

MALATTIE DEL SANGUE

FISIOPATOLOGIA PIASTRINICA E DELLA COAGULAZIONE

L'emostasi può essere:

- **Primaria:** vosocostrizione, fattori endoteliali, aggregazione piastrinica = **trombo bianco**
- **Secondaria:** coagulazione = **trombo rosso**

La cascata della coagulazione può essere attivata attraverso:

- **Via estrinseca**
- **Via intrinseca**

La via estrinseca e la via intrinseca congiungono a una via comune.

- Attivano la **protrombina** → **trombina** → **fibrinogeno** → **fibrina**

Sindrome emorragica:

- Deficit emostasi?
 - Primario o secondario
- Fase vasculo-piastrinica o plasmatica?
- Congênita o acquisita?

Approccio clinico

- Tipo di manifestazione
- Modalità di insorgenza
- Durata
- Età
- Sesso
- Familiarità
- Farmaci

<i>Manifestazioni obiettive</i>	<i>Patologia vasculho-piastrinica</i>	<i>Patologia plasmática</i>
Petecchie	<i>Caratteristico</i>	<i>Raro</i>
Ecchimosi	<i>Caratteristico</i>	<i>Frequenti</i>
Ematomi	<i>Raro</i>	<i>Caratteristico</i>
Emartri	<i>Raro</i>	<i>Caratteristico</i>
Sanguinamento da ferita	<i>Immediato e profuso</i>	<i>Ritardato e modesto</i>

Approccio laboratoristico

- Conta piastrinica
- Funzionalità piastrinica
- Tempo di sanguinamento
- Studio della coagulazione
 - PTT
 - PT
 - Tempo di trombina
 - Fibrinogenemia
 - Prodotti della fibrinolisi

LE PIASTRINOPENIE

Le piastrinopenie sono quelle condizioni cliniche che si presentano con livelli di piastrine al di sotto della norma.

- *Lieve:* 100-150 x10⁹/L
- *Media:* 50 -100 x10⁹/L
- *Severa:* 20 -50 x10⁹/L

Richiede terapia o supporto trasfusionale se piastrinopenia <10-20

Piastrinopenie

- *Deficitente piastrinopoiesi*
 - *Ipoplasia midollare*
 - *Piastrinopoiesi inefficace*
 - *Controllo piastrinopoiesi*
- *Alterata distribuzione*
- *Esaltata distruzione*
 - *Meccanismi immunologici*
 - *Meccanismi non immunologici*

Deficit piastrinopoiesi

- ❖ ***Ipoplasia midollare:*** produzione ridotta di gbw e gbr e piastrine da parte del midollo osseo
 - Forme congenite
 - Es. Fanconi
 - Infezioni
 - Farmaci
 - Forme acquisite
 - Infezioni farmaci
 - Aplasia midollare
 - Occupazione midollare
 - Autoanticorpi
- ❖ ***Piastrinopoiesi inefficace:*** produzione di piastrine inefficace
 - Carenze vitaminiche
 - Carenze di Fe
 - Emopatie maligne
 - Congenite
- ❖ ***Fattori di controllo della piastrinopoiesi***
 - Da carenza di TPO

Esaltata distruzione

- ❖ ***Meccanismi immunologici***
 - Autoanticorpi
 - Alloanticorpi
 - Farmaci
 - Morbo di Werlhof – PTI: patologia autoimmune con sopravvivenza piastrinica ridotta.
- ❖ ***Meccanismi non immunologici***
 - Coagulazione intravascolare disseminata
 - Processi microangiopatici
 - Infezioni, circolazione extracorporea

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

La porpora trombotica trombocitopenica è una grave malattia acuta del sangue, caratterizzata dalla formazione patologica di aggregati di piastrine (trombi) che, ostruendo i vasi sanguigni, provocano una pericolosa diminuzione dell'apporto di ossigeno a diversi organi (reni, fegato, cuore, cervello, ecc.)

- *Sindrome di Moschowitz*
- *Eziopatogenesi: fattore di willebrand*

Clinica: anemia emolitica; piastrinopenia, febbre, interessamento renale e neurologico

Terapia: plasma exchange

COAGULOPATIE

Le **coagulopatie** sono delle malattie ematologiche caratterizzate da alterazione del meccanismo di coagulazione del sangue.

Il processo di coagulazione del sangue richiede l'intervento di diverse proteine il cui effetto è arrestare il sanguinamento. La mancanza totale o parziale di una di queste proteine può provocare la comparsa di sanguinamenti che possono variare da lievi (sanguinamenti dal naso, del cavo orale e dopo chirurgia, sangue nelle

urine) a gravi (emorragie pericolose per la vita come le emorragie del sistema nervoso centrale, del tratto gastrointestinale o del cordone ombelicale ed emorragie potenzialmente disabilitanti come ematomi ed ematridi).

Classificazione

- **Congenite**
 - Sintomatologia emorragica
 - Emofilia A e B
 - Von Willebrand
 - altre
- **Acquisite**
 - Difetto sintesi
 - Consumo intravascolare
 - Anticoagulanti acquisiti

Emofilia

- Eredità X-linked

Patogenesi: carenza di fattore VIII o IX

Clinica: forma grave, moderata o lieve; ematridi, ematomi intramuscolari e sottoperiosteali

Diagnosi: approccio genetico, biologia molecolare

Terapia: fattore VIII o IX

Coagulazione intravascolare disseminata

Fattore scatenante → ipercoagulabilità → consumo → danno d'organo

Cause scatenanti: infezioni, patologie ostetriche, neoplasie, epatopatie, interventi chirurgici, traumi, collagenopatie

Laboratorio: profilo coagulativo alterato, iperfibrinolisi, piastrinopenia marcata, schistocitosi.

EMOPOIESI

- Mantenimento di un numero adeguato di cellule circolanti:
 - GR: trasporto ossigeno
 - GB: difese immunitarie
 - Piastrine: controllo delle emorragie
- Costante turn-over
- Reattività ed omeostasi
- Maturazione necessaria per l'accesso alla circolazione
- Plasticità

Cellula staminale

- Capacità di ripopolare il midollo osseo di un animale letalmente irradiato
- Capacità di auto- mantenimento
- Capacità di differenziazione
- Plasticità

Emocromo

- **L'esame emocromocitometrico:** insieme di test per valutare la parte corpuscolata del sangue e il suo rapporto con la parte liquida
- Eritrociti:
 - quantità
 - dimensione
 - forma
 - contenuto di emoglobina

- Globuli bianchi:
 - quantità
 - sottoclassi
- Piastrine
 - quantità
- **Ematocrito**: rapporto tra la massa di tutte queste cellule e il volume della parte liquida.

Emocromo: valori normali

- **Serie rossa**:
 - Hb: 12-16 g/dL
 - RBC: $3.8-6.2 \times 10^6 / \mu\text{L}$
 - Hct: 37-52%
- **Serie bianca**:
 - WBC: $4-10.000 / \mu\text{L}$
 - neutrofilo 60-70% 65%
 - linfociti 20-30% 25%
 - monociti 2-8% 5%
 - eosinofili 2-4% 3%
 - basofili <1% <1%

Piastrine

- PIt: $150-400.000 / \mu\text{L}$

PARAMETRI BIOMETRICI ERITROCITARI

MCV = Mean Corpuscular Volume: 82 - 92 fl

MCH = Mean Corpuscular Hemoglobin: 28 - 31 pg

MCHC = Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: 31 - 34 g/dl

LEUCOCITI

- Sono detti così perché quando il sangue viene posto in una provetta a sedimentare si collocano in uno strato biancastro posto superiormente agli eritrociti.
- Sono cellule che svolgono la loro funzione nel connettivo e perciò utilizzano il sangue per migrare dal midollo osseo ai tessuti.

Possono essere distinti a seconda della presenza o meno di granulazioni citoplasmatiche in:

- granulari (neutrofilo, basofilo, eosinofilo)
- non granulari (linfociti, monociti).

I globuli bianchi nel sangue periferico

formula leucocitaria

neutrofilo 40 - 80 %
linfociti 20 - 40 %
monociti 2 - 10 %
eosinofili 1- 6 %
basofili <1- 2%

Le piastrine

- Valori nel sangue: $150 - 450 \times 10^9 / \text{L}$.
- Circa 2/3 circolano, mentre 1/3 risiede nella milza o sedi extravascolari

Alterazioni quantitative dell'emopiesi• **Leucocitosi**

- Neutrofilia
- Eosinofilia
- Basofilia

• **Linfocitosi e Monocitosi**• **Leucopenia**

- Neutropenia

• **Piastrinosi ed Eritrocitosi**

Neutrofilia	Eosinofili
<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni batteriche acute • Infiammazioni e necrosi tissutali • Farmaci: steroidi, fattori di crescita • Emorragie, emolisi • Emopatie maligne • Forme congenite 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci: reazione allergica • Allergopatie • Malattie autoimmuni • Parassitosi • Emopatie: sindrome ipereosinofila, linfoma di Hodgkin • neoplasie
Linfocitosi	Monocitosi
<ul style="list-style-type: none"> • infezioni: EBV, CMV, HBV, rosolia, parotite, toxoplasmosi • emopatie: leucemie, linfomi • endocrinopatie 	<ul style="list-style-type: none"> • infezioni: TBC, lue, EBV • malattie autoimmuni: LES, AR, RCU • neoplasie ematologiche e non

Neutropenia

- Farmaci: chemioterapici, antibiotici
- Infezioni virali o batteriche
- Emopatie: es. Leucemie e Aplasia
- Carezza di Acido Folico o Vitamina B12
- Forme congenite

Malattie e sindromi ematologiche

- Anemie
- Piastrinopenie
- Coagulopatie
- Malattie Onco-Ematologiche

Fattori predisponenti alle infezioni nel paziente ematologico

- Immunodepressione correlata alla malattia
- Pancitopenia indotta dalla terapia
- (APLASIA MIDOLLARE)
- Perdita di integrità delle mucose
- Accessi venosi
- Profilassi e terapia antibiotica

LE ANEMIE

Definizione:

Riduzione della quantità totale di Hb circolante nel sangue periferico all'interno degli eritrociti

Ma...

- difficoltà nella determinazione del V ematico
- emorragia e gravidanza

Anemie

- Quantitativamente anemia è la riduzione del 20% rispetto ai valori di riferimento, ossia meno di 12 g% nella donna o 13% nell'uomo.
- Si preferisce riferirsi alla Hb piuttosto che al numero di GR in quanto esistono anemie microcitiche (deficit di Fe o talassemie) in cui i GR sono normali come numero

Approccio diagnostico

<ul style="list-style-type: none"> • Clinica • Emocromo • Indici eritrocitari • Reticolociti 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo del Fe • Indici di emolisi • Eritropoietina • Morfologia delle emazie
--	--

Segni e sintomi di anemia

- Cardiovascolari e respiratori:
 - Dispnea da sforzo, tachicardia, palpitazioni, angina, claudicatio
- Neurologici:
 - Cefalea, perdita di concentrazione, fatica, sensibilità al freddo
- Cute:
 - Pallore, unghie a vetrino di orologio
- Gastrointestinali:
 - Anoressia, nausea, costipazione, diarrea
- Genitourinari:
 - Irregolarità mestruali, amenorrea, menorragia, alterazione della sessualità

ANEMIE

- **Alterata produzione eritrocitaria**
 - Occupazione midollare
 - Cellule staminali
 - Sintesi DNA
 - Sintesi Hb
- **Alterata distruzione eritrocitaria**
 - Emolisi
 - Perdite ematiche

Conta reticolocitaria

- Valori normali: 0.8-2%

Aumento:

- Emolisi
- Emorragie

Diminuzione:

- Occupazione spazio midollare
- Difetti cellula staminale
- Deficit sintesi Hb
- Deficit sintesi DNA

PARAMETRI BIOMETRICI ERITROCITARI

- MCV = Mean Corpuscular Volume: 82 - 92 fl
- MCH = Mean Corpuscular Hemoglobin: 28 - 31 pg

- MCHC = Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: 31 - 34 g/dl

Classificazione morfologica delle anemie

- **anemia ipocromica microcitica: GR pochi e piccoli**

MCV < 80 fl, MCH < 27pg, g.r. ipocolorati

anemia sideropenica, sideroblastica (accumulo di ferro nei mitocondri degli eritroblasti) e *talassemie*

- **anemia normocromica normocitica: GR normali e in quantità normale**

MCV da 80 a 94 fl, MCH 29,5 +/- 2,5 pg sferocitosi ereditaria, emoglobinuria parossistica notturna, anemia aplastica, da mielosostituzione o mal.croniche

- **anemia macrocitica: GR grandi**

MCV maggiore di 94 fl, MCH maggiore di 32 pg da deficit di vit B12 e ac folico, da epatopatie croniche e ipotiroidismo

Altri parametri

Metabolismo del Ferro:

- Sideremia
- Ferritina
- Transferrina

Cofattori Vitaminici:

- Acido Folico
- Vitamina B12

Indici di emolisi:

- Bilirubina
- LDH
- Aptoglobina

Occupazione dello spazio midollare

- Metastasi midollari estese
- Localizzazioni linfomatose e mielomatose cronica

anemie da alterata produzione eritrocitaria – cellule staminali

Alterata proliferazione e differenziazione delle cellule staminali

- Malattie croniche
- Insufficienza renale cronica
- Sindromi mielodisplastiche
- Aplasie midollari

Aplasia Midollare

Patogenesi: 1) difetto genetico della cellulastaminale; 2) meccanismo autoimmune

-ipoplasia midollare globale + pancitopenia periferica

-Due picchi di incidenza

Eziologia: 1) costituzionali; 2) idiopatiche; 3) Farmaci, Radiazioni, Virus

Clinica: pancitopenia (riduzione del numero di tutte le cellule presenti nel sangue)

- anemia
- neutropenia
- piastrinopenia

Terapia: Immunosoppressori + Trapianto allogenico di cellule staminali

Alterata sintesi del DNA

- Carenza di Acido folico
- Carenza di vitamina B12

Alterazioni ematologiche

Sono il risultato di una maturazione del nucleo che è dilazionata rispetto al citoplasma

- **Midollo:** presenza di megaloblasti.
- **Eritropoiesi inefficace:** morte prematura midollare o distruzione periferica (elevati livelli di LDH)
- **Sangue periferico:** presenza di ovalociti, Neutrofili ipersegmentati e di dimensioni aumentate

Anemia perniciosa

- Deficit di assorbimento Vit. B12
- Atrofia gastrica

Patogenesi: Carenza di fattore intrinseco: Ac anti-FI o anti-parete gastrica

Clinica: anemia; dispepsia; glossite di Hunter; turbe neurologiche

Diagnosi: dosaggio Vit.B12 + gastroscopia

Terapia: sostitutiva

Alterata sintesi dell'Hb

- Carenza marziale
- Talassemie
- Porfirie
- Alterazioni strutturali dell'Hb

Anemia da carenza marziale

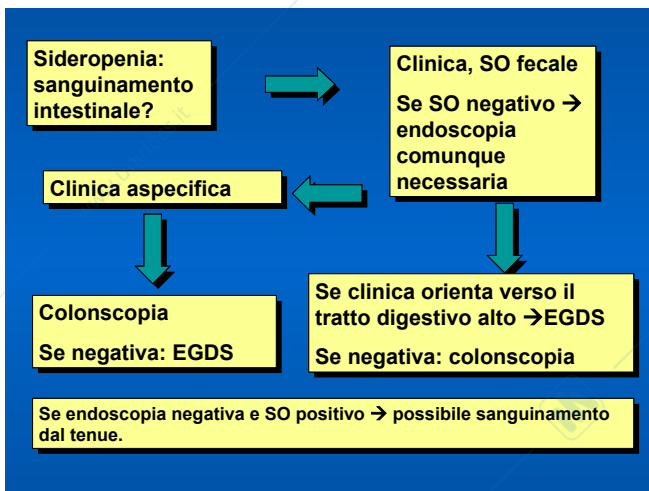
Eziologia: 1) Perdite; 2) Alimentazione; 3) Scarso assorbimento

Clinica: anemia; cheilite angolare; fragilità di unghie e capelli

Diagnosi: sideremia, ferritina, transferrina (TIBC)

Terapia: sostitutiva

Qual è la causa?



Anemie sideropeniche: terapia (ma prima la diagnosi!!)

Sali di ferro per os
 Per almeno 6 mesi (ferritina > 50 ng/dL nella donna e 100 ng/dL nell'uomo)

Effetti gastrointestinali frequenti (ridurre dosi, somministraz. durante i pasti, sciroppi)

Per via ev: in caso di malassorbimento o intolleranza alla terapia orale in ambiente ospedaliero (reazioni anafilattiche)

Talassemie

Gruppo di disordini ereditari

Abolizione o riduzione della sintesi di una o più catene globiniche

Classificazione:

- α-talassemie
- β-talassemie
- β-δ-talassemie

La beta-talassemia rappresenta la più comune malattia monogenica diffusa al mondo

Talassemia Alfa

- A2 e A1 = normale
- A2-talassemia = portatore silente
- A1 – talassemia = anemia non significativa
- Hb – manca H = anemia da lieve a severa
- Idrope fetale = morte fetale o in época neonatale

Talassemia major

- Insorgenza: (4-6 mesi di età)
- Sintomi clinici alla presentazione: Pallore

- ☒ Febbricola
- ☒ Irritabilità
- ☒ Turbe dell'alvo
- ☒ Episodi infettivi ricorrenti
- ☒ Epatosplenomegalia

Quadro Ematologico

- ☒ Hb 4-6 g/dl
- ☒ Globuli rossi 2000000 mmc
- ☒ Anisopoichilocitosi
- ☒ Resistenza globulari aumentate
- ☒ Iperplasia eritroblastica midollare
- ☒ Hb F 70-90%
- ☒ Hb A > 3.5%

Trattamento: terapia di supporto

- ☒ Terapia trasfusionale
- Terapia ferrochelante
- Induttori dell'Hb F (HU)

Trattamento: terapia curativa

Trapianto di cellule staminali

Anemie da alterata distruzione eritrocitaria – anemie emolitiche

Anemie emolitiche

- Difetti intraglobulari
 - di membrana: es. sferocitosi
 - Carenze enzimatiche: es. G6PDH
 - EPN
- Difetti extraglobulari
 - Meccanismo immune
 - Fattori chimici o fisici
 - Fattori meccanici

Sintomi clinici e segni di laboratorio

- Clinici
 - secondari all'anemia
 - secondari allo stato emolitico (ittero)
 - splenomegalia
- Laboratorio
 - Ridotta sopravvivenza eritrocitaria (Cr51)
 - Tests di Coombs diretti positivo per Ig e per C3 (forme gravi)
 - + reticolociti, bilirubina indiretta, LDH
- aptoglobina
 - + escrezione bilinogeni urinari e fecali
 - Sferociti, poichilociti, lieve macrocitosi, policromasia

- Talora eritroblasti in circolo
- Iperplasia eritroide nel midollo osseo

Anemie emolitiche immuni

Alloanticorpi:

- immunizzazione da antigeni di individui diversi della stessa specie
- MEN, reazioni emolitiche trasfusionali

Autoanticorpi:

- Reagiscono con antigeni che sono costituenti normali dell'individuo che ha prodotto gli anticorpi
- Anemie emolitiche autoimmuni, anemie emolitiche da farmaci

Anemie emolitiche da autoanticorpi

- Da autoanticorpi caldi
- Da autoanticorpi freddi
- Miste, da autoanticorpi caldi e freddi
- Da farmaci
 - Le penicillina
 - Cefalosporina
 - Tetraciclina
 - Chinidina
 - Cefalosporina
 - Sulfamidici
 - levodopa
- Idiopatiche
- Secondarie

LE MALATTIE ONCO-EMATOLOGICHE

Malattie onco-ematologiche:
classificazione

- **Leucemie Acute**
 - Mieloblastica
 - Linfoblastica
- **Malattie Mieloproliferative**
 - Leucemia Mieloide Cronica
 - Policitemia Vera
 - Trombocitemia Essenziale
 - Mielofibrosi
- **Malattie Linfoproliferative:**
 - Leucemia Linfatica Cronica
 - Linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin
 - Mieloma Multiplo
- **Mielodisplasie**

LEUCEMIE ACUTE

- Malattie neoplastiche acquisite
- Coinvolgimento della cellula staminale emopoietica o dei suoi progenitori immaturi
- FORMA:
 - Linfoide
 - Mieloide
- Proliferazione clonale di elementi cellulari immaturi nel midollo osseo o, più raramente, in sedi extramidollari

- Alterata differenziazione e proliferazione degli stessi e delle linee cellulari derivanti
- Andamento acuto

Patogenesi e Fisopatologia

- Alterazioni cromosomiche: t (8;21); t (15;17)
- Forme primitive e secondarie
- Vantaggio proliferativo

- 3,5 casi / 100.000 abitanti / anno (Sassari:circa 10/anno)

Leucemia Acuta Mieloide (FAB M2)

Nelle leucemie acute mieloblastiche, la traslocazione t(8;21) induce il riarrangiamento AML1-ETO e la formazione di una proteina ibrida.

Emocromo all'esordio

- WBC: solitamente aumentate; a volte normali o ridotti
- Hb: solitamente ridotta
- Plt: solitamente ridotte

Sintomatologia

- Infiltrazione midollare = pancitopenia
- Tempesta citochimica = sintomi sistemici
- Infiltrazione d'organo

Classificazione

- Criteri morfologici
- " citochimici
- " immunofenotipici
- " citogenetici

CLASSIFICAZIONE FAB

DIAGNOSI DI LEUCEMIA ACUTA SE:

SE

1. BLASTI > 30% CELLULE NUCLEATE;
2. PRESENZA DI CARATTERISTICHE DI L.A. PROMIELOCITICA
3. ERITROBLASTI > 50% CELLULE NUCLEATE TOTALI E ALMENO 30% CELLULE NON ERITROIDI DI TIPO BLASTICO

LEUCEMIE ACUTE **MIELOIDI**

- M0 Leucemia Acuta Indifferenziata
- M1 Leucemia Mieloblastica Acuta Senza Maturazione
- M2 Leucemia Mieloblastica Acuta Con Maturazione Parziale
- M3 Leucemia Promielocitica Acuta
- M4 Leucemia Mielomonocitica Acuta
- M5 Leucemia Monocitica Acuta
- M6 Eritroleucemia
- M7 Leucemia Acuta Megacarioblastica

LEUCEMIE ACUTE **LINFODI**

- L1: blasti piccoli, omogenei
- L2: blasti grandi polimorfi, irregolari
- L3: burkitt-like

Terapia

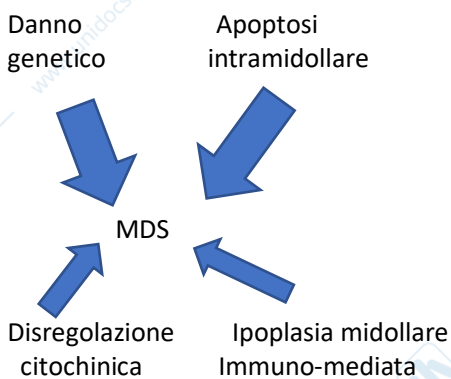
- Chemioterapia
- Trapianto di cellule staminali
- Terapie con bersaglio specifico

Come decidere?

- Età
- Comorbidità
- Fattori prognostici
- Aspetti sociali, familiari...

Sindromi Mielodisplastiche

- Estesa varietà di disordini clonali acquisiti della cellula staminale o dei suoi precursori più immaturi
- Dis-emopoiesi midollare = displasia
- Citopenia periferica
- Forme primitive e secondarie



Classificazione WHO

- Anemia refrattaria
- Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello
- Citopenia refrattaria con displasia multilineare
- Sindrome del 5q-
- Anemia refrattaria con eccesso di blasti (tipo 1 e 2)

Quadro clinico

- Pancitopenia
- Autoimmunità
- Evoluzione

Terapia

- Supporto
- Polichemioterapia
- Agenti immunomodulanti
- Trapianto di cellule staminali

MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

Sindromi Linfoproliferative

- Malattie neoplastiche acquisite
- Andamento solitamente cronico o sub-acuto
- Espansione di un clone linfocitario relativamente differenziato

• *Classificazione:*

- Leucemia Linfatica Cronica
- Linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin
- Mieloma Multiplo

Leucemia Linfatica Cronica

- Espansione di piccoli linfociti apparentemente maturi
- Accumulo nel sangue periferico, midollo osseo, organi linfatici e, più raramente, extralinfatici
- Forma di leucemia di più frequente osservazione nei paesi occidentali (10-15 casi/ 100.000 abitanti /anno)

Quadro clinico

- Diagnosi spesso casuale
- Stadiazione:
 - 0: linfocitosi
 - I: + linfadenomegalie
 - II: + epatomegalia e/o splenomegalia
 - III: + anemia
 - IV: + piastrinopenia

• Evoluzione

• Due patologie?

Terapia

- Watch and wait
- Fludarabina
- Trapianto di cellule staminali

Linfomi

- Gruppo eterogeneo di neoplasie maligne di derivazione linfocitaria
- Elettivo coinvolgimento linfonodale
- "Neoplasie solide" del sistema immunitario

Eziopatogenesi

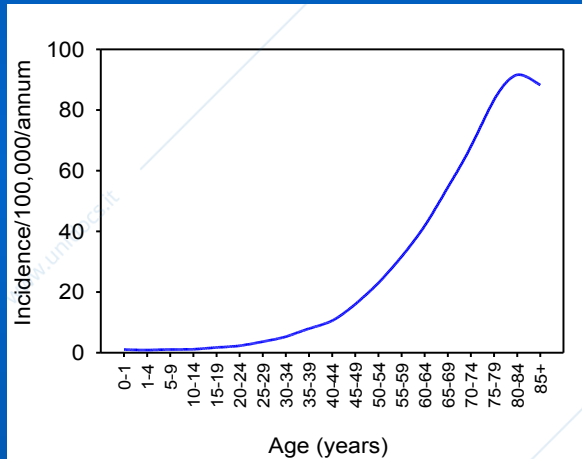
- ☒ Alterazioni genetiche
- ☒ Infezioni ... stimolazione antigenica
- ☒ Immunodepressione

Epidemiologia

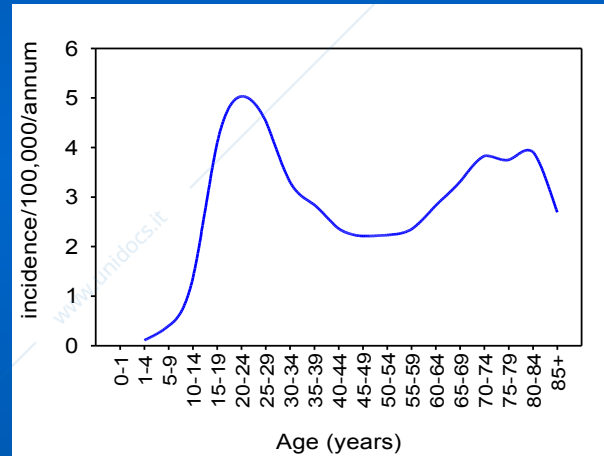
- ☒ V neoplasia per frequenza
- ☒ Maschi > Femmine
- ☒ incidenza
 - ☒ NHL crescente
 - ☒ Hodgkin stabile

Età di esordio

LNH



LH



Clinica

- ☐ Grande variabilità
 - ☐ severità
 - ☐ ritmo
- ☐ Manifestazioni sistemiche
 - ☐ febbre, sudorazione notturna, calo ponderale, anoressia, prurito
- ☐ Manifestazioni locali
 - ☐ linfadenomegalia, splenomegalia
 - ☐ qualsiasi tessuto è potenzialmente infiltrabile

Linfoma Follicolare

- ☐ Tipo più frequente di linfoma indolente
- ☐ Solitamente diffuso all'esordio
- ☐ Spesso asintomatico
- ☐ Quasi sempre incurabile
- ☐ Associato con il riarrangiamento del gene BCL-2 [t(14;18)]

Linfoma diffuso a grandi cellule B

- ☐ Tipo più frequente di linfoma aggressivo
- ☐ Solitamente sintomatico
- ☐ Interessamento extranodale comune
- ☐ Richiede trattamento
- ☐ Curabile nel ~ 40% dei casi

Linfoma di Hodgkin

- Cellule di Reed-Sternberg
- La maggior parte delle cellule nei linfonodi colpiti è di natura reattiva e non neoplastica
- Solitamente ottima prognosi

Terapia

- Polichemioterapia
- Immunoterapia
- Radioterapia
- Trapianto di cellule staminali

GAMMOPATIE MONOCLONALI

Le gammopatie monoclonali rappresentano un gruppo di patologie caratterizzate dalla proliferazione di uno o più cloni plasmacellulari (linfociti B differenziati), ognuno dei quali produce una quantità variabile di immunoglobuline omogenee dal punto di vista strutturale e immunologico che costituisce la componente monoclonale (CM) o paraproteina.

La CM circolante può essere costituita da:

- a) un'immunoglobulina completa
- b) solo catene leggere (catene leggere libere, fLC)
- c) solo catene pesanti (più raramente)

- 1) MGUS
- 2) Mieloma multiplo
- 3) altre condizioni: neoplasie, malattie autoimmuni, epatopatie ecc.

Gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS)

- pazienti anziani, asintomatici
- creatinina e Hb non modificate
- CM <30 g/L
- BJP assente (o <50 mg/die)
- non lesioni ossee (calcemia fisiologica)
- Igs non monoclonali preservate
- circa l'1% per anno tende a progredire verso il MM o forme maligne associate

Mieloma Multiplo

- Malattia neoplastica acquisita
- Elettiva localizzazione midollare
- Proliferazione di un singolo clone plasmacellulare
- >90% dei casi: componente M documentabile
- 2-4 casi / 100.000 abitanti / anno

Patogenesi

- Alterazioni cromosomiche
- Microambiente midollare
- Osteoclasti
- Citochine

Quadro clinico

- Insufficienza midollare
- Lesioni ossee osteolitiche: dolore, fratture ecc.
 - Iperviscosità
- Infezioni: leucopenia + ipogammaglobulinemia
- Manifestazioni neurologiche
- Insufficienza renale
- Amiloidosi

Reperti di Laboratorio

- Pancitopenia
 - Proteinuria di Bence-Jones
- Componente M:
 - IgG (60%)
 - Ipogammaglobulinemia
 - IgA (20%)
 - micromolecolare (10%)
 - IgD (1%) • VES, PCR, Beta 2-MG
- Immuno-fissazione

Terapia

- Watch and wait
- Polichemioterapia
- Trapianto di cellule staminali

MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE

Sindromi Mieloproliferative

- Malattie neoplastiche acquisite
- Coinvolgimento della cellula staminale emopoietica o dei suoi progenitori immaturi
- Proliferazione clonale di uno o più progenitori emopoietici nel midollo osseo o in sedi extramidollari
- Andamento cronico o sub-acuto
- **Classificazione:**
 - Leucemia Mieloide Cronica
 - Trombocitemia essenziale
 - Policitemia Vera
 - Metaplasia Mieloide con Mielofibrosi

-Neoplasie Mieloidi Croniche

SOTTOTIPI SPECIFICI

- **Serie bianca**
 - Leucemia mieloide cronica
- **Serie rossa**
 - Policitemia vera
- **Serie piastrinica**
 - Trombocitemia essenziale
- **Fibrosi**
 - Metaplasia mieloide con mielofibrosi

Leucemia Mieloide Cronica

- 90% dei casi: traslocazione cromosomica t(9;22)
- Cromosoma Filadelfia, con scambio tra i geni BCR e ABL
- Sul cromosoma 22 formazione di gene ibrido BCR/ABL, che codifica per proteina di fusione BCR/ABL con spiccata attività tirosino-chinasica

Patogenesi

- La tirosino-chinasi BCR/ABL fosforila diversi substrati, riproducendo gli effetti di una stimolazione continua con fattori di crescita
- Vantaggio proliferativo della cellula staminale mutata e della sua progenie e instabilità genetica che predispone a ulteriori mutazioni
- L' acquisizione di ulteriori mutazioni porta all' evoluzione a leucemia acuta

Diagnosi

- Sospettata per leucocitosi neutrofila (soprattutto se $GB > 20.000/\mu l$) e presenza di cellule immature circolanti \pm piastrinosi.
- Conferma mediante esame citogenetico su sangue midollare e/o ricerca del gene ibrido BCR/ABL su cellule midollari o sangue periferico tramite RT-PCR.

Terapia

- Idrossiurea
- Interferone
- Allotrapianto
- STI-571

Policitemia Vera

-Incremento della massa eritrocitaria

Patogenesi: JAK-2

Clinica: sintomi da iperviscosità ematica, processi trombotici e/o emorragici, prurito, colorito cutaneo caratteristico, ipertensione

Laboratorio: incremento massa eritrocitaria, leucocitosi, piastrinosi, B12

Diagnosi: incremento massa eritrocitaria, saturazione O₂, splenomegalia

Terapia: Salasso, Idrossiurea

Eritrocitosi Secondaria

- Diminuita ossigenazione tissutale:
 - altitudine
 - malattie polmonari croniche
 - Cardiopatie
- Aumentata produzione EPO:
 - Neoplasie
 - Cisti renali

Trombocitemia Essenziale

-Trombocitosi e iperplasia megacariocitaria del midollo

Patogenesi: JAK-2

Clinica: trombosi e emorragie; splenomegalia

Laboratorio: leucocitosi, B12

Diagnosi: di esclusione

Terapia:

- Idrossiurea
- Interfeone
- Antiaggreganti

Trombocitosi Secondaria

- Emorragie, emolisi, carenza marziale
- Infiammazioni
- Neoplasie
- Parto
- DD: Trombocitemia essenziale

Metaplasia mieloide con mielofibrosi

-Fibrosi midollare

-Metaplasia mieloide

-Precursori circolanti

Patogenesi: JAK-2

Clinica: pancitopenia, splenomegalia

Laboratorio: pancitopenia

Diagnosi: fibrosi midollare + esclusione
Terapia: ?

IL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

Sostituzione di un midollo osseo malato o non funzionante, con cellule staminali sane in grado di:

- rigenerare tutte le cellule del sangue
- ricostituire le normali funzioni ematologiche e immunologiche

Il trapianto può essere:

- **Autologo:** il donatore è il paziente stesso.
 1. Prelievo di midollo o di cellule staminali periferiche
 2. Trattamento chemioterapico o radioterapico
 3. Autotrapianto di midollo o di cellule staminali periferiche
- **Allogeneico:** da donatore geneticamente compatibile ma donatore diverso dal paziente. In questo caso si procede al prelievo di cellule staminali dal donatore e successiva introduzione per via endovenosa in un malato adeguatamente condizionato per riceverle

Sorgenti di cellule staminali:

- Sangue periferico
- Midollo osseo
- Cordone ombelicale

Come avviene il prelievo dal donatore

- Le cellule staminali da donatore non consanguineo vengono prelevate dal midollo osseo mediante ripetute punture delle creste iliache (ossa del bacino). Trattandosi di punture ossee, è necessario che il prelievo venga eseguito in anestesia, risultando altrimenti doloroso.
- Il prelievo dura, di norma, 30-45 minuti e non comporta danno o menomazioni al donatore, come dimostra l'esperienza di oltre 150 mila prelievi di sangue midollare effettuati nel mondo.

Aferesi di cellule staminali da sangue periferico

- mobilitazione: G-CSF +/- chemioterapia
- enumerazione cellule CD34+ su SVP
- catetere venoso centrale
- staminoafèresi
- criopreservazione

Progetto "Bone Marrow Donors Worldwide"

È un progetto per la raccolta dei dati genetici pertinenti i potenziali donatori di midollo osseo e le unità di sangue cordonale criopreservate. Partecipano 54 registri, situati in 39 nazioni e 31 banche di sangue da cordone ombelicale.

La probabilità di reperire un donatore compatibile è del **60-70%**.

Tempo medio di ricerca 3-4 mesi

CENNI DI TERAPIA TRASFUSIONALE

Quando si trasfonde?

- **Emazie**
 - Chemio terapia
 - Trapianto
 - Anemia aplastica
 - Mielodisplasie
 - Insufficienza midollare
- **Piastrine**
 - Chemioterapia
 - Trapianto

- Anemia aplastica
- Mielodisplasie
- Insufficienza midollare
- CID
- Trombocitopenie
- **Plasma**
 - CID
 - HUS-TTP
 - Sovradosaggio di Anticoagulanti orali, agenti trombolitici

Sistema gruppo ematico

L'insieme di antigeni dei GR controllati da geni allelici.

La loro importanza medica è relativa a:

- Reazioni trasfusionali
- Trapianto midollo
- MEN
- Altre anemie emolitiche

Prova di compatibilità ABO

Si esegue valutando:

- Siero del paziente contro le emazie del donatore

Il test di Coombs indiretto si effettua per la ricerca di anticorpi irregolari

Complicanze trasfusionali

- **Immunologiche**
 - Immediate: reazioni emolitiche, reazioni febbrili non emolitiche, allergiche
 - Tardive: reazioni emolitiche, piastrinopenia, alloimmunizzazione
- **non immunologiche**
 - immediate: shock settico, insufficienza cardiaca
 - tardive: emosiderosi, infezioni

Reazioni emolitiche immediate

- misure da adottare:
 - condotta clinica
 - sospendere immediatamente la trasfusione
 - escludere errore di assegnazione della sacca
 - idratare per mantenere pressione arteriosa e forzare la diuresi
 - condotta di laboratorio
 - emocromo, Hgb
 - elettroliti, LDH, bilirubina, aptoglobina, coagulazione
 - esame urine, emoglobinuria
 - tests di coombs diretto ed indiretto
 - emocolture della sacca trasfusa

complicanze infettive

- virali
- batteriche
- prassiti