (LLC). Il Linfoma ha una sproporzione tra masse linfomatose (sviluppate) e Linfocitosi periferica (modesta). Le linfadenopatie sono asimmetriche.

Decorso: Complicanze possibili: a) Infezioni; anemia emolitica autoimmune; b) Aplasia eritroblastica selettiva; c) Seconda neoplasia;

A differenza della LMC non termina con una fase blastica: ma

1. Trasformazione in leucemia a prolinfociti o prolinfocitoide o in
2. Linfoma immunoblastico ad alto grado di aggressività (sdr. Di Richter [febbre elevata, calo ponderale, masse linfoghiandolari])

Terapia: Se patologia indolente e pz anziano = nessuna terapia

- Contenere malattia: Chlorambucil +/- Cortisone. Non responsivi: polichemioterapia
- Pz giovane e malattia aggressiva: polichemioterapia altamente tossica; Trapianto allogenico (dopo “purging”).

Leucemia prolinfocitica (LPL)

Definizione: Disordine linfoproliferativo più aggressivo della LLC-B, caratterizzato nell'80% dalla proliferazione e accumulo di linf. B monoclonali di grandi dimensioni. Origine T nel 20%.

Caratteristiche: La cellula presenta caratteristiche immunofenotipiche più mature di LLC-B (si trova tra linfocito e plasmacellula). Colpisce anziano. M2:F1.

Clinica:

- Splenomegalia 80%
- Epatomegalia 50%
- Non adenopatie

Laboratorio: Emogramma:

- Leucocitosi con linfocitosi
- Anemia 50%
- Prolinfociti > 100'000/mm³
- Piastrinopenia 50%
- Mielobiopsia: Infiltrazione prolinfocitaria
- Immunofenotipo: Espressione Ig alta densità; Antigeni B associati (CD19, CD20, CD24), Recettore IL-2; Reattività ad anticorpo monoclonale (FMC7). Se T (CD4⁺)

Diagnosi: Elementi più importanti.

- Marcata Splenomegalia
- ↑↑↑ Linfocitosi periferica
- Riscontro prolinfociti

D&D: Leucemia linfatica cronica; Tricoleucemia; Linfomi mantellari; Linfomi splenici a cellule villose.

Decorso e prognosi: Diverso da LLC

1. Malattia sempre evolutiva (↑ prolinfociti e splenomegalia)
2. Alta percentuale esordisce in stato avanzato

Sopravvivenza media: 24 mesi (fenotipo B); 7-8 mesi (Fenotipo T; Piastrinopenia)

Terapia:

1. Splenectomia (buoni risultati per anemia, piastrinopenia, ingombro splenico)
2. Chemioterapia: Polichemioterapia tipo CVP e CHOP (specie con Fludarabina)

Leucemia a tricoleucociti (Tricoleucemia) [HLC]

Sinonimi: Reticoloendoteliosi leucemica; Leucemia a cellule capellute

Definizione: Sdr. Mieloproliferativa cronica, caratterizzata dall'espansione clonale di linfociti B che caratteristicamente presentano delle lunghe e sottili protrusioni citoplasmatiche, simili a capelli.

Fisiopatologia: Evento leucemogeni colpisce in uno stato di avanza maturazione, quando esprime (IgG, IgA elevata densità; IL-2R). ↑ Recettore solubile IL-2; ↑ TNF sierico (causa pancitopenia severa).

Clinica: Colpisce adulti 50aa. M5:F1. Alla Diagnosi

- Ripienezza addominale
- Peso ipocondrio Sx
- Splenomegalia variabile
- Epatomegalia 50%
- Rara linfadenomegalia
- Cenestesi alterata per
 - Astenia
 - Calo ponderale
 - Sdr. Emorragica cutanea
 - Infezioni recidivanti

Laboratorio:

- Anemia normocitica
- Piastrinopenia < 30'000/mm³
- Neutropenia < 1'000/mm³
- Monocitopenia
- ↓ Leucociti totali
- Formula leucocitaria: Alta % linfociti
- Cellule capellute variabili

Forme HLC varianti

- ↑ Linfociti circolanti “hairy”
- Neutrofili OK
- Piastrine OK
- Midollo ipercellulare

* Colorazione specifica per la fosfatasi acida resistente all'inibizione indotta dall'ac.

Tartarico: 90% Positività [Non è esclusiva].

* Osservazione ultrastrutturale: Strutture cilindriche (complessi ribosomi-lamelle)

- Anticorpi monoclonali: CD11c⁺, FMC7⁺;
- Reazione ad anticorpi B associati (CD19-20-22)

Mielobiopsia: Infiltrazione midollare + Spiccata fibrosi (rende difficile il prelievo)

Diagnosi: Citomorfologica; Citochimica; Immunologica

Decorso e prognosi: Sopravv.: prima di INF-α 40-60 mesi. Ora il 90% vive a 5aa.

Terapia: Pz con buona cenestesi: No terapia

- Splenectomia
- Desossicoformicina
- 2-chloro-deossiadenosina
- INF- α
- (DCF)
- (2-CdA)

INF: Efficace 90% (1° volta, il 20% guarisce). Dopo 12 mesi. Eff. 70% (2° volta)

2-CdA: Meno tossica di DCF. Remissioni complete nel 80%

SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE AD ESPRESSIONE LINFOMATOSA

Definizione: Linfoma: Aumento di volume degli organi linfoidei primari e secondari e, prevalentemente dei linfonodi, dovuto ad un processo neoplastico maligno.

Linfoma di Hodgkin (LH)

Eziopatogenesi: Eziologia sconosciuta. Descritta familiarità. Correlazione con EBV. L'evento mutageno colpisce a vari livelli differenziativi (spiega la variabilità del fenotipo). Tutte le cellule esprimono CD30 (espressione di attivazione linfoide).

Clinica: Tutte le età (max 15-30).

Varietà A: Asintomatico 50%

Varietà B (uno o più tra:)

- Febbre
- Calo ponderale
- Prurito "sine materia"
- Sudorazione

Obiettività: Linfadenomegalia

- asimmetrica
- Sede + freq: Sovraclaveari Sx
- Indolente
- Ipomobilità
- Tendenza a fare pacchetti
- Cute sovrastante normale

Se sono interessati i linfonodi mediastinici

- Tosse secca
- Dispnea
- Sdr. Mediastinica

"Bulky": Massa Linfoghiandolare mediastinica di 2-6cm

Diffusione LH: Continuità [es. al polmone]; Via linfatica; Via ematica (alla fine).

Classificazione in stadi Ann Arbor.

- I) Singola regione linfonodale o singolo organo linfatico (I_ε)
- II) Due o + regioni linfonodale entrambe o sotto o sopra il diaframma, con eventuale estensione ad organo linfatico contiguo (II_ε)

III) Regioni linfonodali poste da ambo i lati del diaframma. Interessamento milza (III_s); Estensione organo linfatico contiguo (III_ε)

IV) Uno o + organi extralinfatici

Linfoma di Hodgkin: Definire lo stadio: Semeiotica

Fisica Palpazione linfonodi superficiali, Visita ORL

Radiologica Rx torace, TAC (collo, torace, addome), Linfografia bipedale, Ecografia addominale [opzionali: Rx digerente, scheletro, RMN]

Radioisotopica [Opz: Scintigrafia ossea, Scintigrafia con Gallio citrato, PET]

Invasiva Biopsia ossea [Opz: Biopsia epatica, Broncoscopia, Biops. transtoracica]

Laboratorio:

- ↑↑ VES (varietà B)
 - VES normale (var. A)
 - Anemia normo-ipocromica
 - Leucocitosi neutrofila
 - Linfopenia assoluta
 - ↑ γGT (se interessato fegato)
 - ↑ Transaminasi (se int. fegato)
- Prelievo di un linfonodo intero (Biopsia transtoracica, mediastinoscopia)

Istologia: Cellule di Stemberg, Cellule di Hodgkin. Mutazione di elementi linfoidi (CD30+) in diversi livelli di maturazione.

Criteri diagnostici: Cellule reed-stemberg [Grandi (20-60μ), Cit. acidofilo, Cromatina finemente dispersa]; Cellule di Hodgkin.

Classificazione di Rye

1) Prevalenza linfocitaria (4%): [o paragranuloma]. Cellule reed-stemberg; rare Hodgkin, Cellule linfo-istiocitiche [o “pop-corn”]. Sotto profilo clinico.

a) Nodulare (80%): Coinvolgimento midollare all’esordio, Alta incidenza recidive, 50aa. Meno aggressivo degli altri.

b) Diffuso:

2) Sclerosi nodulare 76%: Elementi neoplastici associati ad una quota reattiva. A seconda della % di cellule neoplastiche (I inferiore = miglior risposta alla terapia), (II superiore = + aggressivo)

3) Cellularità mista: Crescita di tipo diffuso, Componente reattiva di accompagnamento (linfociti, istiociti ed eosinofili)

4) Deplezione linfocitaria: Tipo fibroso e sarcomatoso (superata). Il sarcomatoso oggi è considerato un linfoma ad alto grado di aggressività tipo LGCA.

Diagnosi: Sospetto se: Giovane; Linfadenopatia asimmetrica; impegno mediastinico

Decorso e prognosi: Sopravvive 80% a 15aa. Senza malattia 70% a 15aa.

Fattori prognostici negativi: Stadio III-IV; Varietà B; Istotipo (Deplezione linfocitaria); Età > 60aa; Linfoma quantitativamente rilevante (grande mediastino, cospicuo interessamento splenico); ↑↑↑ Recettori solubili di IL-2, CD8, CD30.

Terapia:

- Radioterapia [mantellina o Y rovesciata]: Stadio I-II. Senza fattori rischio.
- Chemioterapia: due associazioni principali. MOPP (mostarda azotata, vincristina, procarbazine, prednisone); ABVD (andriamicina, bleomicina, vinblastina, decarbazine [+ usata]). Stadio I-II ad alto rischio e III-IV. Altro schema *VBM* (velbe, bleomicina, metotrexate [stadio I-II, anziani])
- Terapia combinata (RT + CT): ↑ rischio di seconda neoplasia.
- Terapia sopramassimale: Trapianto midollo osseo: 1) Pz in remissione completa che all'esordio avevano prognosi sfavorevole; 2) Pz che ricadono spesso; 3) Pz Con scarsa risposta all'induzione di prima linea.

Complicanze da terapia a lungo termine

1. Fase di immunodepressione
 2. Fibrosi mediastinica post-irradiatoria (insuff. Respiratoria e cardiotossicità)
 3. Sterilità irreversibile nei maschi, e reversibile nelle femmine (legata alla MOPP)
 4. 2° neoplasia (leucemia acuta non linfoide; [tumori solidi 5-7% a 10 aa])
- La Splenectomia ↑rischio di LANL secondaria. [rischio cumulativo LANL 3-10%]
 - Rischio Linfomi non hodgkin dopo 5 anni dalla terapia [1-4%] con esordio retroperitoneale o gastrointestinale.

Linfomi non Hodgkin (LNH)

Definizione: Sono processi neoplastici che tendono a riprodurre le caratteristiche morfologiche, fenotipiche, genotipiche e talvolta funzionali di una o più tappe nei processi di maturazione e di trasformazione degli elementi linfoidi.

Incidenza: 3% di tutti i tumori maligni. Max 60aa (indolenti). Max: giovani (aggressivi).

Eziopatogenesi: Virus EBV (ass. linfoma burkitt). HTLV-1 (linfomi T del Giappone)

Classificazione Istogenetica:

Linfomi-B: + comuni;
T-linfocitari

Classificazione clinica

Indolenti (cronico)
Aggressivi (acuto)

Classificazione REAL (di base per la WHO): Classificazione WHO

➤ Neoplasie dei linfociti B

▪ Neoplasie dei precursori delle cellule B

- Leucemia/linfoma linfoblastico

▪ Neoplasie a cellule B mature

- Leucemia linfatica cronica
- B/linfoma a piccoli linfociti B
- Leucemia prolinfocitica B
- Linfoma linfoplasmacitico
- Leucemia a tricoleucociti
- Linfoma di Burkitt

➤ Neoplasie a cellule T/NK

▪ Neoplasie dei precursori dei linfociti T

- Leucemia/linfoma linfoblastica di derivazione dai precursori T

▪ Neoplasie a cellule T/NK mature

- Leucemia prolinfocitica T
- Leucemia a linfociti T ampi e granulati
- Leucemia a cellule NK aggressiva
- Linfoma T enteroepatico
- Linfoma T epatosplenico

➤ Malattia /linfoma di Hodgkin

▪ Prevalenza linfocitaria

- Tipo classico
 - Sclerosi nodulare
 - Cellularità mista
 - Varietà ricca in linfociti
 - Deplezione linfocitaria

Citogenetica: Presenti nel 56-96%. Associate caratteristiche translocazioni crom.

1. T(14;18) (q32;q21). Nel 90% dei Linfomi follicolari. [bcl-2: blocca apoptosi]
2. T(11;14) (q13;q32). Nel 70% dei Linfomi mantellari. [bcl-1: blocca in fase G1]
3. Alterazioni banda 3q27. Nel 15% Linfomi a grandi cellule. Prognosi favorevole. [bcl-6]
4. T(2;8) (p11;q24)//T(8;22) (q24;q11). Alterazioni banda 8q24 nel Linfoma di Burkitt [c-myc]
5. T(2;5) (p23;q35). Presente nel 60% dei Linfomi a grandi cellule anaplastiche.
Giovani. [npm/alk]

Linfomi aggressivi

Clinica: Max: 50aa. Classificazione Ann Arbor (però stadio senza peso prognostico)

▪ 40% sintomi sistemici

- Febbre
- Sudorazioni
- Calo ponderale
- Adenomegalia superficiale e profonde
- Epatosplenomegalia
- Sdr. Mediastinica
- Interessamento pleura
- Interessamento peritoneo

▪ Sdr leucemica 10-30%

▪ Diffondono per via ematogena

Terapia: Polichemioterapia ad alta tossicità. RT limitata residui post-CT. Anti-CD20.

Prognosi: Guarigione 40-50%

Linfomi indolenti

Clinica: Max: 60aa. Esordio

▪ Adenopatie superficiali

- Lente
- Simmetriche
- Tutte le stazioni linfoghiandolari
- Leucopiastrinopenia
- Rara Anemia emolitica autoimmune
- 50% alla diagnosi stadio IV
- Rara Crioglobulinemia
- Immunoglobulina monoclonale

Prognosi: 8-10aa; 20% diventa aggressivo.

Terapia: Ricadute frequenti. Stadio III, IV associazione CT+RT.

- Giovani stadio I-IV: Polichemioterapia mediamente citotossica (remissione 60%)
- Negli anziani Stadio I, II solo Radio terapia.
- Trapianto di midollo osseo allogenico (Raro)
- Anti-CD20: efficace insieme a CT. Da solo se: Pz pluriricadute con pancitopenia da mielotossicità iatrogena.

LINFOMI NON HODGKIN AD INSORGENZA EXTRANODALE

Generalità: Sono riscontrate nel 20-30%.

Linfomi MALT

Generalità: Derivano dal sistema linfocitario B. Stretta correlazione col sistema MALT (placche di Peyer ileo terminale: unico posto dove è 1°). Le cellule MALT sono capaci di ri-circolare e fermarsi nella mucosa di origine [grazie agli homing receptor]. *Sede:* 70% tratto gastrointestinale. Aggressivi verso gli epitelii ghiandolari.

Decorso: I linfomi MALT a basso grado di aggressività possono evolvere in aggressivi.

Helicobacter pylori (HP): Agente eziologico dei linfomi MALT.

- Bacillo nel 90% dei pz con linfoma
- Elevata incidenza di linfoma in pz HP⁺
- Alto rischio di linfoma in pz con gastrite cronica HP⁺
- I linfociti CD4⁺ rispondono ad HP
- Casi di regressione del linfoma dopo eradicazione HP (60%)

Linfomi del testicolo

Generalità: Costituisce il 5% delle neoplasie testicolari. Pz > 50aa. Diffondono rapidamente. *Interessano:* Cute, anello del Waldeyer, Linfonodi adiacenti, Testicolo controlaterale.

Clinica: Tumefazione; Dolore irradiato al fianco omolaterale

Anamnesi: Recedente trauma; Orchite; Filatosi del cordone spermatico.

Prognosi: Stadio I-II (40% a 5aa); Stadi avanzati (vivono 6-8 mesi).

Terapia:

Stadio I_g Orchiectomia + RT di scroto e testicolo controlaterale [se II_g: CT+RT_{allargata}]

Linfomi del SNC

Generalità: Estremamente rare. Una delle + freq in pz con HIV. M3:F2. Max:60aa.

Sede: Emisferi (+ colpiti); cervelletto. Negli HIV⁺: Si trova sempre il DNA dell'EBV.

Clinica: esordio con Ipertensione endocranica o uveite (se intraoculare). Simula:

- Demenza
- Sclerosi multipla
- Meningo-encefalite
- Diabete insipido
- Accidente cerebrovascolare

Istologia: 80% Linfomi ad alto grado di aggressività di origine B-linfocitaria.

Diagnosi: Biopsia mirata delle lesioni visibili alla TAC.

Prognosi: Particolarmente severa (max 2aa). + grave se è periventricolare.

Terapia: CT+RT intratecale, attraverso rachicentesi medicate.

Linfomi della cute

Definizione: Linfoma per il quale l'interessamento della cute è essenziale. Ovvero la malattia non è riconosciuta in una forma non cutanea.

Caratteristiche: 8% di tutte le forme extranodali. 80% sono di origine T-Linfocitaria, il 20% B-Linfocitaria. *Clinica:* 1) Micosi Fungoide; 2) Sdr. Di Sézary;

GAMMAPATIE MONOCLONALI

Definizione: Sdr Linfoproliferative croniche che portano una modificazione del protidoplasma per produzione di Ig da parte delle cellule neoplastiche. Non portano un aumento degli organi linfoidei secondari. Le immunoglobuline hanno carattere monoclonale {Componente M} [per ogni pz. hanno tutte la stessa regione ipervariabile].

Classificazione gammapatie monoclonali

- MGUS
- G.M Neoplastiche:
 - Mieloma multiplo; Plasmacitoma localizzato
- Crioglobulinemia
- Amiloidosi AL
- Malattie delle catene pesanti

Gammapatie monoclonale di significato non determinato (MGUS)

Sinonimo: Gammapatie monoclonale benigna.

Definizione: Quadro clinicamente asintomatico e laboratoristicamente caratterizzato da "Componente M" sierica in assenza di evidente mieloma multiplo, Macroglobulinemia di Waldenstrom, Amiloidosi AL e altre Neoplasie linfoidei.

Epidemiologia: Incidenza: 3% in pz > 70aa.

Laboratorio:

- Modesto infiltrato plasmacellulare midollare < 10% della pop. Mononucleata tot.
- Componente M < 3 g/dl
- Tipi immunochimici: IgG, IgA
- Ig sane, concentrazione normale
- Poss. Prot. di Bence Jones < 1 g/die
- Assenti: anemia, iperCa²⁺, lesioni osteolitiche

Decorso e sopravvivenza: Nessuna terapia. A 19 anni il 23% stabile, 22% evoluzione in Mieloma Multiplo, Macroglobulinemia di Waldenstrom, Amiloidosi AL, o malattie linfoproliferative.

Mieloma multiplo

Definizione: Malattia neoplastica caratterizzata dalla proliferazione e accumulo di linfociti B e di plasmacellule sintetizzanti Ig monoclonali (componente M).

Fisio-patogenesi: [Linfociti maturano nel centro germinativo e poi si spostano nel midollo osseo, dove si ancorano]. Presenza nel sangue di linfociti B neoplastici. Pz hanno tanta IL-6 (azione anti-apoptosi). Nelle fase avanzata i linfociti perdono le molecole di adesione e vanno in circolo (quadro leucemico plasmacellulare). Esistono mut. Puntiformi dei geni N-ras, K-ras, p53, rb-1 (delezioni).

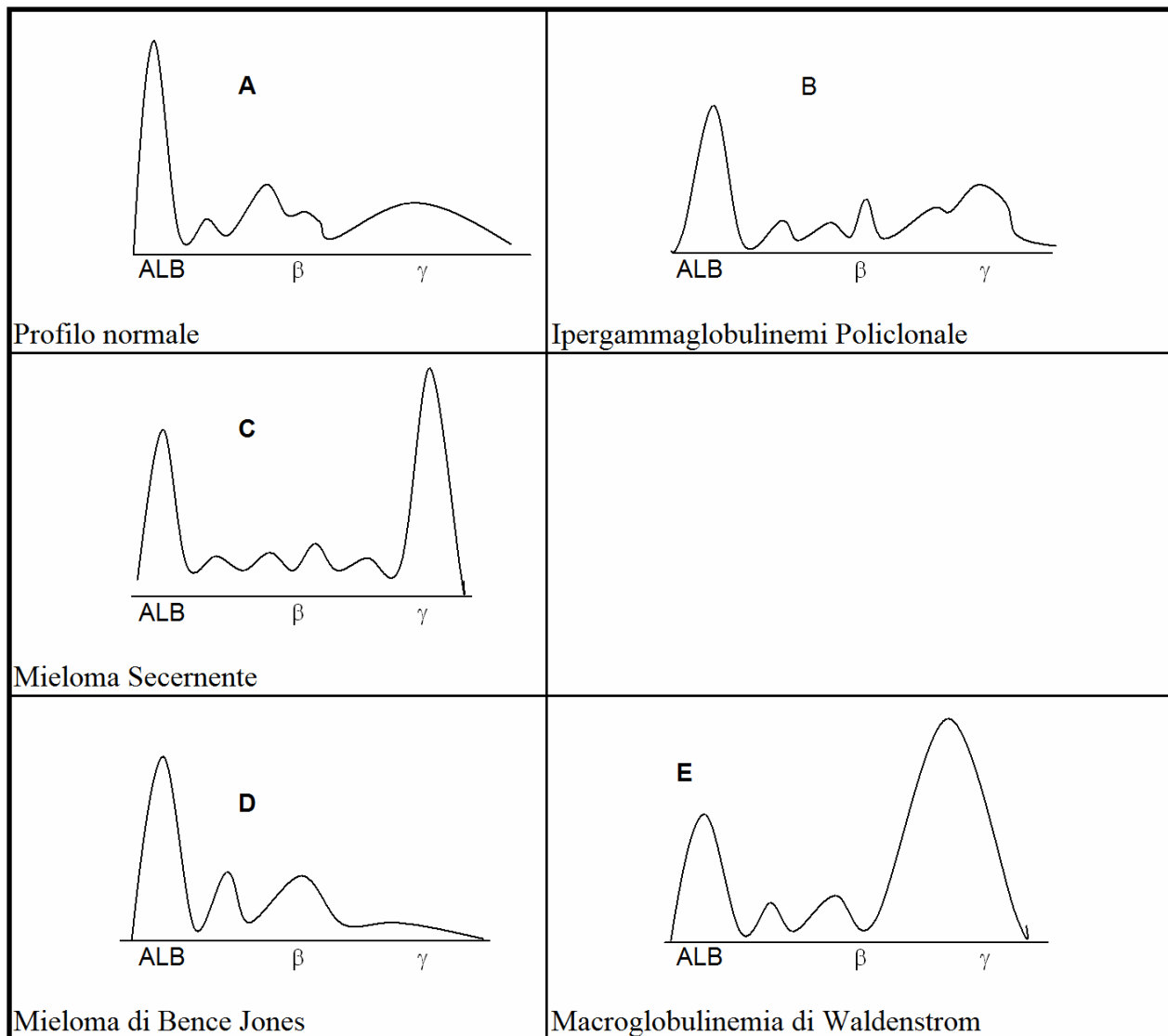
Epidemiologia ed eziologia: Max: 65aa. M2:F1. Razza nera>bianchi>asiatici.

Clinica: Assenza sintomi in fase accrescimento.

- Espansione massa; + 2. Produzione citochine
 - Int. Scheletrico (Rachide, coste, bacino): ↑ att. Osteoclasti; ↓ att. Sintesi ossea (a causa di citochine [OAF: IL-6, IL-1β, TNF-α,β])
 - Sdr. Ipercalcemica
 - Complicanze neurologiche
 - Sdr iperviscosità
 - Amiloidosi AL
- Infezione: Principale causa di morte (soppressione immunità umorale)
- Int. Renale: Escrezione di catene leggere monoclonali (proteinuria di Bence Jones)
 - Precipitazione intratubulare
 - Deposizione lungo la membrana basale dei tubuli e dei glomeruli
 - Danno diretto (mediato da enzimi lisosomiali sul tubulo)

Laboratorio:

Profili elettroforetici



- Componente M nel siero e/o urine 95% Ig complete [con elettroforesi {vedi grafici}]
- Rara Bence Jones
- Morfologicamente normale (raro)
- Numerose atipie (freq)
- Eritrociti impilati (striscio)
- ↑↑ VES (dipende da iper-γ)
- Prognosi: β₂-microglobulina; PCR (dipende da IL-6)

Diagnosi differenziale: 1) Sdr. Linfoproliferative con produzione Componente M;
2) Malattie con interessamento osteolitico.

Classificazione: in stadi clinici secondo **Durie e Salmon**

Stadio I: Hb > 10 g/L; Ca²⁺ normale; Ossa: max 1 lesione; Bassa Componente M

Stadio II: Se non soddisfa stadio I e III *{A se Creatinina < 2 mg/dL; B se > 2 mg/dL}*

Stadio III: Hb < 8,5 g/L; Ca²⁺ > 12 mg/dL; Gravi lesioni ossee; Elevata Componente M.

Diagnosi: 1 criterio Maggiore + 1 minore //o// 3 Minori (a+b obbligatori)

Criteri diagnostici del MM

Criteri maggiori

- 1) Plasmacitoma alla biopsia ossea
- 2) Infiltrazione plasmacellulare midollare > 30%
- 3) [c]_{sierica} Componente M > 30 IgG; > 20 IgA (g/L)
- 4) [c]_{urinaria} Componente M > 1 g/die

Criteri minori

- 1) Infiltrazione midollare plasmacellulare 10-30%
- 2) [c]_{sierica/urinaria} Componente M < dei Criteri maggiori
- 3) Lesioni osteolitiche
- 4) Ig Normali < 0,6 IgG; < 0,1 IgA; < 0,05 IgM (g/L)

Prognosi: Da mesi ad anni. Media: 3-4 anni.

Fattori Prognostici del MM

Correlati alla Neoplasia

- β2-microglobulinuria
- Stadio clinico
- Funzione Rene
- Grado di infiltrazione midollare
- Numero delle piastrine

Correlati a caratteri biologici

- Att. Proliferativa plasmacellulare
- Livelli di IL-6
- Proteina C reattiva
- Albumina
- Alterazioni citogenetiche
- Fenotipo Plasmacellulare

Terapia: Terapia per fasce d'età

> 65aa _ CT convenzionale; RT locale

55-65 __ Trapianto autologo (singolo o doppio)

< 55 ___ Trapianto allogenico; Trapianto autologo

Nuovi: Talidomide (derivato ac. glutammico)

Terapia: Monochemioterapia

Melfalan o Ciclofosfamide +

Glucocorticoidi

Terapia di mantenimento

Promettente: INF-α +

Glucocorticoidi

Trapianto dopo Mieloablazione

Macroglobulinemia di Waldenstrom o Porpora Macroglobulinemica

Definizione: Malattia neoplastica monoclonale della linfocitopoiesi B, caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di linfociti Linfo-Plasmacitoidi secernenti IgM monoclonali.

Fisiopatologia: Linfocito linfoplasmacitoide (IgM superficie ↑ densità; CD19-20-22)

Clinica: Rara. Max: 63aa. M:55%. Predisposizione genetica. Esordio Asintomatico o:

1. Espansione: Linfadenomegalia; Splenomegalia 30%; Scompenso mieloide.

2. Componente M circolante :

- *Sdr. Iperviscosità* [dist. Circolo cerebrale (dist. Visus, emorragie retiniche; Cefalea, ronzii auricolari, sonnolenza, turbe memoria)]
- *Crioglobulinemia* tipo I e II;
- *Malattia emolitica agglutinine fredde*

3. Componente M che si deposita: Neuropatia periferica (att. Anti mielina della componente monoclonale); Alt. Renale (meno che nel MM: sdr nefrosica); Amiloidosi AL (5%).

Laboratorio: ↑ Protidemia tot. Elettroforesi: Banda stretta β , γ .

- Immunofissazione: 70% catene leggere “k”; 30% catene pesanti “m”. Crioglobuline I, II.
- Citologia midollo: Infiltrazione linfociti, plasmacellule, lifoplasmacitoidi; ↑ Mastociti
- Emogramma: Anemia; Leucociti normali, Piastrinopenia, ↑ VES, Impilamento emazie (Striscio); Esame urine: Proteinuria di Bence Jones.

Diagnosi: Sospettare se: Pz con segni: ↑ Viscosità plasmatica + adenomegalia + epatosplenomegalia.

D&D: MGUS se Componente M $< 1 \text{ g/dL}$; Sdr Linfoproliferative B con produzione di IgM monoclonali (LLC, MM, Malattia da catene pesanti).

Terapia: Nessuna se non sintomi.

Plasma-aferesi: Elimina la componente M (80% extravasc.) + CT (analoghi purine: fludarabina con 80% risposta).

Crioglobulinemie

Definizione: Concentrazione di crioglobulinemie $> 30 \text{ mg/ml}$ [fisiologico: < 30]

Generalità: Le crioglobuline sono Ig che precipitano a basse temperature in modo reversibile. La fibronectina facilita la precipitazione. Crioglobulinemie secondarie a Infezioni a epatopatie: Si formano IgM anti-IgG (che crioprecipitano se complessano)

Classificazione Eziologica:

- Crioglobulinemie essenziali
- Crioglobulinemie associate a
 - Sdr linfo-immunoproliferative (MM, LLC, Linfomi non Hodgkin)
 - Malattie autoimmuni o da immunocomplessi
 - Malattie infettive
 - Epatopatie (CBP; Cirrosi alcolica)

Classificazione Strutturale: secondo Brouet

- **Tipo I:** Monoclonale: Singola Ig completa IgM o rara IgG o IgA.
- **Tipo II:** Monoclonale/policlonali: (+ freq). Ig monoclonale IgM con catena leggera “k” + Ig policlonali IgG: Crioprecipitano solo insieme. HCV correlata
- **Tipo III:** Policlonali/policlonali: 2 o + Ig policlonali di solito IgM che riconosce IgG.

- Crioglobulinemie **miste** essenziali: Strutturalmente di Tipo II. HCV correlate

Clinica: Assente nel 20-50%. Nel resto

Triade: Atralgia, Porpora, Astenia

- Cute (danno al microcircolo): Arti inf., dita, naso, orecchie. Biopsia cute: vasculite
 - Porpora vascolare
 - Fenomeno di Raynaud
 - Acrocianosi e ulcere
 - Atralgie
- Danno renale, Fegato, SNP

Laboratorio: Raccolta di sangue a 37°C; Mantenuto in provetta per 48h a 24°C.

- Anemia lieve; • Leucocitosi Falsa (aggregati scambiati per leucociti)

Terapia: Evitare esposizione al freddo. Evitare ortostatismo prolungato.

Forme sintomatiche:

- Tipo I: Controllo linfo-immunoproliferazione.
- Tipo II, III:
 - a) Ridurre la produzione anticorpale: Corticosteroidi, Immunosoppressori.
 - b) Controllare deposizione tissutale: Corticosteroidi basse dosi; Plasma-aferesi;
 - c) INF- α se HCV correlata.

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO o Trapianto di cellule staminali (TMO)

Tipo di trapianto	Sorgente cellule	Donatore
Autologo	Midollo osseo	Paziente
	Sangue periferico	
Allogenico	Midollo osseo	Familiare
	Sangue periferico	Non familiare (MUD)
	Sangue di cordone ombelicale	
Singenico	Midollo osseo	Gemello mono-ovulare
	Sangue periferico	

TRAPIANTO (O INFUSIONE) DI CELLULE STAMINALE AUTOLOGHE

Generalità: Prima di iniziare il trapianto si esegue una terapia sovramassimale (regime di condizionamento), che non consente il recupero ematologico spontaneo.

Tecnica: Si prelevano cellule dal midollo [1-2%] o dal sangue periferico (dopo chemioterapia e GM-CSF [altrimenti ↓[c]{0,1%}]). Sono necessarie $2 \times 10^8/\text{Kg}$ Cellule CD4^+ per ripopolare il midollo. Vengono conservate, ripulite da cellule neoplastiche e reinfuse in vena.

Indicazioni: Tutti solo se radio-chemiosensibili. Età max: 70aa

Neoplasie ematologiche

- Leucemia acuta
- Leucemia mieloide cronica
- Linfomi
- Mieloma multiplo

Tumori solidi

- Adjuvante del K mammario
- Sarcomi parti molli
- Osteosarcoma
- K ovario metastatico
- K polmone
- Tumori Testicolo
- K pediatrici

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI ALLOGENICHE

Definizione: Sostituzione completa del patrimonio staminale del pz con cellule staminali ottenute da un idoneo donatore sano.

Ricerca del donatore: Si valutano i sistemi di istocompatibilità HLA. Si accetta come max la disparità tra un solo antigene del complesso HLA. Nei consanguinei c'è 25% di trovare un compatibile. Oggi esistono banche informatizzate.

Finalità: L'obiettivo terapeutico dipende da tre fattori

1) La reale eradicazione della malattia di base e la ricostituzione dell'emopoiesi del donatore: Eradicazione è affidata

- a) Tossica: Radio-chemioterapia; può evolvere in
 - Chimerismo completo:
 - Chimerismo incompleto: Nelle leucemie porta a recidiva; Nella talassemia OK
- b) Immunologica: GVHD (graft-versus-host disease). Le cellule del donatore aggrediscono il ricevente, Spesso aggredisce anche la malattia (GVL).

2) Superamento degli effetti tossici del regime di condizionamento: Serve a distruggere le cell. Staminali e deprimere la risposta immunitaria. Conseguenze:

- a) Danni tossici a carico del fegato (malattia veno-occlusiva); Tubo gastroenterico (mucosite); del polmone (polmonite interstiziale idiopatica)
- b) Rischio infettivo

3) Superare la doppia barriera immunologica (induzione della tolleranza)

- a) GVHD 60-70% (+ severo se + vecchio): I linfociti T trasfusi si attivano, proliferano e causano danno tissutale
 - Clinica: Entro 30g; Eritema ai palmi di mani e piedi (fino a epidermiolisi bollosa); Ittero colestatico; Diarrea profusa.
- b) GVHD cronica: dal 3° mese post-trapianto.
 - Clinica: Sclerodermia; Sdr secca (come malattie autoimmuni)

▪ Profilassi con Ciclosporina: per GVHD e rigetto.

Sorgente delle cell. Staminali ed età del pz.: Dal Midollo; Sangue; Cordone; Max 50a

Indicazioni e risultati: Mortalità da trapianto: 20%. 30% vive a lungo termine.

- Afezioni maligne: LMC (guarisce 60-70%: in fase blastica 5%); LAM 50%
- Aplasia midollare severa: Guarigione 80%

Fatt. prognostico positivo: Sesso Femminile; Responsività chemio; Giovane < 20aa.

TRAPIANTO SINGENICO

Tra gemelli mono-ovulari. Sovrapponibile all'allogenico per neoplasie maligne.

- Niente terapia immunosoppressiva
- Assenza GVHD
- Assenza GVL (negativo)
- Migliore per emopatie non maligne

EMOSTASI, PIASTRINE E FATTORI PLASMATICI

PIASTRINOPOIESI E REGOLAZIONE DELLA MEGACARIOCITOPOIESI

Regolatori negativi

- TGF- β 1 (nelle piastrine e α granuli megacariociti). Inibitore emopoiesi in toto. [interferisce con IL-3]
- PF-4: (α -granuli megacariociti. Specifico per megacariocitopoiesi)
- INF- α , γ . (dai monociti in risposta a virus. Inibiscono emopoiesi in toto)

Regolatori Positivi

- IL-3; GM-CSF = BFU; CFU
- IL-6 (indiretta)
- Trombopoietina (TPO): 353 amminoacidi [crom.3] espresso nel fegato, rene, muscolo liscio. Effetti:
 - Stimola proliferazione sola o con IL-3 e SCF
 - Stimola **maturazione** aumentando ploidia e le glicoproteine di membrana (effetto maggiore)
 - Formazione e rilascio di piastrine in vitro
 - Aumenta il n° di piastrine in vivo.
- IL-11 (potenzia IL-3)
- SCF (potenzia IL-3,11,GM-CSF)

1. Cellula staminale Multipotente (HPPC-MK)
2. BFU-MK: Nel midollo: CD34⁺; HLA-DR⁻; c-kit⁺
3. CFU-MK: Sangue: CD34⁺; HLA-DR⁺; c-kit⁺
4. Megacarioblasti: Hanno glicoproteine di membrana piastrinica (GPIb, GPIIb, GPIIIa, GPIIb-IIIa)
5. Megacariociti Stadio I: Nucleo grande; Inizio membrane di demarcazione
6. Megacariociti Stadio II: Nucleo ferro di cavallo. Cessa Poliploidizzazione (16-128N)
7. Megacariociti Stadio III: Sono grandi. Finite membrane demarcazione
8. Megacariociti Stadio IV: Nucleo compatto. Più piccoli dello stadio IV.
9. Piastrine

PIASTRINE

Generalità: Piccole cellule prive di nucleo. N° circolante: 150'000–400'000/mm³.

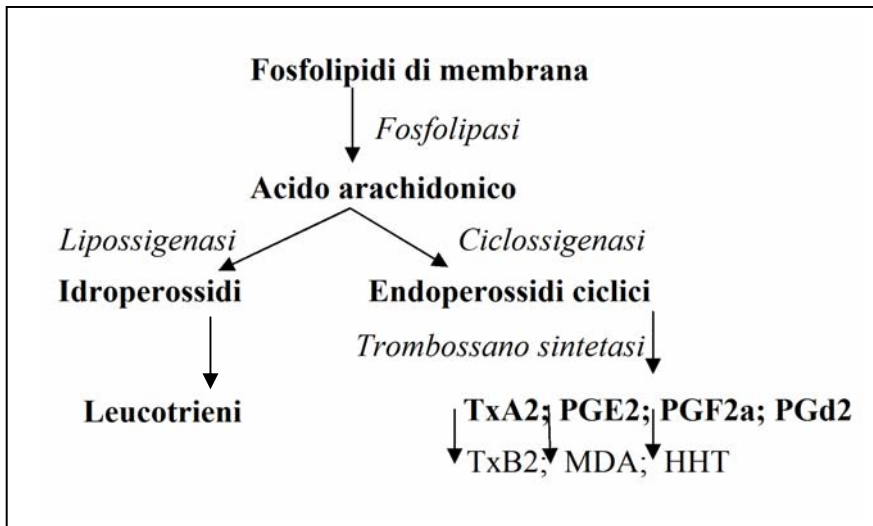
Struttura: Racchiusa in membrana trilaminare (contiene fibrinogeno)

- Membrana esterna invaginata (sist. Canalicolare esterno)
- Granuli δ (densi: Ca²⁺, ATP, 5HT)
- Granuli α (sost. Antieparinica: β -Tromboglobulina [β -TG], Fattore piastrinico 4 [FP4]; Fibrinogeno antigene fatt. VIII; Fibronectina).

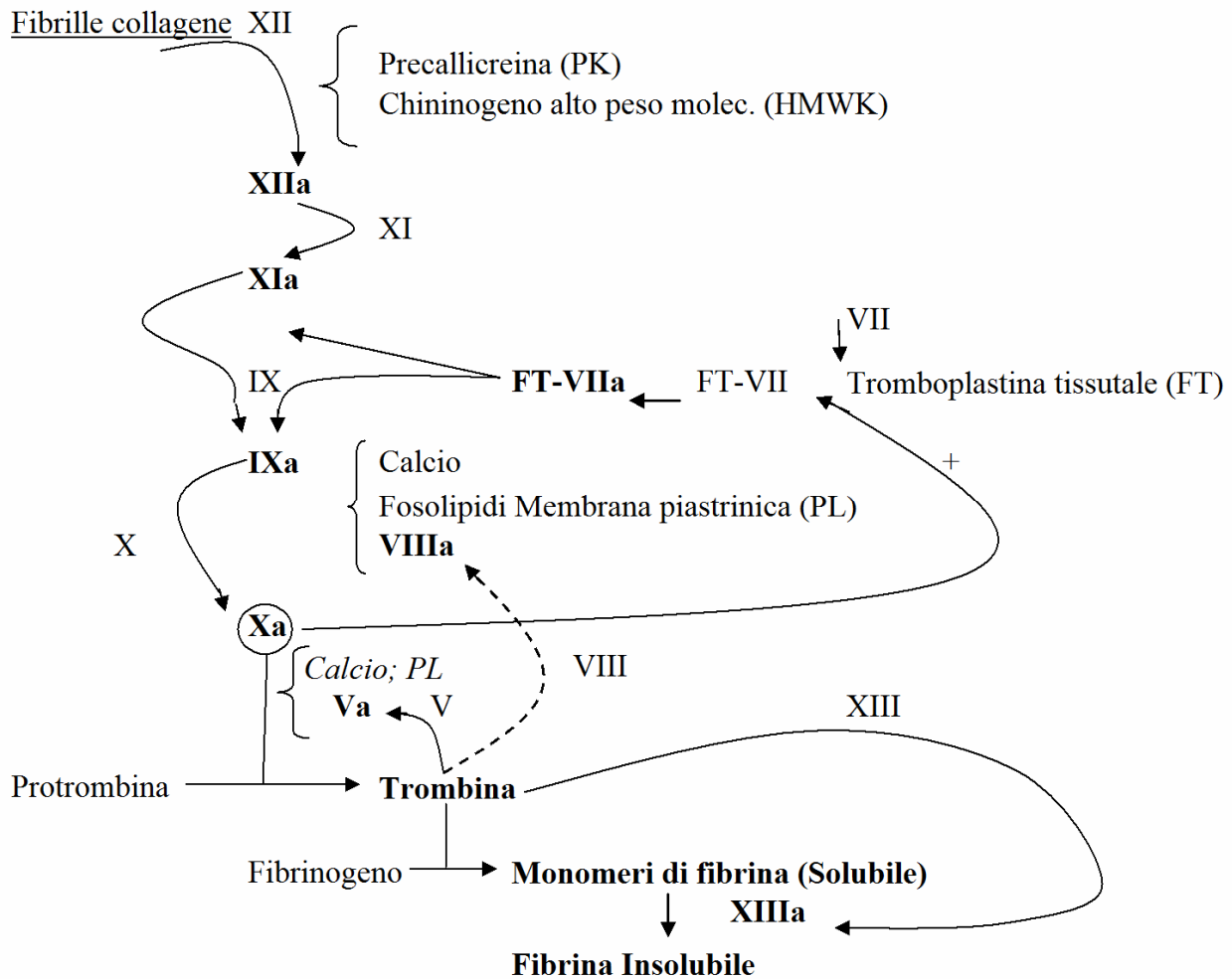
Metabolismo: Trae energia dalla glicolisi aerobica e anaerobica [ATP]

Funzione piastrine:

<p><i>Collageno, Membrana</i> <i>ADP, Fibrinogeno</i> <i>ADP</i></p>	<p>Piastrine corcolanti</p> <p>1) Adesione piastrinica</p> <p>2a) Cambiamento di forma (da discoidale in sfera spinosa)</p> <p>2b) Aggregazione primaria (reversibile)</p> <p>3) Reazione di liberazione Si att. Metabolismo ac. Arachidonico</p> <p>4) Aggregazione secondaria (irreversibile): Mediata da ADP, 5HT, Prostaglandine, trombossani</p> <p>5) Consolidamento I prolungamenti citoplasmatici si annodano ai tralci di Fibrina</p> <p>6) Retrazione del coagulo Opera del citoscheletro</p>
--	--



COAGULAZIONE DEL SANGUE



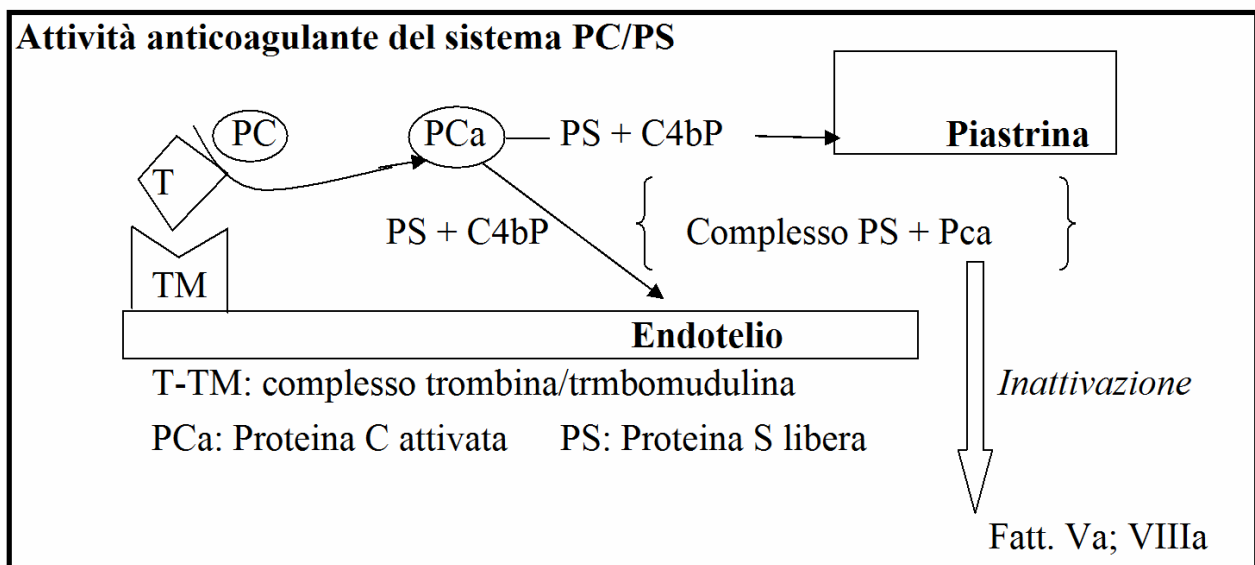
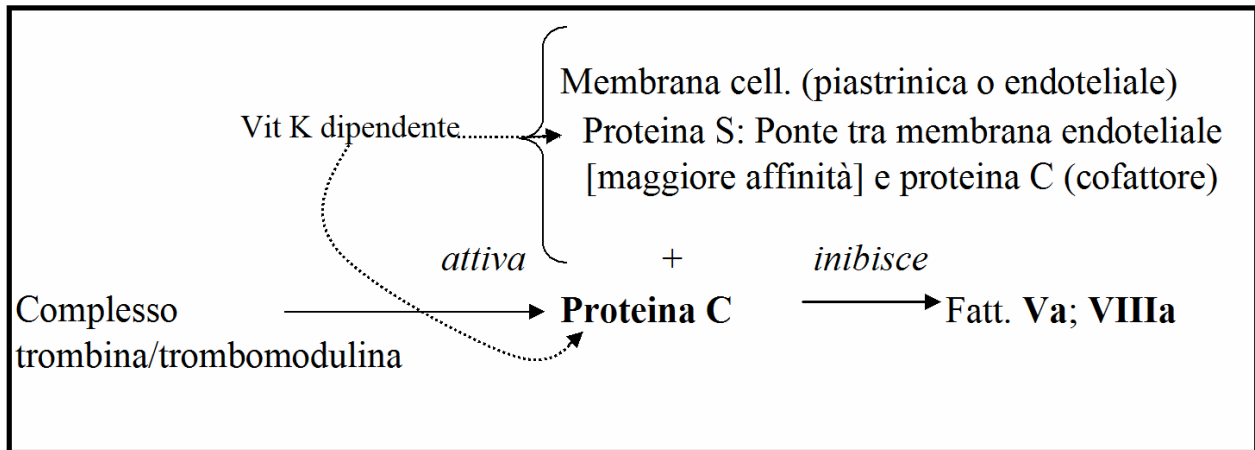
MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA COAGULAZIONE

Endotelio:

- **Complesso antitrombina III/glicosamminoglicani:** Inatt.fatt. IXa, Xa, Trombina
- **Trombomodulina:** Inattiva trombina (la lega così saldamente che la modifica).
- **Complesso proteina C/proteina S:** Inattiva fatt. Va, VIIa

Inattivatori plasmatici

- **Antitrombina III (ATIII):** 75% potere anticoagulante del plasma. Inibisce tutti i fattori tranne il VIIa. Lega la trombina allontanandola dal plasma.
- **Cofattore eparinico II (HCII):** Inattiva la trombina in presenza di eparina.
- **Proteina C:** Viene regolata da ATIII [rallenta l'attivazione]; Fatt. Xa [protegge fatt. Va]; Inibitore di proteasi plasmatiche; Trombina [può degradare proteina S]
- **Proteina S:** Libera [attiva] o legata a prot. C4-binding Protein (complemento)



Condizioni primitive di ipercoagulabilità: Carenze di inibitori della coagulazione

Deficit di ATIII:

Congenito

1. ATIII ridotta dal punto di vista funzionale e antigenico (tipo I: 80-90%)
2. ATIII ridotta dal punto di vista funzionale ma antigenicamente normale (tipo II)

Acquisiti: meccanismi alla base

- Ridotta sintesi: in seguito ad epatopatie, terapie con L-Asparaginasi o estrogeni
- Aumentata escrezione: in corso di gastroenteriti acute e sdr nefrosica
- Aumentato consumo: in corso di CID, neoplasie ustioni

Deficit proteina C: •Congenito: Tipo I, Tipo II (come sopra)

- Acquisito: Epatopatie, CID, Tumori, malattie autoimmuni, terapia con L-Asparaginasi, terapia con anticoagulanti orali (TAO).

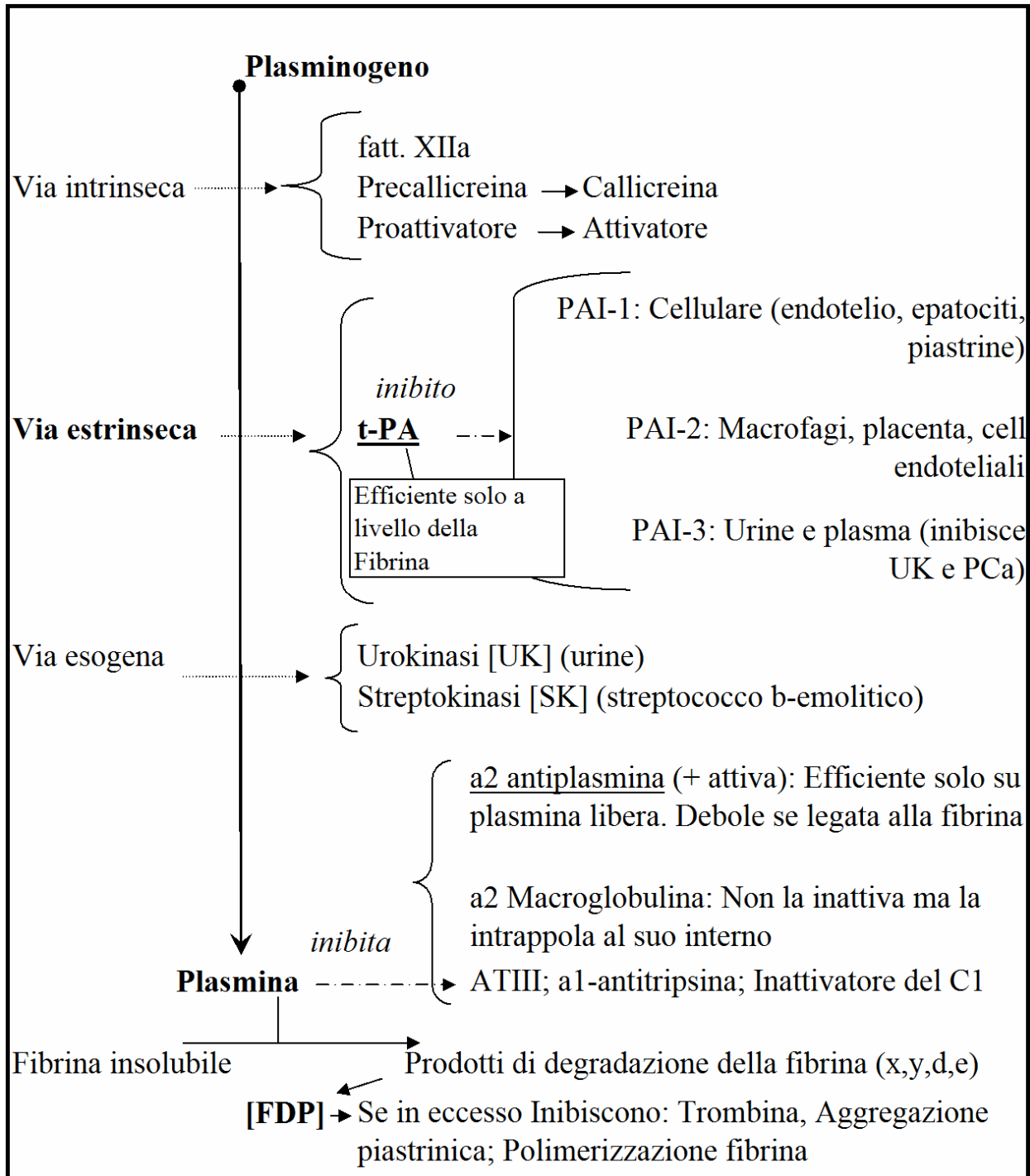
Deficit Proteina S e HCII: Congenito; Acquisito (gravidanza, CID, epatopatie, diabete)

FIBRINOLISI

1. Degrada complessi solubili di fibrina
2. Limita formazione tappo emostatico
3. Rimuove la fibrina al termine del processo riparativo

Esistono 2 meccanismi fibrinolitici:

- Cellulare: Da enzimi dei leucociti
- Plasmatico: Attiva il plasminogeno



Funzioni della fibrina:

- Concentra sulla sua superficie plasminogeno e t-PA
- Potenzia att. Del t-PA
- Protegge t-PA da inattivazione di PAI-1
- Permette adsorbimento di α_2 -antiplasmina in presenza di FXIII
- Compete con α_2 -antiplasmina per il legame con la plasmina

Iperfibrinolisi. Dovuta a:

- ↑ t-PA
- ↓ PAI e α_2 -antiplasmina

Fibrinolisi deficitaria. Dovuta a:

- Ipo-displasminogemia
- ↓ t-PA
- ↓ Fatt. XII e precallieina
- ↑ PAI; HRG; α_2 -antiplasmina

APPROCCIO CLINICO-LABORATORISTICO AL PZ EMORRAGICO

L'anamnesi e l'esame obiettivo forniscono le informazioni di primo livello. Valutano:

- Se si correla con alterazione dell'emostasi
- Se alterazione dell'emostasi è 2° a patologie
- Se la pat. Emorragica è congenita o acquisita
- Se il difetto è Vasculo-Piastrinico o Plasmatico

Elementi utili:

Età: Neonatale: disordini ereditari; *Inizio att. Motoria:* Emofilia; *Adulto:* disordini ereditari o acquisiti

Tipi di manifestazioni emorragiche

- Petecchie: Emorragie capillari di 1mm, su zone di pressione (deficit piastrinico)
- Ecchimosi: Versamenti emorragici superficiali con cute piatta
 - Piccole (vasculo-piastrinico)
 - Grandi (Plasmatico)
- Ematomi: Versamenti emorragici profondi che spesso dissecano le fasce muscolari (Plasmatico)
- Ematridi: Versamenti emorragici nelle cavità articolari (Plasmatico [Emofilia])
- Gengivorragia: In genere da microtrauma (difetto piastrinico)
- Epistassi, Melena, Ematuria, Meno-metrorragia: Tutto è possibile.

Modalità d'insorgenza

Sesso: Maschi (plasmatiche); Femmine (vasculo-piastriniche)

Familiarità: + freq nelle vasculo-piastriniche

Concomitanza con farmaci:

➤ Farmaci che sopprimono la produzione di piastrine

- Soppressori mielopoiesi
- Soppressori selettivi dei megacariociti

- Clorotiazide • estrogeni • etanolo • tolbutamide

➤ Farmaci che provocano anticorpi anti piastrine

- Acetazolamide ▪ Diazepam ▪ Metil DOPA
- Chinidina ▪ Digitale ▪ PAS
- Clorotiazide ▪ Lidocaina ▪ Rifampicina

➤ Farmaci che provocano piastrinopenia con meccanismo ignoto

- Ampicillina ▪ Codeina ▪ Furosemide ▪ Tetracicline
- Aspirina ▪ Digitale ▪ Isoniazide ▪ Tolbutamide
- Barbiturici ▪ Eparina ▪ Penicillina
- Cimetidina ▪ Eritromicina ▪ Tiouracile

➤ Farmaci che interferiscono con la funzione piastrinica

- FANS ▪ Antimicrobici ▪ β -bloccanti ▪ Antidepressivi

L'approccio di Laboratorio

Primo test è la conta delle piastrine: se (\downarrow) si indaga sul quadro eziopatogenetico

Fase vasculo-piastrinica:

- Tempo di emorragia: Rappresenta il tempo necessario per l'arresto di una emorragia provocata da una lesione di continuo della cute [Metodo di Ivy (normale < 7 min.)]. Più sensibile alla fase piastrinica.
- Aggregazione: Metodo di Born. In vitro si aggregano le piastrine con induttori (ADP, Adrenalina, Collagene, Trombina)
- Dosaggio di 5-HT piastrinica e valutazione di Fatt. VIII e del vWF.

Se non viene documentata alcuna alterazione morfologico-funzionale si ipotizza vasculopatia. In caso biopsia cutanea

Compromissione Plasmatica:

➤ **PTT** (tempo di tromboplastina parziale attivato): {VIA INTRINSECA} Tempo per la formazione del coagulo di fibrina quando: Plasma citrato + Ca^{2+} + incubazione con caolino e cefalica (sostituta di FP3). Sensibile a deficit: IX; VIII (meno a XII; XI; X; V; II; I). PTT risulta allungato quando la [c] è < 25%.

➤ **PT** (Tempo di protrombina): {VIA ESTRINSECA} Tempo per la formazione del coagulo di fibrina quando: Plasma citrato + Ca^{2+} + Tromboplastina tissutale. Dipende da [c] di; fatt. VII; X; V; protrombina; (meno dal fatt. I);

$$\text{INR (\%)}: \text{PT}_{\text{pz}}/\text{PT}_{\text{standard}}$$

⇒ Se risultano allungati PT e PTT: Alterazione della via comune.

⇒ Se si allunga PTT: Si dosa Fatt. VIII; IX

⇒ Se si allunga PT: Si pensa ad alterazioni via Estrinseca e Comune.

MALATTIE EMORRAGICHE VASCOLARI

1) Malformazioni strutturali dei vasi

Congenite Teleangectasia emorragica ereditaria (Malattia di Rendu-Osler)
Sdr di Ehlers-Danlos, Osteogenesis imperfecta, Pseudoxantoma elasticum

Acquisite Porpora senile, Scorbuto, Ipercorticosurrenalismo

2) **Vasculiti immuni** Sdr di Schonlein-Henoch
Porpora fulminante
Porpora da farmaci

3) **Vasculiti infettive** Batteriche
Virali
Rickettsie

4) **Porpore associate a paraproteinemie**

5) **Porpore associate a malattie cutanee**

6) **Altre porpore (Idiopatiche, Ortostatiche, Meccaniche)**

MALFORMAZIONI STRUTTURALI DEI VASI

FORME CONGENITE

Teleangectasia emorragica ereditaria (Malattia di Rendu-Osler)

Generalità: Autosomico dominante. Anomalia strutturale dei vasi (pareti sottili, non contrattili, dilatati, tortuosi, disorganizzati)

Clinica: Ripetuti episodi di sanguinamento dalle mucose (raro dalla cute): Cavo orale, digerente, vie aeree, epistassi, sistema urogenitale. Si manifesta nell'adulto.

Teleangectasie cutanee. Lesioni:

- Piane, rosso porpora
- diametro max: 3mm
- Scolorano alla pressione
- Volto e palmi

Complicanze: Fistole A-V polmonari; Aneurismi

Laboratorio: Tutti i test normali

Decorso e prognosi: Prognosi buona. Sviluppo anemia sideropenica

Terapia: Controllo locale emostasi. Elettrocoagulazione teleangectasie. Fe²⁺ se anemia

FORME ACQUISITE

Porpora senile o di Bateman

Generalità: Petecchie o piccole ecchimosi nelle aree esposte a pressione o al sole.

Istologia: Compromissione delle strutture di sostegno perivascolare con flogosi.

VASCULITI AUTOIMMUNI

Sindrome di Schonlein-Henoch

Definizione: Caratterizzata da porpora, dolori addominali acuti a tipo colica, poliartrite acuta, microematuria.

Patogenesi: Clinica è il risultato di una vasculite diffusa di tipo immune. Risposta allergica a vari prodotti (specie batteri).

Clinica: Comune in età pediatrica (Max: 5aa).

- In alcuni casi è preceduta da angina streptococcica.
- Sintomi generali (febbre, malessere, cefalea)
- Porpora arti inferiori asimmetrica, Mista ad eritema, orticaria e lesioni bollose
- Dolori addominali
- Poliartrite
- Glomerulonefrite acuta 60%

Complicazioni: Piccole ulcere

Laboratorio: Quadro non caratteristico

- ↑ VES
- Eosinofilia
- Proteinuria,
- Emostasi normale
- Neutrofilia
- Microematuria
- Cilindruria

Decorso e prognosi: Buona. La vasculite guarisce in poche settimane. Può recidivare ed essere causa di glomerulonefrite e rara IRA, Glomerulonefrite subacuta e cronica

Terapia: Sintomatica. Prednisone (dubbia efficacia). Guarisce anche spontaneamente.

MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTO PIASTRINICO

- Piastrinopenia < 150'000/mm³; • Piastrinosi > 400'000 /mm³; • Piastrinopatie (tutto)

PIASTRINOPENIE

Piastrinopenie classificazione cinetica	Megacariociti	Sopravv. Piastrine	Turnover piastrinico
I Gruppo: Ridotta produzione di megacariociti			
Aplasie midollari Neoplasie midollari: Infiltrazione neoplastica	Molto ridotti	Normale	Ridotto
II Gruppo: Ridotta produzione di piastrine			
Deficit B12 Sdr pre-leucemiche: Anemie diseritropoietiche Piastrinopenie familiari Sdr Wiskott-Aldrich	Normali o aumentati	Normale, lieve riduzione	Ridotto
III Gruppo: Aumento distruzione delle piastrine			
<i>Cause extravascolari</i> Porpore Trombocitopeniche immuni	Aumentati	Fortemente ridotta	Aumentato
<i>Cause intra- corpuscolari</i> Porpora trombocitopenica Sdr di Bernard- Soukier	Normali, aumentati	Ridotta	Aumentato
IV Gruppo: Aumentato consumo di piastrine			
CID Porpora trombotica Sdr uremico-emolitica di	Normali	Ridotta	Aumentato
V Gruppo: Emarginazione delle piastrine			
Splenomegalia Emangiomi giganti Emangiomi diffusi	Normali, aumentati	Normale	Normale, aumentato

* Le Più frequenti sono quelle del I; III (extracorporeali) e V (Splénomegalia)

I GRUPPO: PIASTRINOPENIE DA RIDOTTA PRODUZIONE

Deficit di produzione di Megacariociti: Studiato con ⁷⁵Se-Selenio-Metionina

II GRUPPO: PIASTRINOPENIE DA PIASTRINOPOIESI INEFFICACE

Sindrome di Wiskott-Aldrich

Generalità: Sdr correlata al cromosoma X. Colpisce i maschi. *Patogenesi:* Piastrinopoiesi inefficace e meccanismi immuni. Sopravvivenza pochi anni.

Caratteristiche piastrine: Piccole; Alterazione Proteina GPIa;

Clinica: micropiastrinopenia; Immunodeficienza; Eczema. Si traducono in

- Eczema
- Sdr emorragica
- Infezioni ricorrenti

Terapia: Steroidea (inefficace; pro-infezioni); Trapianto midollo; Splenectomia

Anomalia di May-Haegglin

Generalità: Autosomica Dominante. Non necessita trattamento.

Caratteristiche: Piastrine giganti; Piastrinopenia; Massa piastrinica tot. Normale;

Laboratorio: Allo striscio di sangue (corpi di inclusione leucocitari [simili ai Dohle])

III GRUPPO: PIASTRINOPENIE DA AUMENTATA DISTRUZIONE

La sopravvivenza delle piastrine sane è 10 giorni. Le piastrinopenie hanno una patogenesi comune di tipo immune. Freq. e importanti sono le extracorporeali

Porpora trombocitopenica idiopatica (TPI) o Morbo di Werlhof

Definizione: Malattia acquisita ad eziologia ignota e patogenesi autoimmune caratterizzata da piastrinopenia per aumentata distruzione periferica delle piastrine.

Patogenesi: Immunitaria da IgG Specifiche per antigeni membrana GPIb; GPIIb GPIIIa. La sopravvivenza delle piastrine può essere di ore o pochi minuti. La produzione di piastrine è aumentata. Se è ridotta si ipotizza un'azione autoimmune contro i megacariociti. Sembra essere coinvolti anche i linfociti T oltre ai B.

PTI può essere: Acuta (piastrine coinvolte passivamente) e Cronica (con Ig specifiche). Si potrebbe parlare di due malattie diverse.

Clinica: Frequente. F3:M1 (adulto); Forma acuta è tipica infanzia (maggiore nei M)

PTI acuta: Spesso preceduta (2-4 sett.) da infezione virale. Guarigione 95% in 26 sett.

- Porpora
- Gengivorragia
- Rarissima Emorragia cerebrale fatale
- Epistassi

PTI cronica: Storia di epistassi, gengivorragia, Menorragie

- Petecchie
- Ecchimosi
- gambe brune (emosideriniche)
- Non splenomegalia
- Morte molto rara
- Causa Anemia sideropenica

Laboratorio: Volume piastrinico Normale è $9\mu^3$.

- ↓ Piastrine < 10'000
- Eritrociti, leucociti Normali
- ↑↑Tempo emorragia
- ↑ Volume piastrinco medio ($12\mu^3$)
- Test Dickson: Autoanticorpi (80%)
- Maracatura con $^{111}\text{Indio-Oxina}$: ↓↓ Soravvienza (12 ore)
- Il Sequestro e distruzione delle piastrine è Spleno-Epatico nel 77%
- Biopsia midollare: ↑↑ Megacariociti

Diagnosi:

Piastrinopenia con aumento o normali Megacariociti midollari.

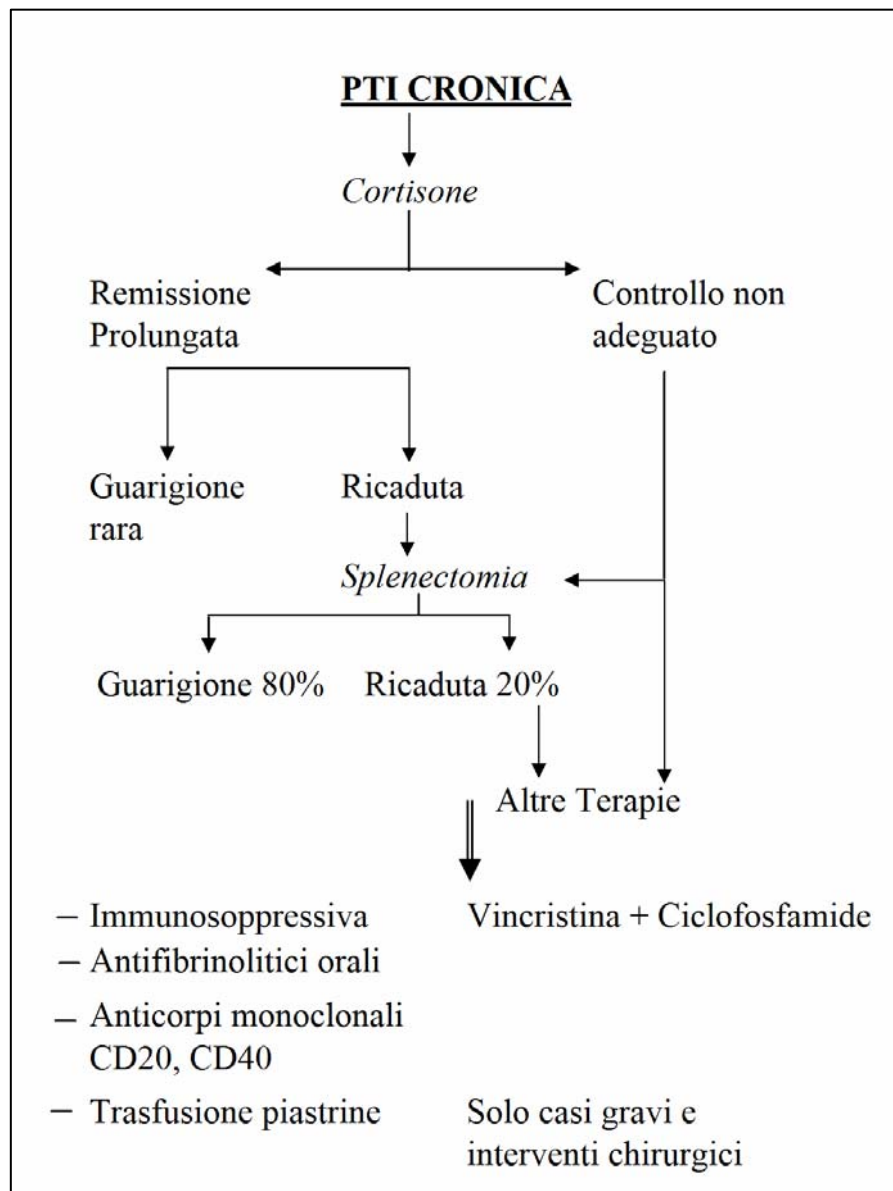
Terapia:

PTI acuta: Cortisonici alte dosi. Nei casi severi IgG e.v. alte dosi

PTI cronica: →

Altre Porpore Trombocitopeniche autoimmuni.

- 1) Idiopatica
- 2) autoimmuni
 - Anem Emo autoimmune
 - Lupus
- 3) Linfoproliferative
 - LLC
 - Linfomi
 - Paraproteinemia
- 4) Da Farmaci
 - Clorotiazide
 - Chinino
 - Chinidina



5) Da isoanticorpi

- Trasfusioni
- Immunizzazione materno-fetale-----

PIASTRINOSI

Definizione: Numero di piastrine $> 400'000/\text{mm}^3$,

Classificazione e patogenesi:

Trombocitosi secondarie

a) Fisiologiche (cambio di reparto): Esercizio, Parto, Adrenalina

b) Reattive:

- Post-emorragia
- Carenza marziale
- Neoplasie solide
- In anemia emolitica
- Post-Splenectomia
- Trauma
- Recupero di una piastrinopenia
- Malattie infettive

PIASTRINOPATIE

Fasi della funzione piastrinica: Adesione; Aggregazione; Reazione di liberazione.

Esposizione del Fattore FP3 che è il supporto lipoproteico dell'attivazione Fatt. X

Piastrinopatie Congenite

➤ Difetto dell'adesione piastrinica

- Malattia di Bernard-Soulier

➤ Difetto dell'aggregazione primaria

- Malattia di Glanzmann (o tromboastenia)

➤ Difetto della reazione di liberazione

- Difetto pool dei granuli
- Difetto di tipo aspirina
 - Dif. enzima Cicloossigenasi
 - Dif. enzima Trombossano sintetasi

Tromboastenia di Glanzmann

Definizione: Patologia emorragica ereditaria congenita, caratterizzata da ridotta o assente aggregazione piastrinica per difetto di GPIIb (CD41) e/o GPIIIa (CD61). Il complesso GPIIb/GPIIIa è recettore per il fibrinogeno e glicoproteine di adesione.

Eziopatogenesi: Difetto complesso GPIIb/GPIIIa: Alterazione adesione-aggregazione; e Retrazione del coagulo.

Clinica: Manifestazioni piastriniche (epistassi, gengivorragia, petecchie, menorragia)

Laboratorio: Numero e morfologia delle piastrine normale. ↓ GPIIb/GPIIIa.

Terapia: Evitare farmaci che interferiscono con l'aggregazione piastrinica.

Se intervento: Acido Tranexamico (profilassi); Trasfusione piastrinica (se grave).

se Stillicidio cronico: Ferro; Estroprogestinici (migliora l'ipermenorrea). Trapianto ?

Prognosi: mortalità 5%

Piastrinopatie Acquisite

Raramente causa di sdr. emorragica

- 1) Uremia (adesione, aggregazione, liberazione)
- 2) Eccesso FDP (adesione, aggregazione)
- 3) Paraproteinemie (adesività, aggregazione)
- 4) Sdr Mieloproliferative (adesione, aggregazione, liberazione)
- 5) Scorbuto (adesività, aggregazione)
- 6) Glicogenosi tipo I (adesività, aggregazione)
- 7) Farmaci
 - Aspirina (liberaz.)
 - Alcool (Aggr)
 - Cloropromazina (Aggr)
 - Reserpina (Aggr)
 - Amitriptilina (Aggr)

MALATTIE EMORRAGICHE DA DIFETTI PLASMATICI

Si distinguono in congenite e acquisite. Nelle congenite il n° piastrine è normale (tranne von Willebrand). Le acquisite sono sempre secondarie. Sdr di tipo plasmatico.

Coagulopatie congenite: Deficit di:

- | | | |
|----------------|---|--------------------------|
| 2) fibrinogeno | 6) Fatt. VIII (Emofilia A;
Sdr von Willebrand) | 9) Fatt. XI (Emofilia C) |
| 3) protrombina | | 10) Fatt. XII |
| 4) Fatt. V | 7) Fatt. IX (Emofilia B) | 11) Fatt. XIII |
| 5) Fatt. VII | 8) Fatt. X | |

Emofilia A

Introduzione: Malattia emorragica ereditaria (recessiva) legata al cromosoma X.

Genetica: Incidenza 20/100'000 maschi. L'enzima Taq_1 riconosce TCGA (punto caldo). L'anomalia causa livelli di Fatt. VIII non dosabile.

Diagnosi: Calcolo probabilità derivati dall'attività coagulante (FVIII:C) e anamnesi.;
Diagnosi prenatale con biopsia villi coriali alla 10° sett: Tecnica RFLP
(polimorfismo frammenti di restrizione).

Clinica: Severità in base al FVIII:C. [grave<1%; Moderata 1-4%; Lieve 5-25%]

- Tempo sanguinamento normale ➤ Formazione ecchimosi
- Ematomi retroperitoneali: Risalgono fino a comprimere le vie aeree
- Ematomi muscoli: Possono provocare paralisi dei nervi e atrofia muscolare
- Emartri: sono il 75% delle emorragie. Più interessate:
Ginocchia>Gomiti>Caviglie. Recede in giorni. Se trattato in 24 ore
 - Dolore ○ Gonfiore ○ Calore ○ Febbricola
 - Alla lunga distruzione articolare, displasia sinoviale, deformità, cisti ossee
- Cisti ossee e pseudotumori: Tre tipi
 - Cisti confinata tra tendine-attacco fasciale muscolo
 - Cisti che ostacola il flusso sanguigno
 - Risulta da emorragia sottoperiosteale causa distacco del periostio.
- Ematuria: proviene dalla pelvi di un rene; i coaguli possono dare coliche renali.
- Complicanze neurologiche:
 - Emorragia intra-extracranica (3%). Mortale nel 30%.
 - Compressione nervi periferici (specie femorale, ulnare)

Laboratorio:

- PT e n° piastrine normale ○ PTT(a) allungato ○ Dosaggio FVIII ↓ ○ =

Decorso e prognosi: il 15% sviluppa anticorpi anti-FVIII (che inibisce att. Del FVIII)

Metodo Bethesda: per il dosaggio degli inibitori

Terapia: Evitare farmaci che interferiscono con l'aggregazione piastrinica.

- Terapia sostitutiva con FVIII (emivita 8-12 ore)

Livello plasmatico minimo: Emorragie lievi 30%; emartri, muscolari 50%,
Emorragie SNC 80-100%. In caso di *Interventi chirurgici:* FVIII:C 80-100% per 7
giorni. *Sostituzione ginocchio* 4-6 settimane.

Metodo: Ogni unità di FVIII per Kg di peso = ↑ del 2% di FVIII:C. [Plasma: 1U/ml;
Crioprecipitato circa 100 U/sacca]

- FVIII: Porcino (causa ↑ resistenza alla terapia)
- FVIII ricombinante: ?
- Emostatici locali per emorragie minori: se FVIII:C >2% si usano (ac. ε-amminocaproico; ac. Tranexamico). Se ematuria: Controindicata terapia fibrinolitica.
- DDAVP (desmopressina): analogo della vasopressina (priva eff. Gastrointestinali e vasoattivi): causa un incremento del FVIII di 2 o 3 volte.
- Terapia degli inibitori del FVIII.
- Low responders UB<5: Aumentare dose di FVIII.
- High responders UB>5: Usare Complesso protrombinico [FEIBA] (complicanze coronariche)

Emofilia B

Introduzione: malattia emorragica che si trasmette in modo diagenico recessivo, legata all'X, caratterizzata da ridotta attività del fatt. IX (vit.K dipendente).

Genetica: Incidenza > che nella A. Si ha clinica emorragica quando att. FIX < 25%.

Possibile diagnosi di portatrice e Diagnosi prenatale con RFLP.

Clinica: Come emofilia A.

Laboratorio: PTT allungato; Tempo sanguinamento normale

Terapia: Le indicazioni generali sono come emofilia A.

- Soltanto il 50% del FIX infuso è recuperato.
- Ogni unità per Kg determina un aumento del 1%
- Necessario garantire: Emorragie acute 20%; Emorragie avanzate 40%; Interventi chirurgici 60% (poi ridotto a 40% e poi 20%) per 7-10 giorni.

Emofilia C

Introduzione: Deficit di fatt. XI. Trasmesso in modo autosomico recessivo incompleto. Omozigote (Fatt XI 0-20%), eterozigote (30-65%). Non è dimostrato fatt. XI antigenico (difetto unicamente quantitativo). Freq nella razza ebraica.

Clinica: Emorragie più rare e lievi che nelle emofilie A e B. Presenti se Trauma/chir.

Malattia di von Willebrand

Introduzione: + Freq tra le coagulopatie congenite. Riduzione delle due fondamentali funzioni del fattore von Willenbrant (vWF). 1) attività di supporto all'adesione piastrinica; 2) Regolazione di secrezione e sopravvivenza del FVIII.

Genetica: Trasmissione autosomico dominante. Autosomico recessivo (IIC, III)

Fisiopatologia: Deficienza o anormalità del vWF (crom. 12). E' prodotto dalle cellule endoteliali e dai megacariociti. Parte viene liberata nel plasma (si complessa con FVII e lo protegge da degradazione), Parte immagazzinate nelle cell. Endoteliali e nei granuli α delle piastrine (rilasciato in seguito a stimolo con trombina, fibrina, istamina). Possibile identificare **diversi sottotipi**.

(Malattia vW)	Tipo I	IIA	IIB	IIC	IID	III	Pseudo vW
Trasmissione genetica	Aut. Dom	Aut. Dom	Aut. Dom	Aut. Rec.	Aut. Dom	Aut. Rec.	Aut. Dom
Tempo emorragia	\uparrow o =	\uparrow	\uparrow	\uparrow	\uparrow	\uparrow	\uparrow
VIII:C	\downarrow	=	\downarrow o =	=	=	$\downarrow\downarrow\downarrow$	\downarrow o =
vWF:Ag	\downarrow	=	= o \downarrow	=	=	Assente	\downarrow o =
RIPA	\downarrow o =	Assente	\uparrow , ma \downarrow ristocetina	\downarrow	\downarrow	Assente	\uparrow , ma \downarrow ristocetina
Multimeri vWF	=	Assenti medio p.m	Assenti alto p.m	Assenti alto-medio p.m	Assenti alto p.m	Assenti	Assenti alto p.m
RIPA: (aggregazione piastrinica indotta da ristocetina)							

Clinica: Sdr. Emorragica muco-cutanea (ecchimosi, epistassi, menometrorragia)

- Il livello di vWF può aumentare in caso di: Stress, Gravidanza, int. Chir. Iperipotiroidismo, infezioni, diabete, estrogeni, sdr mieloproliferative. E' opportuno ripetere più volte a distanza di tempo i test.
- Pz omozigoti o con doppia eterozigosi (tipo III) presentano emartri.

Laboratorio:

- Tempo emorragia (allungato)
- PTT (allungato tranne tipo I)
- RIPA: test di born alterato nel 60%. Necessario utilizzare diverse [c].
- FVIII:C (mal. lieve [normale]; grave [\downarrow])
- Antigene vWF: Specifico e sensibile

- Dosaggio cofattore ristocetinico (vWFR:Co): E' il test + sensibile e specifico.
- Immunolettroforesi crociata dell'antigene del vWF: Assenza di multimeri ad alto peso molecolare (tranne tipo I)

Terapia: Le comuni manifestazioni emorragiche non richiedono terapia

- Terapia sostitutiva con crioprecipitato: emivita FVIII > che in emofilia A.
- Plasma derivati: Gruppi A, B, AB hanno + vWF del gruppo 0.
- DDAVP (desmopressina):Specie Tipo I. Eseguire prima un dose-test (risp. variabile). A) *Endovenosa*: 0,3 mg/Kg/die. Eff. Coll. Tachicardia, arrossamento volto, cefalea, ipotensione, iponatriemia (rara). B) *Intranasale*: 150 mg/die
- I pz con **pseudo-malattia vW** hanno il rischio di piastrinopenia in terapia con DDAVP
- **Tipo IIB**, DDAVP controindicata: induce incremento di vWF anomalo con att. Piastrinica e piastrinopenia da consumo.

Coagulopatie Acquisite

La maggior parte dipende da un difetto di sintesi epatica primitivo o secondario a deficit di vit. K. [fatt. K-dipendenti: Protrombina, VII, IX, X].

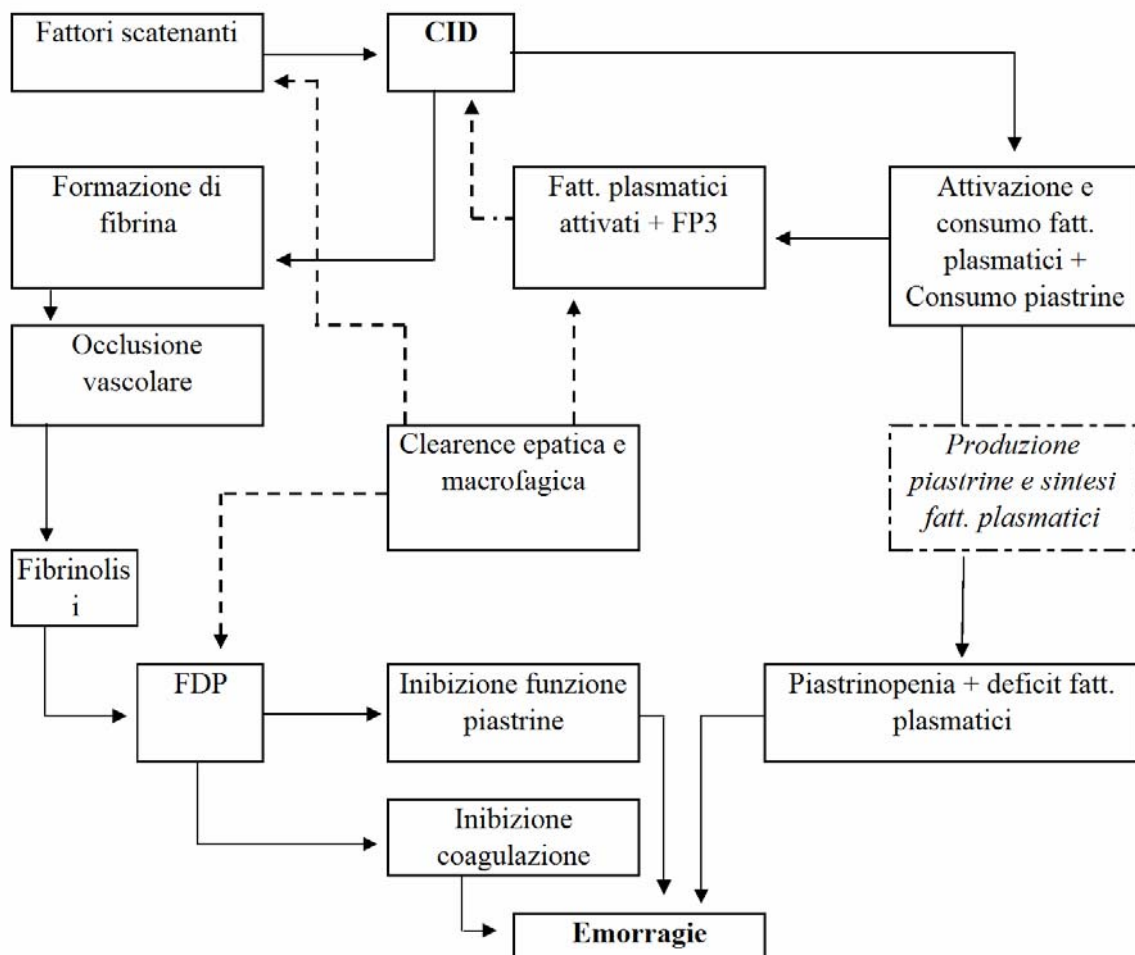
<u>Cause</u>	<u>Fattori e attività difettivi</u>
1) Deficit sintesi epatica	
<i>Epatopatie</i>	I, II, V, VII, IX, X, XII (+/- piastrinopenia)
<i>Deficit vit. K</i> : insuff. Apporto, insuff. Assorbimento (ostruzione biliare); Antagonisti vit. K (dicumarolici)	II, VII, IX, X
<i>Malattia emorragica del neonato</i> (immunità epatica + deficit vit. K)	II, VII, IX, X
2) Inibitori	
<i>Anticorpi</i> (Lupus)	VIII, XI
<i>Non anticorpali</i> (Lupus; paraproteinemie)	VIIIa, IXa, Xa (Form. Fibrina, funz. Piastrine)
3) Coagulaz. intravasale disseminata (CID)	I, II, VIII (piastrine, funz piastrine, form fibrina)
4) Iperfibrinolisi patologica	I, V, VIII (funz piastrine, persistenza fibrina)

Coagulazione intravasale disseminata (CID)

Definizione: Sdr trombotico-emorragica acuta, subacuta o cronica, caratterizzata sempre da un aumento in circolo dei monomeri di fibrina, fibrinopeptidi e dei fattori di degradazione del fibrinogeno (FDP). Spesso si accompagna deficit di: Piastrine, fibrinogeno, protrombina, fatt. V, VIII, X, XIII, antitrombina, Proteina C.

Eziopatogenesi: Può essere innescata da

1. Liberazione materiale tromboplastinico: Pat. Ostetrica, ustioni estese, neoplasie
2. Endotossine batteriche [specie gram (-)]: a) Stimolano produzione di tromboplastina tissutale (via estrinseca); b) Attiva Fatt. XII; c) Causa danno cell. Endoteliali (esposizione fibre collagene)
3. Complessi immuni: a) Att. Fatt. XII, b) Att. Aggregazione piastrinica, c) danno cell. Endoteliali, d) induce sintesi tromboplastina tissutale (macrofagi)
4. shock: a) Esteso danno endoteliale; b) ↓ circolazione splancnica (↓ depurazione da FDP con loro aumento).



Malattie e condizioni patologiche potenzialmente causa di CID

- | | |
|---|---|
| 1. Pat. Ostetrica (placenta previa, feto morto) | 8. Pat. Allergica autoimmune (porpora fulminante, reazioni anafilattiche) |
| 2. Infezioni | 9. Malformazioni vascolari (emangioma giganti, aneurismi aortici) |
| 3. Neoplasie maligne epiteliali (prostata, stomaco) | 10. Epatopatie |
| 4. Leucemie acute (specie a promielociti) | |
| 5. Emolisi acute intravascolare (trasfusione) | |
| 6. Shock | |
| 7. Grandi traumi e ustioni | |

Clinica: CID acuta è molto grave. Porta a morte se non curata in poche ore

- | | | | |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| ➤ Porpora | ➤ Gengivorragie | ➤ Emorragie | ➤ Ematemesi, |
| ➤ Ecchimosi | ➤ Sanguina se | retiniche | melena |
| ➤ Epistassi | iniezione | | ➤ Macroematuria |

Cause di morte: Emorragia SNC; Necrosi dei parenchimi (specie Reni).

Laboratorio:

Si può avere CID senza grave riduzione assoluta dei tre parametri.

Decorso e Prognosi:

CID acuta è severa.

Se non curata, si muore in poche ore.

Terapia:

▪ Terapia eziologica

▪ Eparina: 1° Scelta: porpora fulminante (50-100 U/kg). In

altri casi non è vantaggiosa.

▪ Terapia sostitutiva: Plasma fresco, Fatt. separati.

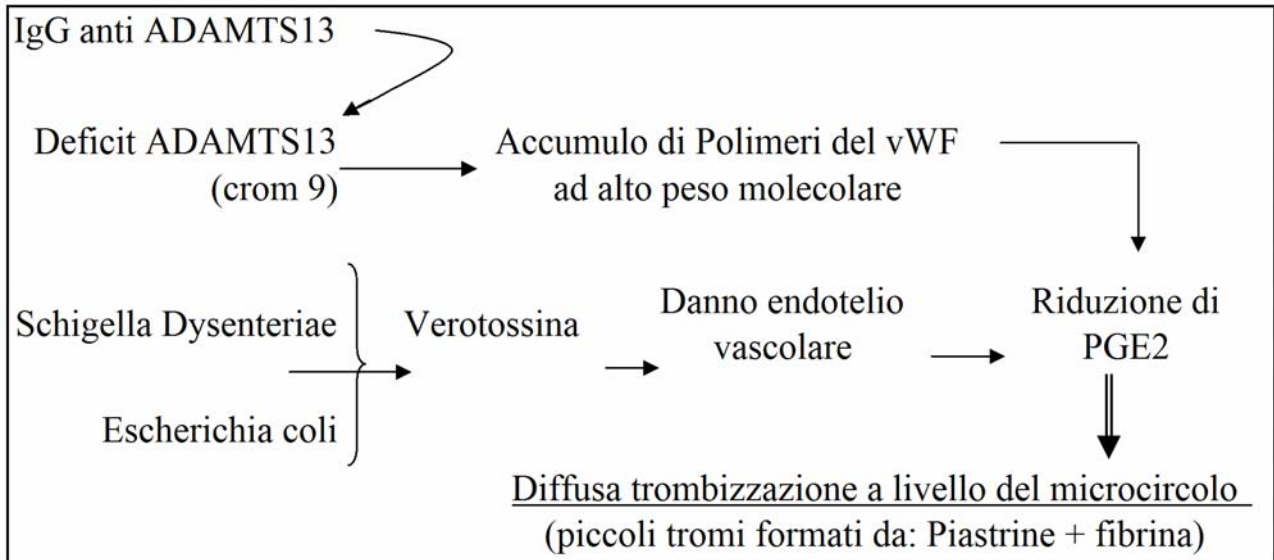
<i>Test</i>	<i>Risultati</i>	<i>Motivazione</i>
Alterati costantemente		
Test paracoagulazione	Positivi	Eccesso monomeri fibrina
FpA (+ attendibile)	Aumentato	Eccesso attività trombinica
FDP, D-Dimero	Aumentati	Iperfibrinolisi
Alterati incostantemente		
Conta piastrine	Ridotta	Consumo
Fibrinogeno	Ridotto	Consumo
Tempo di trombina	Allungato	Consumo fibrinogeno + presenza FDP
Tempo protrombina, PTT	Allungati	Consumo fatt. plasmatici
Antitrombina	Ridotta	Consumo
Proteina C	Ridotta	Consumo
Striscio di sangue	Schistociti, Microsferociti	Passaggio eritrociti tra le maglie di fibrina

L'eparina ha bisogno di una [c] normale di antitrombina.
L'eparina agisce come cofattore dell'antitrombina (B), accelerando la reazione di legame tra Antitrombina-Trombina (C). Il legame tra eparina e il complesso Antitrombina-Trombina è reversibile (D). L'eparina torna in circolo. [blocco della coagulazione]

MICROANGIOPATIA TROMBOTICHE:

Porpora trombotica Trombocitopenica (PTT) o Sdr di Moschcowintz

Eziopatogenesi: Rara. Colpisce + freq il sesso femminile. Eziologia:



Clinica: Pentade

- 1) Anemia
- 2) Piastrinopenia (sdr emorragica)
 - Petecchie, ecchimosi
 - Epistassi
 - Gengivorragia
 - Menometrorragia
- 3) Dist. Neurologici fluttuanti
 - Cefalea
 - Afasia
 - Parestesie
 - Allucinazioni
 - Confusione
 - Delirio
 - Emiparesi
 - Coma
- 4) Febbre
- 5) Insuff. Renale

-----**Classificazione clinica delle PTT**-----

Idiopatica

- Acuta
- Cronica
- Recidivante
- Congenita

Associata

- Gravidanza
- Infezioni
- Trapianto midollo osseo
- Collagenopatie
- Endocardite batterica
- Neoplasie
- Farmaci (ciclosporina)

Diagnosi: Fondamentale lo Striscio di sangue (marcata schistocitosi); Mielobiopsia: Iperplasia della megacariocitopoiesi e eritropoiesi

Laboratorio:

- Piastrinopenia da consumo $<20'000/\text{mm}^3$
- Anemia microangiopatica
- Indici emolisi (\uparrow LDH)
- Alterazione indici renali
- Test coagulativi normali
- Lieve \uparrow FDP

Prognosi e terapia: Remissione completa nel 80% con Plasma-Exchange.

Altri: Infusione di plasma; Corticosteroidi; Antiaggreganti piastrinici (aspirina, dipiridamolo); Immunosoppressori (azatioprina, ciclofosfamide); Splenectomia.

Sindrome uremico emolitica di Gasser

Patogenicamente simile alla PTT. Ben identificabile clinico-laboratoristicamente.

	PTT	S. Gasser
<i>Età</i>	10-40 aa	< 2 aa
<i>Anatomia patologica</i>	Trombosi capillare e arteriolare diffusa (miocardio, encefalo, rene, pancreas, ecc.)	Congestione ed infarto glomeruli renali con deposito di fibrina e iperplasia mesangiale
<i>Clinica</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esordio acuto: Febbre, Anem. Emolitica, Emorragie ▪ Manifestazioni neurologiche: Confusione delirio, coma ▪ Insuff. Renale lieve 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esordio acuto: dopo gastroenterite inf. vie respiratorie: ▪ Anem. Emolitica; ▪ Ittero; Emoglobinuria ▪ IRA
<i>Laboratorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spesso: Piastrinopenia $<20'000$ ▪ Anemia emolitica ▪ Iperazotemia ▪ Talora: \uparrow FDP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A volte: Piastrinopenia $< 20'000$ ▪ Anemia emolitica ▪ IRA ▪ Talora \uparrow FDP (poss. assoc.. CID)
<i>Prognosi</i>	80% Remissione completa	Mortale nel 5-25%
<i>Terapia</i>	Plasma-Exchange	Terapia della IRA; Eparina; Agenti fibrinolitici (Streptochinasi); Emodialisi; Plasma-Exchange; Antiaggreganti; Anti ipertensivi

Iperfibrinolisi patologica

Eziologia: Manifestazioni emorragiche gravi dovute ad esaltata fibrinolisi.

Cause: Epatiche (attivatori enormi plasminogeno; ↓ Clearance degli attivatori plasminogeno e degli FDP); Neoplasie maligne e Leucemie. Non è facile capire se sia una risposta alla CID.

Fisiopatologia: Eccesso di fibrina libera (degrada fibrinogeno, Fatt. V, VIII) e FDP.

Clinica: Sdr sovrapponibile alla CID

Laboratorio:

- ↑ tempo di protrombina e trombina
- ↑ PTT
- ↓ Fibrinogeno
- ↑ FDP
- ↓ Tempo lisi euglobuline
- ↑ Lisi da parte del plasma di piastre di fibrina
- ↑ Attivatore del plasminogeno e plasmina
- ↓ Inibitori fisiologici α_2 -macroglobulina; α_2 -antiplasmina

D&D con CID: Nella iperfibrinolisi: Monomeri di fibrina, Fibrinopeptide A, N° piastrine (normale), Assenza segni di Anem emolitica (schistocitosi, microsferocitosi)

Terapia: Antifibrinolitici (acido- ϵ -aminocaproico; acido trexamico; aprotinina)

TROMBOFILIA

Definizione: Condizione di aumentato rischio trombotico

Stati trombofilici primari o ereditari

Definizione: Alterazioni genetiche o del metabolismo (es. iperomocistinemia).

- Alterazione sistema proteina C. [prot. C + Prot. S + Trombomodulina = inatt. Fatt.V {+ freq}].
 - Deficit proteina C o proteina S: Tipo 1 (quantitativo), Tipo 2 (qualitativo)
 - Mutazione fatt. V (di Leiden): Resistenza alla prot. C = Ipercoagulabilità. [Rischio trombotico = 5-10 volte in eterozigosi; 50-100 volte in omozigosi]
- Deficit di antitrombina [rischio >>]: Tipo 1 (quantitativo), Tipo 2 (qualitativo)

- Iperomocistinemia [omocistina normale = 6-14 $\mu\text{mol/L}$]: Errore del metabolismo proteico congenito [cistationina β -sintetasi]. Alti livelli di omocistina si possono avere in: $\downarrow\downarrow$ B₁₂, B₆, tumori, diabete, IRC, Alcoolismo. Inibisce atti di proteina C.

Stati trombofilici secondari o acquisiti

- Età avanzata
- Puerperio
- Sdr da anticorpi antifosfolipidi/anticoagulante lupico
- Obesità
- Estroprogestinici
- Neoplasie

Generalità: Caratterizzata da uno stato trombofilico sia arterioso e venoso e nelle donne da aborti ripetuti (trombosi vasi placentari). Può essere associata a LES. Gli anticorpi sono diretti contro i fosfolipidi (es. cardiolipina, protrombina).

- Malattie mieloproliferative: Trombocitemia essenziale, Policitemia vera.

Test di laboratorio per la valutazione dello stato trombofilico

- Livello antitrombina
- Proteina C
- Proteina S
- Misura resistenza a Proteina C attivata
- Ricerca anticardiolipina
- Ricerca anticoagulante lupico

Livello successivo: • Livelli di Omocistina, • Ricerca genotipica del fattore V leiden.

LA TRASFUSIONE DEL SANGUE

RACCOLTA DEL SANGUE:

Idoneità alla donazione: Escluso se:

- Malattie autoimmuni
- Neoplasie
- Diabete insulino-dipendente
- Malattie cardiovascolari
- Glomerulonefrite cronica e pielonefrite
- Sifilide, HCV, HBV, HIV positivo
- Terapia con ormoni ipofisari umani
- Trapianto di organo o tessuto
- Assunzione di droghe
- Rapporti sessuali ad alto rischio

Norme per i vari tipi di prelievo

Sangue intero: Max: 450 ml; In meno di 12 minuti; Max: ogni 90 giorni; Hb > 12,5 F; 13,5 M. Peso > 50 Kg. Età 18-65.

Plasmaferesi produttiva: 650 ml/volta (1,5 L/mese; 10 L/aa); Max ogni 14gg. Hb > 11,5 F; 12,5 M.

Piastrinoaferesi: Come sangue intero. Min: 14 giorni; Max: 6 volte/anno.

Leucoaferesi: 500 ml/volta. Min: 14 giorni; Max: 6 volte/anno.

Contenitori e soluzioni conservanti: Sacche quadruple. Soluzioni anticoagulanti (citrato di sodio); Ac. Citrico (rallenta il metabolismo); Destrosio [ACD max 21gg], Fosfato monopodico [CPD: max 21gg]; Fosfato monopodico + adenina [CPD-A: max 35gg]. Soluzioni ringiovanenti: max 42 giorni. Per gli eritrociti cmq max 28gg (non risolvono il problema del K nei globuli rossi irradiati)

TERAPIA TRASFUSIONALE

Sangue intero: Una unità contiene 450ml di sangue con Ht 36-44%. Dopo 24 i granulociti non funzionano e i fattori plasmatici sono al 50%. Indicazione: perdita sangue superiore al 25%.

Globuli rossi concentrati [Ht 80%]: Indicazione dipende dai valori di Hb (< 7 gr/dL; 7-10 dubbio) e Ht. Ogni unità incrementa l'Ht del 2-3%; e Hb di 1gr/dL. Max: 42 gg

G.R. concentrati lavati: Lavati in soluzione fisiologica con rimozione di piastrine e leucociti e del plasma. Si conservano max:24 ore a +4°C. Indicazioni: ↓ IgA, Reazioni trasfusionale da proteine plasmatiche, Emoglobinuria parossistica notturna.

G.R. Concentrati filtrati: Leucodeplezione (prevenzione di allo immunizzazione contro antigeni leucocitari): **Indicazioni alla filtrazione**

Raccomandata	Possibile	Non indicata
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione reazioni trasfusionali febbrili 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione refrattarietà piastrinica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione della GVHD
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trasfusione di emocomponenti in pz con aplasia midollare 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione effetti della immuno-modulazione indotta dai leucociti trasfusi in pz neonati o chirurgici 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione trasmissione HIV, HCV, HBV
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione infezione CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione riattivazione CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trasfusione di plasma o crioprecipitati
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trasfusione intrauterina 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione progressione in pz HIV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trasfusione di un limitato n° di componenti
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenzione allo immunizzazione in pz candidati al trapianto renale 	

G.R. concentrati irradiati: Se i linfociti non sono compatibili, rischio GVHD: Rara, dopo 10 giorni [febbre, rash cutanei, diarrea, epatite: Mortalità 90-100%]. Si previene irradiando i G.R. Concentrati con dose > 25 Gray. Il K⁺ dei G.R. raddoppia in 14g:

Assolute	Relative
Trapianto midollo osseo allogenico	Terapia citotossica
Sdr da immunodeficienza congenita	Leucemia acuta non linfoblastica
Trasfusione intrauterina	Trasfusione massiva
Leucemia acuta linfoblastica	Leucemia linfatica o mieloide cronica
Prematurità del ricevente	Anemia aplastica
Donazione da familiari	

Concentrati piastrinici: Per il trattamento di emorragie da piastrinopenia o piastrinopatie. E' indicata solo in presenza

Indicazioni all'uso di emocomponenti irradiati

di clinica emorragica. In caso di CID è indicata solo insieme al trattamento della causa. Conservate a 20-24° in agitazione continua per max 5 gg. Per un rapido incremento 0,1 unità/Kg, se no 0,05 unità/Kg. Le piastrine trasfuse vivono 5 gg specie se ABO compatibili. In urgenza si possono trasfondere piastrine ABO incompatibile con risultati peggiori. In caso di mancato incremento si valuta la conta piastrinica:
$$CCI = \frac{n.piastrine_post_trasfusione - piastrine_pre_trasfusione}{n.piastrine_trasfuse \times 10^{11}} \times superficie.corporea$$

Un incremento insignificante dopo 1 ora è indice di allo immunizzazione. Le altre cause (CID, infezioni, febbre, splenomegalia) impiegano almeno 24 ore ad abbassare la conta piastrinica. Valori accettabili non indice di refrattarietà: CCI > 7,5-10 x 10⁹/L. I concentrati piastrinici possono essere Leucodepleti mediante filtrazione (indicati nei pz che devono essere trasfusi per molto tempo.)

Trasfusione di granulociti: Dubbio valore terapeutico. Indicazioni ristrette a: Pz neutropenici con granulociti < 500/mm³; Febbre resistente ad antibiotici; Midollo ipoplastico con possibilità di recupero. Eff. Collaterali: Brividi, febbre, allergia [si prevengono con meperidina, difenilidramina]. I concentrati devono essere irradiati.

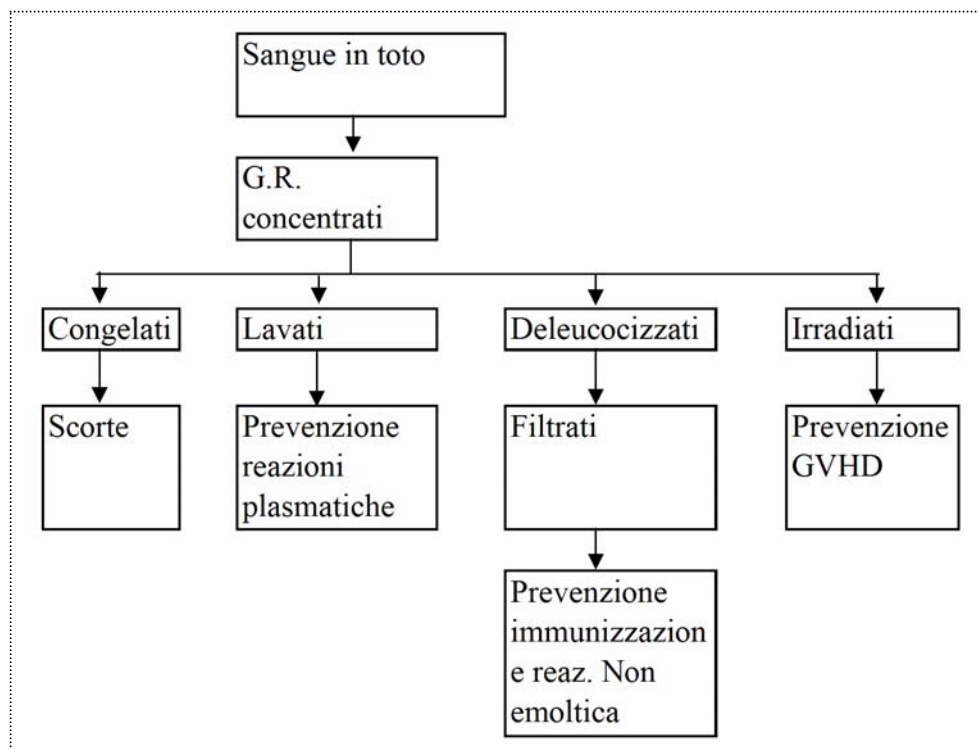
Trasfusione plasma fresco congelato (PFC): Congelarlo entro 8 ore. Non deve essere usato per reintegrare la volemia. Usarlo solo per i deficit di fatt. coagulazione. Indicazione: Sanguinamenti in atto causati da consumo per CID o epatopatie. Se usato per reintegrare i fattori labili (V, VIII) bisogna usarlo entro 24 ore.

Albumina: Normalizzazione della pressione oncotica. Indicazione: proteine totali < 52 gr/L, corrispondenti ad albumina 20-25 gr/L [shock ipovolemico, ustioni, ARDS, by-pass cardiovascolari, dermatite esfoliativa generalizzata]. Grammi necessari a correggere un deficit oncotico: (Albumina desiderata-Attuale) x 40 ml/Kg x 2.

Crioprecipitato di fatt. VIII: La frazione crioprecipitato si ottiene congelando a -30°, scongelare a +4° (separare il plasma) e ricongelare. Si conserva max 12 mesi. Il precipitato contiene il 50% Fatt. VIII, 40% fibrinogeno, tracce di vWF

Indicazioni: Deficit Fatt. VIII, Fibrinogeno, Fatt. von Willebrand

Gel piastrinico: Cura delle lesioni ulcerose cutanee o ossee. Si prepara combinando la colla di fibrina con piastrine iperconcentrate. Si applica per 3 giorni. Preparazione: si esegue un prelievo venoso di 50ml, si separa plasma e piastrine e si congela a -80°. Al momento dell'utilizzo si scongela a +4° e si uniscono i componenti a botropase e calcio gluconato (attivatore della coagulazione)



RIASSUNTO

LE REAZIONI TRASFUSIONALI

REAZIONI TRASFUSIONALI EMOLITICHE

Le reazioni trasfusionali emolitiche immediate

Generalità: Scatenata da una reazione antigene-anticorpo sostenuta da risposte neuroendocrine, complemento e coagulazione.

Clinica: Dal malessere allo shock. [febbre, brividi, dolore lombare e toracico, cefalea pulsante, dolore addominale, ipotensione, rossore cutaneo, nausea, vomito, sanguinamento, emoglobinuria, insufficienza renale]

Patogenesi: I complessi antigene-anticorpo attivano:

- fattore di Hageman (XII)
 - produzione di bradichinina
- Sistema simpatico
- Complemento
 - (C3a-C5a) attiva i mastociti [Istamina e 5HT]
 - Lissa gli eritrociti
- Att. coagulazione (fino a CID)

Terapia:

- Interrompere trasfusione
- Terapia ipovolemia
- Dopamina (flusso renale e gittata cardiaca)
- Eparina: se CID

Reazioni emolitiche ritardate

Generalità: Si osservano dopo 5-21 gg. Sono espressione di un alloanticorpo non evidenziabile nel siero. Sono + freq delle immediate.

Patogenesi: Gli anticorpi appartengono ai sistemi: Rh, Kidd, Duffy, Kell, MNSs. Con emolisi extravascolare (reticolo endoteliale).

Clinica: Febbre, ↓↓ Emoglobina, ittero tardivo. Rara Insuff. Renale e + rara CID.

Prevenzione delle reazioni emolitiche

La determinazione del gruppo sanguigno è effettuata al momento del ricovero. Si determina: ABO, Rh, Anticorpi irregolari anti-eritrociti [se + specificare gli antigeni]. La compatibilità ABO si segue in due tempi. Se il gruppo è sconosciuto si esegue trasfusione con 0 negativo (rischio di reazione emolitica molto basso ma presente).

REAZIONI TRASFUSIONALI NON EMOLITICHE

Dovute o all'emocomponente trasfuso o a problemi immunologici del ricevente.

Reazione cutanea di ipersensibilità immediata

Generalità: Eruzioni cutanee eritemo-pomfoidi associate a tachicardia e febbre.

Patogenesi: a) Reazione antigene-anticorpo (complemento); b) Trasm passiva di IgE

Reazioni trasfusionali non emolitiche febbrili

Generalità: Malessere, mialgia, cefalea, tachicardia. Insorge in minuti.

Patogenesi: Anticorpi contro antigeni leucocitari del ricevente.

Sovraccarico circolatorio

Generalità: si presenta quando si trasfonde in eccesso o velocemente ($> 2-4 \text{ ml/Kg ora}$)

Clinica: Cefalea, Dispnea, Insufficienza cardiaca tipo congestizia, \uparrow PAO, Cianosi.

Insufficienza polmonare acuta trasfusionale

Patogenesi: a) infusione passiva di Ig-antileucociti; b) Ig-antileucociti preformati dal ricevente; Migrazione dei neutrofilo nel circolo polmonare e ostruzione dei capillari.

Clinica: durante - Entro 3h. Dispnea; Ipossia, Ipotensione; Febbre; Edema polmonare

Contaminazione batterica

Rara. Terminata la trasfusione: Shock, febbre alta. No emoglobinuria, emoglobinemia

Complicanze metaboliche

Ipotermia (scaldare max 30°); IpoCa²⁺ (dovuta a citrato); IperK⁺ (in bimbi se no rara)

Trasmissione di malattie infettive

Tutte le unità sono testate con metodi sierologici per: *NAT: acidi nucleici virali

Agente infettivo	Rischio	Periodo finestra
HCV	1:233'000 / 1:543'000 (NAT)	10-12 settimane
HBV	1:138'000	8 settimane
HIV 1 e 2	1:326'000 / 1:930'000 (NAT)	4-6 settimane

Altre epatopatie viene valutata l'alanino-transferasi. Altre pat. rischio $< 1:1'000'000$

Immunomodulazione

TRIM: Immunomodulazione (negativa) associata alla trasfusione. Si pensa che sia i linfociti quanto i fattori solubili siano implicati nella TRIM. L'immunodepressione cellulare è probabilmente causata da un cambiamento di citochine. La trasfusione è causa di un aumentata secrezione di citochine legate alla linea Th2 (IL-4, IL-10 che regolano i Th1).

Meccanismo: Durante la conservazione del sangue, nel sovrnatante si liberano Antigeni solubili HLA-I e il fattore solubile Fas-Ligand (che inibisce i linfociti NK). Entrambe queste molecole si accumulano negli emocomponenti non leucodepleti.

AUTOTRASFUSIONE

Utilizzo di sangue ed emocomponenti prelevati dal pz stesso. Alto costo. Il sangue può essere prelevato secondo diverse modalità:

Predeposito

La più diffusa. Prelievo di 350-450 ml per 6-7 giorni. L'ultimo almeno 72 ore prima dell'intervento. [con un prelievo di 3 unità servono 15gg per ricostruire i G.R. persi]

Conseguenze: rare. reazione vaso-vagale; Contaminazione batterica.

Attenzione se: Coronaropatia, angina, stenosi aortica, malattie occlusive cerebrovascolari; Gravidanza (per reazione vaso-vagale).

Indicazione: donne con placenta previa.

Emodiluizione preoperatoria

I basa sul principio: Entro certi limiti la perdita di G.R. è ben tollerata, anzi, aumenta l'ossigenazione dei tessuti per una migliore cessione e circolazione a livello del microcircolo e riduce il rischio di complicanze trombo-emboliche nel post-operatorio.

Si prelevano 2 sacche prima dell'anestesia, e se serve, si reinfondono.

Recupero intraoperatorio

Se non ci sono rischi di contaminazione batterica o neoplastica. Un apparecchio recupera il sangue dal campo operatorio (60-80% in urgenza), lo coagula, lo lava dall'anticoagulante, dai frammenti lisati e dall'Emoglobina libera. Si reinfonde.

Recupero post-operatorio

Consente in presenza di rilevanti sanguinamenti, il recupero nel post-operatorio dai drenaggi chirurgici (utilizzato molto in ortopedia). Come nel recupero intraoperatorio il sangue viene sottoposto a lavaggi prima di essere reinfuso.