

Università degli Studi di Bari
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea in Infermieristica
Sede di Lecce
A.A. 2010/2011

MALATTIE DEL SANGUE
Prof.ssa Giorgina Specchia

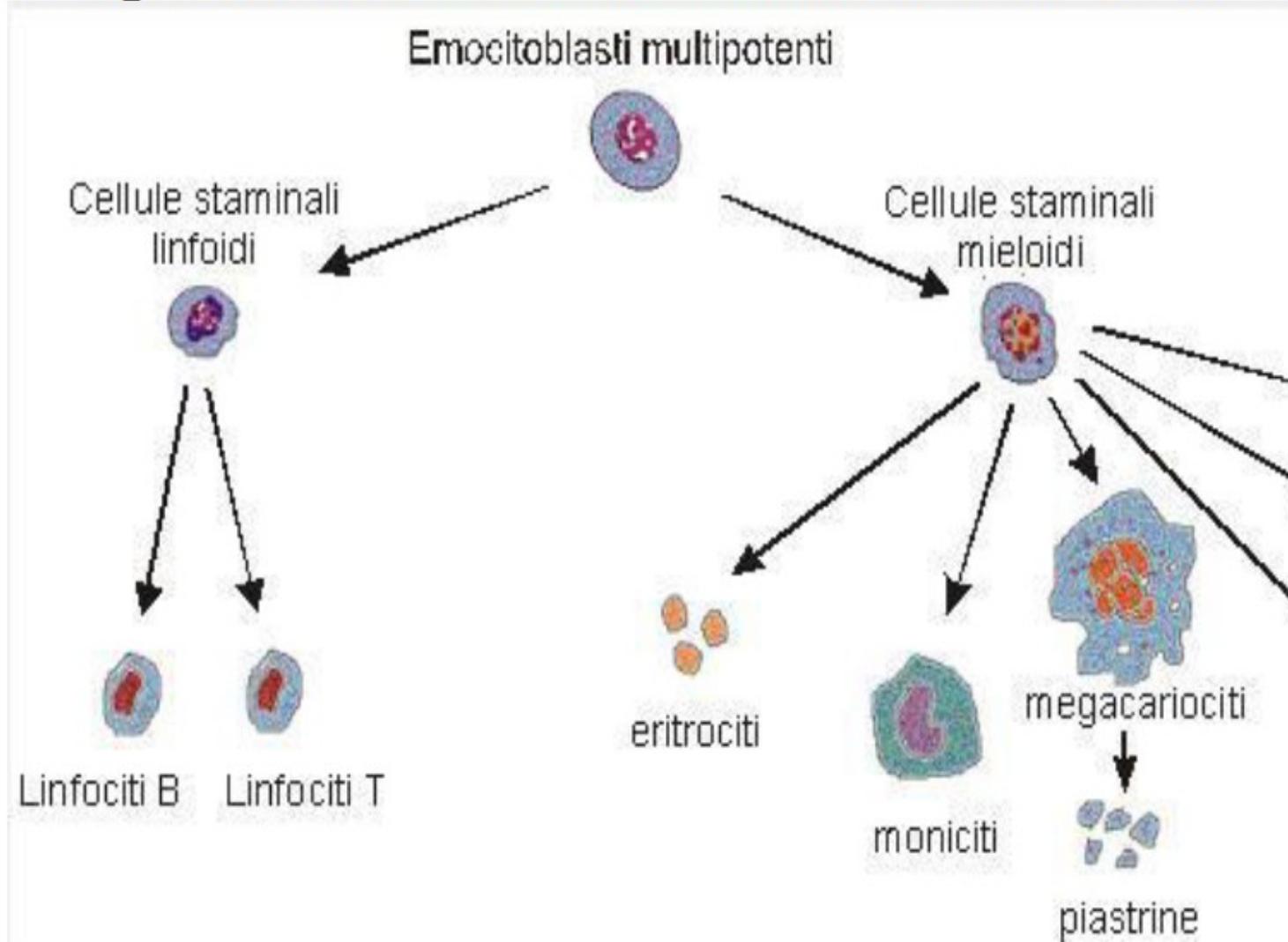
Nota bene:

Di ogni patologia si dovrà sapere per lo studio:

- definizione,
- cause
- un accenno di patogenesi,
- la sintomatologia clinica,
- le indagini che si effettuano per stabilirne la diagnosi
- eventualmente un cenno di terapia e non altro

EMOPOIESI

Il sangue deriva da una cellula staminale chiamata **emocitoblasto**



La costituzione cellulare normale del sangue

Eritrociti: da 4 a 5,1 milioni per ogni

Globuli Bianchi: da 4.000 a 10.000
ogni microlitro

di cui:

Granulociti neutrofili	5
Granulociti eosinofili	
Granulociti basofili	0
Linfociti	25
Monociti	

La costituzione proteica

Albumina	5
Alfa-globuline	
Beta-globuline	
Gamma-globuline	1

Il sangue è costituito da una componente cellulare e una acquosa. La componente cellulare è costituita da piastrine, RBC e globuli bianchi (linfociti, monociti, neutrofili, basofili e eosinofili).

Quando si effettua un prelievo di sangue periferico, la provetta contiene EDTA, un anticoagulante, perché dev'essere effettuata la conta numerica e la qualità delle cellule. Posto un campione di sangue in una provetta, all'incirca dopo un'ora, si potranno apprezzare nel fondo i RBC, nella parte superiore c'è il plasma e nell'intermezzo piastrine e leucociti. Questo tipo di sedimentazione dipende dalla caratteristica delle cellule, dalle dimensioni e dalla struttura cellulare. Sul fondo di una provetta avremo quindi i RBC e tra essi il plasma, i leucociti e le piatrine.

Il referto dell'esame *emocromocitometrico* evidenzia i *parametri* di tipo *quantitativo* (il numero dei RBC, bianchi, piastrine e il valore dell'emoglobina) e informazioni di tipo

qualitativo che sono importanti per dare un giudizio alla formula leucocitaria e soprattutto agli indici eritrocitari.

Quindi, quali informazioni si ottengono da un esame emocromocitometrico?

Le informazioni sono di tipo quantitativo, cioè in numeri espressi in grammi/millimetro³ a seconda dell'indice che noi andiamo a valutare e delle informazioni di tipo qualitativo, ossia ci dà la formula leucocitaria oppure gli indici eritrocitari.

E' fondamentale che noi conosciamo come funziona il **tessuto emopoietico che poi è il tessuto che produce tutte le cellule o la componente cellulare che noi troviamo nel sangue periferico.**

Quindi da un lato abbiamo il sangue periferico con tutti questi componenti precedentemente citati e dall'altro lato abbiamo il midollo osseo, il tessuto emopoietico che produce tutte le componenti cellulari.

Dove troviamo il tessuto emopoietico nel soggetto pediatrico e adulto?

Il midollo osseo si trova in tutte le ossa, prevalentemente nelle ossa piatte, in particolare nell'osso spugnoso.

Da dove preleviamo il midollo osseo per effettuare le indagini?

Nel bambino dalla tibia e nell'adulto dallo sterno ma molto più frequentemente lo preleviamo dalla cresta iliaca.

Una differenza diagnostica: dallo sterno è possibile prelevare le cellule e strisciarle sul vetrino, mentre dalla cresta iliaca è possibile effettuare anche una biopsia osteomidollare.

Perché dallo sterno non possiamo fare la biopsia osteomidollare che si deve eseguire solo dalla cresta iliaca?

Per via dei rapporti vascolari e sottostanti che ci sono vicino lo sterno (rischi di pneumotorace).

Si può eseguire solo l'agoaspirato midollare. Il campione è prelevato dallo sterno con un semplice ago molto sottile e che consente di prelevare il sangue midollare che viene poi strisciato sul vetrino; mentre la **biopsia osteomidollare** mi consente di prendere un frammento di tessuto osseo che mi dà le informazioni sulla topografia cellulare, sui rapporti delle cellule con le trabecole ossee e sulla cellularità midollare.

Da che cosa è costituito il tessuto emopoietico?

E' costituito da una **componente** cellulare e da una **stromale** o di sostegno. Quella **cellulare** comprende: tutti i progenitori emopoietici e da tutte le cellule che ne derivano dalle diverse linee cellulari. Mentre lo **stroma** è costituito da: vasi, dagli adipociti, dai fibroblasti, dai macrofagi, dai mastociti e dalla matrice cellulare.

Tutta la componente cellulare è costituita dalle **cellule staminali** e dai progenitori che danno origine ai linfociti, ai granulociti, ai monociti, agli eritrociti e alle piastrine.

All'inizio abbiamo detto che la componente cellulare è costituita da leucociti, RBC e piastrine.

Sappiamo che i leucociti a loro volta sono costituiti da diverse sottopopolazioni cellulari che si trovano nel sangue periferico e cioè dai neutrofili, eosinofili, basofili, linfociti e monociti.

Qual è la popolazione più rappresentata nel sangue periferico?

I neutrofili nel 70-80% mentre i linfociti il 20-30%, i monociti 10%, granulociti eosinofili 2-4%, i basofili 1%. Piastrine 150mila a 400mila. Eritrociti 4milioni a 5.5milioni, a seconda dell'età del soggetto e delle diverse condizioni fisiologiche.

Quante sono le linee cellulari che abbiamo nel tessuto emopoietico?

- La **linea eritroide** che darà origine ai RBC.
- La **linea megacariocitaria** che darà origine alle piastrine.
- La **linea mieloide** che darà origine ai granulociti.
- La **linea monocitaria** che darà origine ai monociti.
- La **linea linfoide** matura da un lato nel midollo osseo originando i B linfociti, mentre i T linfociti maturano nel timo.

Un ruolo fondamentale lo occupano le **cellule staminali**, cellule *multipotenti* che **sono capaci di auto mantenere** attivo il tessuto emopoietico che è tra i tessuti che si rinnovano continuamente. Hanno dimensioni di medi linfociti. **Le CS possono differenziarsi in tutte le linee cellulari**, sono cellule indispensabili per mantenere attivo il tessuto emopoietico: oltre che nel midollo osseo si trovano nel sangue periferico in piccolissima quantità e, in modo particolare, nel cordone ombelicale. Tanto è vero che **le CS**, presenti nel cordone, **sono utilizzate per il trapianto perché sono i grado di ricostituire l'emopoiesi nell'ospite sottoposto a chemio/radio terapia MIELOABLATIVA**. Ossia, sono quelle cellule che oggi vengono sostituite col trapianto.

Abbiamo detto che il tessuto emopoietico si rinnova continuamente e soprattutto si rinnova grazie a queste cellule staminali contenute in esso che maturano passando nel sangue periferico. Tutti questi meccanismi complessi sono regolati dai **fattori di crescita**.

Da che cosa è regolata l'attività emopoietica in un soggetto normale?

Dai fattori di crescita. Cioè, le cellule staminali possono proliferare, differenziare grazie alla presenza dei fattori di crescita, i cosiddetti **CSF (Colony Stimulating Factor)**.

Per facilitarveli un po' bisogna ricordare due cose:

Esistono fattori di crescita che agiscono sulla cellula staminale, quindi fattori di crescita che consentono alla cellula di maturare e differenziarsi. Queste citochine sono:

IL-3 e il ((STEM CELLS FACTOR)) CSF (fattore della cellula staminale)

G-CSF che agisce sulle cellule mieloidi ossia quel fattore che agisce su quelle cellule che daranno origine ai granulociti neutrofili;

trombopoietina TPO agisce sui megacariociti che daranno origine alle piastrine.

eritropoietina EPO aiuta e promuove la differenziazione delle cellule eritroidi.

IL-2 per i linfociti T.

IL-6 per i linfociti B.

Almeno 5/6 citochine le dobbiamo ricordare perché poi le ritroverete in terapia x alcune patologie, sia ematologiche sia oncologiche.

Es. l'EPO che è prodotta dal rene e che stimola i progenitori eritroidi, è utilizzata comunemente per i pazienti con insufficienza renale in quanto non potendo essere più prodotta dal rene in questi soggetti la si somministra sottocute correggendo così la loro anemia senza dover ricorrere alle trasfusioni, cui ricorrevano una diecina di anni fa.

La scoperta e l'identificazione di questi fattori di crescita ha portato da un lato alla conoscenza del funzionamento del tessuto emopoietico, dall'altro lato c'è l'utilizzo di questi fattori quando un soggetto ha una ricaduta clinica.

Ancora somministrando il G-CSF in pazienti sottoposti a chemioterapia che incappano nella leucopenia, si può ridurre la leucopenia provocata dall'antiblastico. Cioè *questi fattori di crescita non fanno altro che promuovere la differenziazione, la proliferazione di cellule specifiche del tessuto emopoietico.*

In condizioni normali le cellule dal midollo impiegano alcuni giorni per passare al sangue periferico mature e a seconda del tipo cellulare vivono da qualche ora a qualche gg. La somministrazione di questi fattori di crescita non fa altro che amplificare la quantità delle cellule prodotte, ovvero a permette alle cellule di proliferare in un tempo minore, diminuisce il periodo, se un WBC ha una vita media che viene dimezzata per la terapia antiblastica con i fattori di crescita si stimola l'emopoiesi x quella determinata linea cellulare.

Qual è la rilevanza della identificazione di questi fattori di crescita?

Da un lato per comprendere la fisiologia del tessuto emopoietico e dall'altro la ricaduta clinica per averli disponibili commercialmente, e somministrarli sotto diretta prescrizione e controllo medico! (L'EPO a volte non viene utilizzata ad uso medico ma come agente dopante!!!)

Tutta questa attività regolare del midollo osseo consente di avere una quota di **globuli bianchi** che oscilla da **4000/9-10.000 per mm³**, ma non solo il numero assoluto di globuli bianchi, ma anche la percentuale e il numero assoluto della sottopopolazione.

Quando la cellula comincia a proliferare e differenziare, acquisisce delle specificità funzionali e antigeniche. La cellula staminale si divide in 2 cellule figlie sino alla completa differenziazione di una cellula matura che noi conosciamo, esempio un granulocita

neutrofili. Ma perché questa cellula matura proliferi e differenzi, acquista delle capacità funzionali e un patrimonio antigenico. Ogni cellula possiede degli antigeni di membrana, i linfociti B, I Linfociti T, i granulociti e così via; vi dovete ricordare almeno 2 **antigeni specifici delle cellule** e cioè **le cellule mieloidi possiedono il CD13 (CLUSTER DESIGNATION)**, CD33 che sono antigeni mieloidi per eccellenza.

RIEPILOGO: Le cellule delle diverse linee cellulari le troviamo rappresentate nel sangue periferico. I WBC sono compresi in un range di 4.000-10.000 mm³ e che sono soprattutto rappresentati % e in numero assoluto i neutrofili, poi i linfociti, monociti, eosinofili e basofili. Queste sono le cellule che noi troviamo nel sangue periferico e che vengono prodotte nel midollo osseo attraverso dei meccanismi complessi, di maturazione e differenziazione, nel tessuto emopoietico. Proliferazione e differenziazione avviene grazie ai fattori di crescita, in particolare il fattore di crescita delle cellule mieloidi è il G-CSF. La capacità di svolgere certe funzioni deriva dal fatto che la cellula nel processo di differenziazione acquisisce delle capacità e delle strutture antigeniche: la cellula mieloide possiede CD13 e CD33.

Ma non è solo questo il processo della differenziazione perché a esso si somma l'acquisizione di certe capacità funzionale di certi granulociti **neutrofili**, quale la capacità **chemio tattica** (di migrare verso l'agente estraneo), **fagocitaria** (inglobare e uccidere l'agente estraneo). Tutto questo step di funzioni non sarebbe possibile se il granulocito neutrofilo non possedesse nell'interno del suo citoplasma un patrimonio enzimatico.

Che cosa significa processo di differenziazione cellulare?

Acquisizione di capacità funzionali, ad es. granuli lisosomiali per il neutrofilo, e acquisizione di un patrimonio cellulare, citoplasmatico e di antigeni di membrana che lo rendono capace di migrare, di fagocitare e uccidere l'agente estraneo.

Ad esempio, in una rarissima malattia pediatrica ereditaria, la Granulomatosi Cronica dell'Infanzia, con deficit funzionale dei granulociti neutrofili, il bambino muore in età molto piccola perché i granulociti non hanno acquisito la capacità di uccidere i batteri in una data infezione. Quindi migrano, fagocitano ma non uccidono e così il neonato muore per una sepsi severa.

Quando si ha un'infezione batterica aumentano i neutrofili (appendicite, tonsillite batterica, ascesso dentario, ecc.), sul'emocromo risulteranno i WBC elevati ed in particolare saranno aumentati i neutrofili. Pertanto, le cause di leucocitosi sono le infezioni batteriche perché al midollo arriva l'input di produrre più leucociti, in quanto all'organismo in quel momento necessitano queste specie cellulari.

Quali sono le cause di leucocitosi neutrofila?

I neutrofili aumentano:

- in caso di **infezioni**, soprattutto di quelle **batteriche**,
- in corso di **processi flogistici** non legati a batteri,
- in corso di **necrosi** di tessuti (perché nelle ustioni e nei politraumi le sostanze che si liberano dalla necrosi richiamano granulociti neutrofili), **infarto del miocardio**,
- gravidanza** intorno al 4/5 mese, (aumento fisiologico purché sia normale la formula leucocitaria)

in corso di **terapia corticosteroidea**, (ovvero cause dismetaboliche)

in corso di **neoplasie solide**, (tumori mammella e polmonare, e si chiamano **leucocitosi paraneoplastiche**, cioè si ipotizza che la cellula tumorale produca citochine che stimolano la produzione di granulociti neutrofili).

Neutrofilie secondarie sono dovute a:

intossicazioni acute (da piombo o nicotina),

Proeritroblasto

intossicazioni da stress (dopo un'attività fisica),
da farmaci,
da neoplasia maligna.

Eritroblasto
basofilo

Eritroblasto
policromatofilo

Eritroblasto
ortocromatico

Reticolocito

Eritrocito

Dall'emocromo si ricavano una serie di informazioni non solo relative alle malattie del sangue ma anche di altre condizioni, quali addome acuto, l'IMA. L'emocromo è la fotografia delle cellule che servono per svolgere una serie di funzioni, da quelle di difesa cellulare come i neutrofili a quelle per esempio dei RBC per ossigenare i tessuti, delle piastrine per cicatrizzare e così via. L'attenta valutazione dell'esame emocromocitometrico è molto utile per l'interpretazione di molte condizioni anche fisiologiche.

Neutropenia → diminuzione del numero assoluto dei granulociti neutrofili, possono essere *congenite* e *acquisite* o secondarie.

Quali sono le cause di neutropenia o leucopenia?

Leucopenie acquisite possono dipendere da **infezioni virali**, da *attivazione del complemento*, *immunomediata*, leucopenie **da farmaci** come i chemioterapici, alcuni antibiotici (bactrim), FANS (indometacina), ace - inibitori, antiepilettici e alcuni altri farmaci come la ticlopidina (antiaggregante).

Molti farmaci quindi sono potenzialmente capaci di indurre una neutropenia e ciò si conferma nella lettura del 'bugiardino'. Si deve, pertanto, prestare attenzione facendo domande al paziente e chiedendo ad esso se ha mai fatto l'emocromo, perché se un soggetto parte già da 3500 globuli bianchi e prende farmaci potenzialmente leucotossici questo diventa molto rischioso.

LINEA ERITROIDE

Il progenitore dei RBC si chiama **eritroblasto** e lo troviamo nel midollo osseo. Questo matura e differenzia attraverso uno step importante, che è quello della *capacità di sintetizzare l'emoglobina*, HB che è il patrimonio specifico del globulo rosso.

L'eritropoietina è il fattore di crescita specifico della linea eritroide che provvede alla differenziazione e maturazione del RBC.

Oltre l'eritroblasto bisogna ricordare il precursore prima del globulo rosso che si chiama **reticolocito**. I reticolociti sono i RBC giovani e sono un parametro importante per la classificazione e la definizione di alcune anemie.

Il globulo rosso anucleato una volta raggiunta la sua maturazione, passa in circolo e provvede all'ossigenazione dei diversi tessuti. Possiamo trovare oltre i RBC nel sangue periferico anche i reticolociti. Quindi, i reticolociti si trovano sia nel midollo osseo, sia nel sangue periferico in certe condizioni di anemie particolari, come per esempio sono molto aumentati nelle anemie emolitiche.

I RBC vivono come sappiamo **120gg** ca., la linea eritroide possiede degli antigeni specifici, da ricordare l'antigene **glicofolina**.

L'eritropoietina EPO è una glicoproteina prodotta a livello renale, e si ipotizza che proprio a questo livello ci sia un micro sensore specifico per i livelli dell'ossigeno. Il rene che è un organo molto irrorato appena si abbassa il livello di emoglobina, e quindi di ossigeno, in condizioni normali iperproduce eritropoietina, per stimolare le cellule eritroidi a produrre più RBC per far fronte a quella condizione particolare.

Es.: un soggetto che si trova in seguito ad una emorragia a passare da 12-14gr di Hb a 8gr di Hb: sarà il rene a compensare tale perdita iper producendo EPO, gli eritroblasti vengono stimolati e *aumentano soprattutto i reticolociti perché sono le cellule che rappresentano e che fotografano l'attività eritropoietica*. Quindi aumentano i reticolociti e di conseguenza aumenteranno i RBC.

Se invece io ho un soggetto in cui c'è l'anemia, il rene cerca di produrre eritropoietina, ma non riesce a compensare il midollo osseo questa anemia, da che cosa può dipendere? Dipende da una patologia del midollo osseo che non consente agli eritroblasti, nonostante la produzione da parte del rene di eritropoietina, di maturare e differenziare . come conseguenza il numero dei reticolociti sarà più BASSO.

Che valore hanno i reticolociti? → Sono indice dell'attività eritropoietina.

Come funziona l'EPO?

Grazie al fatto che sulla membrana degli eritroblasti esiste il recettore. (Come sempre in tutte le condizioni, la cellula per poter rispondere al suo fattore di crescita deve avere sulla sua membrana il recettore per il suo fattore di crescita!). Quindi gli eritroblasti avranno il recettore per l'eritropoietina, e i Mieloblasti avranno i recettori per il G-CSF.

Perché questo?

Perché se la cellula non ha il recettore sarà inutile dare il fattore di crescita perché non risponderà alla terapia.

Come funzionano questi fattori di crescita?

Funzionano legandosi ai recettori specifici della membrana delle specifiche cellule, perché questo legame attiva una serie di informazioni, permettendo alla cellula di proliferare e differenziare sotto questo stimolo.

I fattori di crescita agiscono perché le cellule hanno il recettore specifico per esso stesso.

Ci sono alcune malattie che sono legate ad alterazioni del recettore di crescita.

LINEA MEGACARIOCITARIA

I megacariociti sono i **progenitori delle piastrine**, sono cellule molto voluminose, situate nel midollo osseo. A differenza delle altre linee, la piastrina non si forma perché il megacariocita si trasforma in piccola cellula matura, ma perché dal citoplasma del megacariocita si staccano le piastrine. Tale fenomeno è detto di **DEMARCAZIONE**, cioè queste cellule voluminose con tanti nuclei hanno un ampio citoplasma quasi un velo da cui si staccano le piastrine e ciascuna cellula, produce un numero elevato di piastrine, circa 4000, e le piastrine vivono pochi giorni si rinnovano continuamente, e per esempio in caso di necessità, come per emorragie gravi, l'organismo iperproduce piastrine. *Perché se io ho un'emorragia il midollo produce più piastrine per aumentare l'attività coagulativa che serve in quello stato di emergenza.* Una **piastrinosi**, ossia un aumento di piastrine, può essere legata ad una condizione di emergenza a cui il nostro midollo risponde.

Tra midollo e nostro sangue periferico esistono delle informazioni continue in rapporto al fabbisogno: emorragie, infiammazioni batteriche, anemie da traumi e altro, quindi il midollo se lavora bene deve compensare tutti questi tipi di necessità.

Il numero normale di piastrine è compreso tra 150/400 mila unita.

Le piastrine come i RBC sono le uniche cellule prive di nucleo.

Il fattore di crescita specifico per la linea MEGACARIOCITARIA si chiama **TROMBOPOIETINA**. La trombopoietina oggi si trova in commercio ed è utilizzata in caso piastrinopenie severe.

Quali sono i fattori di crescita di cui conosciamo le funzioni in condizioni fisiologiche e di cui oggi abbiamo la possibilità di utilizzare nella pratica clinica?

Eritropoietina, trombopoietina e il G-CSF.

Come facciamo a valutare la funzionalità del midollo?

Emocromo buono, midollo che lavora bene, in caso contrario l'ematologo effettua un ago aspirato midollare o una biopsia osteomidollare.

Abbiamo detto che l'ago aspirato si effettua dallo sterno nell'adulto e dalla tibia nel bambino, mentre la biopsia osteomidollare si effettua soltanto dal bacini, dalla spina iliaca. Quando si effettua un ago aspirato si striscia sul vetrino il materiale, si colora e poi si contano le popolazioni cellulari. Si contano circa 500 cellule per poi fare il mielogramma.

Quale è il parametro di valutazione che l'ematologo effettua per tracciare la validità del midollo osseo? L'ago aspirato midollare e un esame detto mielogramma.

Infatti come esiste un referto dell'emocromo ed esiste un referto del mielogramma, infatti mentre l'emocromo ci fa una fotografia del sangue periferico, **il mielogramma ci da la fotografia del sangue midollare.**

Il mielogramma ha lo scopo di contare e valutare la qualità delle cellule del midollo osseo, questo cambia in caso di leucemia acuta, cronica o di altra malattia del midollo.

Mielogramma indica il numero e la qualità di:

- MieloBlasti
- Promielociti
- Mielociti
- Metamielociti
- Granulociti Neutrofili
- “ Eosinofili
- “ Basofili

- Proeritroblasti
- Eritroblasti Basofili
- Eritrob. policromatofili
- Eritroblasti Ortocromatici

- Linfociti
- Monociti
- Plasmacellule

Mielogramma:

4x-15x:

cellularita'
polimorfismo
megacariociti

100x:

rapporto L/E (3:1; 4:1)
mielogramma

Blasti	2 (0.3-5)
Promielociti	5 (1-8)
Mielociti (GN/GE/GB)	12 (5-19)
Metamielociti /GN/GB/GE)	20 (13-22)
GN	24 (7-30)
GE	2 (0.5-4)
GB	0.2 (0-0.7)
Proeritroblasti	2 (1- 6)
Eritroblasti basofili	4 (2-6)
Eritroblasti policromatofili	6 (4-8)
Eritroblasti ortocromatici	4 (2- 8)
Linfociti	16 (8- 26)
Monociti	2 (0-6)
Plasmacellule	0.8 (0-2)
Cellule tumorali	assenti!

ANEMIE

Il valore dell'emoglobina è compreso tra 12/15 gr/dl:

12-14 gr/dl nella donna

13 – 16 gr/dl nell'uomo

tutto dipende dalla superficie e dalla massa corporea e nelle donne anche dall'influenza del ciclo mestruale.

Com'è regolata l'eritropoiesi?

Dal rene, dall'ipossia, dall'iperproduzione di eritropoietina, dallo stimolo del midollo e dall'iperproduzione dei RBC.

Il nostro organismo per poter formare i RBC completi per la loro attività funzionale ha bisogno del ferro, dell'acido folico, della vitamina B12, tutti fattori essenziali per un'attività eritropoietina.

Per un'attività eritropoietina normale servono:

midollo normale che contenga gli eritroblasti, l'EPO prodotta dal rene, e i fattori che entrano nell'attività funzionale del RBC.

Anemia → serie di condizioni caratterizzati da una ↓ dei livelli di Hb al disotto del range di normalità del soggetto.

Quali sono i parametri che si prendono in considerazione quando si vuole valutare un'anemia?

Reticolociti

Recettore solubile della transferrina

EPO

Sideremia – ferritina

- Microambiente
- Compartimento staminale
- Proliferazione cellulare
- Sintesi dell'Hb
- Emocateresi

Classificazione morfologica delle Anemie

Possiamo classificarli in base al referto dell'esame emocromocitometrico, andando a valutare gli indici eritrocitari; *tra questi indici il più importante è il volume corpuscolare medio (MCV). L'MCV è compreso tra 80/90 femtolitri.*

Se l'MCV è inferiore avrò il gruppo delle ANEMIE **MICROCITICHE**, se è superiore avrò il gruppo delle ANEMIE **MACROCITICHE**. Se è compreso nel range di normalità e si ha comunque un'anemia, queste saranno ANEMIE **NORMOCITICHE**.

Classificazione delle anemie in base al volume corpuscolare medio?

Microcitiche, macrocitiche e normocitiche.

Le anemie Microcitiche:

MCV < 80μ³

anemie sideropeniche, ossia carenziali di ferro

talassemie, dette anche anemie microcitiche o mediterranee.

Le anemie Macrocitiche:

MCV > 95 μ^3

deficit di vitamina B12,
deficit di folati,
SMD.

Il globulo rosso ha una forma ovoidale di norma, ma si possono trovare dei RBC più piccoli che riscontriamo anche allo striscio del sangue periferico. Sono di colore chiaro al centro e presentano una zona più scura nella porzione periferica. Questi hanno la capacità per la loro struttura della membrana di passare attraverso il microcircolo cioè di adattarsi a vasi e capillari ossia a strutture che hanno una piccolissima dimensione grazie alla sua *capacità di adattarsi*, perché ci sono delle malattie che non li rendono tali.

Classificazione clinica:

ANEMIA **CRONICA**, cioè quella che viene instaurata lentamente nel tempo, e può essere un'anemia data da carenza di ferro, può essere da carenza di folati o instaurata a seguito di emorroidi o in seguito al ciclo mestruale;

ANEMIA **ACUTA** a seguito di una perdita massiva di sangue.

Queste due condizioni di acute e croniche differiscono per il quadro sintomatologico del paziente. Nell'anemia cronica il soggetto può avere un senso di spossatezza, pallore, dispnea da sforzo ma non ha una ben definita e precisa sintomatologia. Consente di avere il tempo di fare la diagnosi. Mentre il quadro clinico del soggetto con anemia acuta è ben differente, esso avrà uno shock causato dalla perdita massiva di sangue e quindi si dovrà attuare un intervento tempestivo e in regime di emergenza urgenza da parte dei sanitari con la sostituzione della massa volêmica con l'infusione di liquidi e di sangue (trasfusione).

Classificazione in base al livello di emoglobina:

LIEVE: Hb > 10gr.

MODERATA: Hb 8 - 10 gr.

SEVERA: Hb < 8 gr.

In tutte queste tre condizioni di anemia (MCV, Quadro clinico del paziente, emoglobina) il compito del medico e degli operatori sanitari è di andare ad identificare la causa, avviando una serie di indagini per poter procedere a una terapia e per correggere il deficit.

Classificazione detta eziopatogenetica:

I gruppo: **ANEMIE DA DIFETTO DI PRODUZIONE**, ossia che c'è qualcosa a livello del midollo osseo che impedisce agli eritroblasti di diventare man mano reticolociti e poi RBC. Il difetto sta a livello centrale. Rientrano in questo gruppo:

Anemie da infiltrazione del MO da parte di cellule neoplastiche (Leucemie, linfomi, mielomi e in alcuni casi dei tumori solidi, in cui il midollo viene sostituito da cellule eterologhe)

Anemia Aplastica midollare

II gruppo: **ANEMIE DA ALTERATA SOPRAVVIVENZA DEI RBC**, cioè *da aumentata distruzione*, vanno incontro ad **Emolisi**: i RBC prodotti normalmente nel midollo,

arrivano nel sangue periferico andando incontro a morte precoce, vivendo quindi meno di 120 giorni.

I Gruppo: **ANEMIE DA DIFETTO DI PRODUZIONE**

APLASIA MIDOLLARE

Abbiamo poi un'altra condizione che si chiama aplasia midollare, o anemia aplastica, cioè *il midollo è privo o è molto povero di progenitori emopoietici*, quello che viene chiamato dagli ematologi il midollo vuoto o deserto costituito da pochissime cellule.

Fanno parte delle anemie plastiche quelle **anemie** causate **da radiazioni ionizzanti e o sostanze tossiche**. Le radiazioni massive a cui sono andati incontro gli abitanti di Chernobyl e del disastro di Fujzima in Giappone hanno distrutto il tessuto emopoietico normale. *Il tessuto emopoietico si rinnova continuamente per questo è quello più soggetto ad essere danneggiato da eventi tossici*. Le radiazioni massive distruggono i progenitori emopoietici ed anche lo stroma, per cui il tentativo di fare un trapianto di MO è inutile perché le cellule infuse non hanno il sostegno, mancando la stoma, per crescere e proliferare.

Sempre nel gruppo delle **anemie aplastiche** sono da ricordare quelle date **da farmaci** quasi sempre reversibili e in caso di un'anemia massiva si possono somministrare i fattori di crescita che permetteranno la ripresa graduale.

Abbiamo poi le **Aplasia midollari da Virus**, da ricordare il *Citomegalovirus* che è un virus che ora si sta diffondendo moltissimo, che generalmente è degli immunodepressi, dei trapiantati ma che ora sta colpendo la popolazione di soggetti normali.

Il CMV ha un particolare tropismo per i progenitori emopoietici.

Quando quindi è danneggiato il midollo si va a creare uno stato del midollo lacunare con pochissime cellule, con pochissimi progenitori emopoietici (midollo vuoto) portando il soggetto ad avere non solo anemia ma anche leucopenia e piastrinopenia, quindi avrà una **PANCITOPENIA**. Il soggetto quindi avrà i sintomi dell'anemia, avrà le infezioni perché non ha i granulociti, e situazioni emorragiche perché non avrà le piastrine.

Quali sono le manifestazioni cliniche da aplasia midollare?

Sintomi dell'anemia (pallore, dispnea, cardiopalmo, tachicardia...), poi avrà le maggiore suscettibilità alle infezioni, perché mancano i granulociti, e le manifestazioni emorragiche dovute alla piastrinopenia.

Terapia delle aplasie:

T. di supporto: *terapie trasfusionali* o con **RBC** concentrati o con concentrati **PLT**, terapia **antibiotica** e **antimicotica** e spesso anche terapia **antivirale**, perché questi soggetti vanno incontro spesso sia infezioni micotiche, batteriche e virali.

T. *immunosoppressiva*, soprattutto nelle forme idiopatiche nelle quali si ipotizza una causa di tipo immunologico e si è visto che questi soggetti rispondono molto bene alla terapia con PDR → **cortisone**, con **Ciclosporina** e ATG → **sieroglobulina antilinfocitaria**.

Trapianto di MO, nei soggetti giovani:

- T.M.O. allogenico da donatore familiare HLA compatibile
- T.M.O. allogenico da registro HLA compatibile

Somministrazione di G-CSF e IL3, soprattutto quando c'è una complicanza infettiva e una neutropenia severa.

ANEMIA DA CARENZA DI FERRO

Il ferro noi lo introduciamo con la dieta, sottoforma di ferro inorganico oppure di ferro eminico, viene poi assorbito a livello duodenale e legandosi alla transferrina circolante viene portato ai linfoblasti midollari.

Abbiamo una quantità di ferro di deposito sottoforma di ferritina che rappresenta la scorta del nostro ferro.

Il ferro però non deriva solo dalla dieta ma anche dalla distruzione degli eritrociti, dalla morte fisiologica di questi, che si libera e può essere in parte eliminato in piccola quantità o accumulato nei tessuti, sottoforma di ferritina ed emosiderina.

L'anemia sideropenica è un'anemia microcitica caratterizzata dalla diminuzione dei livelli del ferro circolante e da una diminuzione marcata del ferro di deposito.

I sintomi: astenia, cute pallida - secca e fragile, capelli secchi e fragili, cheilite angolare (infiammazione degli angoli della bocca), glossite e anche alcune mucositi. Nelle forme più gravi ci può essere, soprattutto nei soggetti più anziani, compromissione del SNC e periferico, con Neuropatia periferica e anoressia, nausea, dispepsia.

Le cause di deficit di ferro sono:

 aumentate perdite ematiche attraverso l'apparato

- gastroenterico (emorragie, varici esofagee, diverticolosi intestinale, emorroidi)
- genito-urinario (melo metrorragie nella donna)

 difetto di assorbimento

- in corso di malattia celiaca
- in corso di malattia infiammatorie croniche intestinali (M. di Chron)

 da apporto inadeguato, frequente nei paesi poveri.

La diagnosi si fa attraverso l'**esame emocromocitometrico** che evidenzia:

- anemia microcitica → RTL normali o lievemente ↑,
sideremia ↓,
transferrina ↑ (FE circolante)
ferritina ↓(FE di deposito)

Le indagini:

buona anamnesi, per vedere quali sono le abitudini di vita o eventuali perdite fisiologiche documentate,

visita gastroenterologica ed eventualmente una EGDS,

ricerca del sangue occulto nelle feci, se il gastroenterologo lo ritiene necessario una colonscopia,

ecografia addome inferiore e superiore, se la donna se dall'anamnesi riferisce di avere meno metrorragia o metrorragia ad es. per fibroma uterino.

Inoltre, non bisogna mai sottovalutare un'anemia sideropenica perché si può trovare una neoplasia dell'apparato gastroenterico (carcinoma dello stomaco o del colon).

Terapia: **somministrazione di ferro**, o per via orale o per via parenterale e soprattutto per via endovena (mai somministrarlo per via intramuscolare altrimenti si accumula nelle cellule del sistema reticolo-istiocitario). Il criterio per somministrare per una via o per l'altra

dipende dal grado e dalla gravità dell'anemia. Il soggetto che ha un'anemia modesta può effettuare una terapia orale un pz con anemia grave deve ricorrere alla terapia e.v..

Una particolare attenzione deve essere prestata alle reazioni allergiche dovute alla somministrazione del ferro: un accorgimento consiste **nel somministrare ¼ della fiala in 100cc di fisiologica molto lentamente**, la prima e la seconda giornata; se non accade nulla si procede con la dose normale (1 o 2 fiale al giorno).

Per o.s. il ferro può dare disturbi gastroenterici: epigastralgia, dolori addominali, diarrea.

ANEMIA MEGALOBLASTICA O MACROCITICA (DA CARENZA DI VIT. B12)

Altra anemia da difetto di produzione è quella da carenza di vit. B12.

La vit. B12 viene introdotta solo con gli alimenti, e quindi non abbiamo la possibilità di avere una scorta propria. Questa si lega a livello dello stomaco al fattore intrinseco di Castle secreto dalla mucosa gastrica e poi viene assorbita a livello dell'ileo.

La vit. B12 è molto importante perché interviene nella sintesi del DNA.

I soggetti con anemia megaloblastica presentano i soliti sintomi dell'anemia (dispnea, tachicardia, cardiopalmo, pallore).

Le cause sono dovute a:

difetto di introduzione, come il caso dei vegetariani,

difetto di assorbimento, ad esempio i soggetti con gastrite atrofica, con morbo celiaco o i gastresecati,

aumentato fabbisogno, come in corso di gravidanza,

farmaci che interferiscono con la sintesi e l'assorbimento della vitamina B12.

Diagnosi con l'**esame emocromocitometrico** che evidenzia:

- anemia macrocitica → RTL ↓
Hb ↓
PLT ↓
LEU ↓

Perché la vit. B12 interviene nella sintesi del DNA e quindi di molte cellule emopoietiche.

Nell'anziano è riscontrabile la presenza di neuropatia diabetica legata al fatto che la vit. B12 ha un ruolo nella sintesi della mielina. Quindi, un soggetto anziano che ha avuto una gastresezione o una parassitosi intestinale e con una scarsa introduzione di vit. B12, con l'andare del tempo il soggetto si presenta pallido con una grave anemia e con un'andatura instabile.

Terapia: una volta instaurata la **dieta e corretta con la terapia**, i pazienti recuperano immediatamente, infatti è un'anemia che si può curare in breve tempo. La vitamina B12, a differenza del ferro, si somministra solo per via parenterale (endovena o intramuscolo) e non per via orale in quanto essendo soggetti con atrofia gastrica e con assenza di fattore intrinseco non l'assorbono.

Anche in questo tipo di somministrazione bisogna prestare attenzione ad eventuali manifestazioni allergiche da intolleranza da vit. B12, adoperando la stessa metodologia applicata nella somministrazione del ferro (1/3 della fiala).

TALASSEMIE

Sono disordini ereditari caratterizzati da alterazioni genetiche che determinano l'abolizione o la riduzione di una o più catene globiniche.

L'emoglobina è costituita dall'eme e da 4 catene globiniche a due a due (2α e 2β). Nell'emopoiesi intrauterina le prime catene globiniche che si sintetizzano sono le catene α , poi sintesi delle catene γ , le γ si riducono, compaiono le β e in piccole quantità le δ . Nella vita intrauterina, poiché queste catene si devono accoppiare a due a due, avremo un'emoglobina $\alpha_2\text{-}\gamma_2$, cioè l'emoglobina fetale. Man mano che passano le settimane della vita intrauterina, compaiono le β e quindi avremo un po' di emoglobina $\alpha_2\text{-}\gamma_2$ e un po' di emoglobina $\alpha_2\text{-}\beta_2$. Quando il neonato nasce, ormai le β sono aumentate significativamente, si inverte la proporzione e si avrà $\alpha_2\text{-}\beta_2$, poi avremo un po' di $\alpha_2\text{-}\gamma_2$ e un po' di emoglobina $\alpha_2\text{-}\delta_2$.

Quindi, com'è costituita l'emoglobina della vita intrauterina?

$\alpha_2\text{-}\gamma_2$, e piccolissima quantità $\alpha_2\text{-}\beta_2$ successivamente.

La condizione fisiologica **nell'adulto di emoglobina è $\alpha_2\text{-}\beta_2$ + una piccolissima quantità di $\alpha_2\text{-}\delta_2$ e un'infinitesima parte $\alpha_2\text{-}\gamma_2$.**

Chi ha una malattia ereditaria da difetto della sintesi delle catene globiniche può manifestare:

- ✓ α -talassemie caratterizzate da difetto della sintesi delle catene alfa, più frequenti negli USA,
- ✓ β -talassemie quando il difetto è alla sintesi delle catene beta, e sono più frequenti nelle aree del Mediterraneo.

Recentemente si è scoperto che

- ❖ i geni che codificano per le catene beta sono sul cromosoma 11;
- ❖ i geni che codificano per le catene alfa sono sul cromosoma 16.

Questo è importante per fare le diagnosi molecolari e prenatali.

La diagnosi si fa attraverso l'emocromo che evidenzia un'anemia di tipo microcitemico, il talassemico ha una densità microcitica (MCV). E su degli esami molecolari:

- ∞ si effettuano le resistenze globulari, perché questi RBC non avendo un'emoglobina normale hanno alterazioni della loro resistenza.
- ∞ si fa la determinazione del livello di Hb, per poter dire di che tipo di talassemia si tratta, A2 o F.

Distinguiamo una emoglobina normale costituita da 2 a 2 catene, così divisa:

HbA1 o dell'adulto, con catene α_2 e β_2 ;	98%
HbA2 anch'essa dell'adulto, con catene α_2 e δ_2 ;	2%
Hb F o fetale, con catene α_2 e γ_2 .	-1%

LE FORME CLINICHE DI TALASSEMIA:

Il meccanismo di trasmissione è autosomico recessivo e per tale motivo si ha una differenza di manifestazioni cliniche: se si eredita un solo gene da uno dei due genitori e si è quindi portatore eterozigote si ha una forma minima di talassemia detta minor; se si eredita il carattere recessivo da tutti e due i genitori si ha una forma grave di talassemia detta major con severe manifestazioni cliniche.

Alfa – talassemia. Il figlio eredita dai genitori il difetto:

- Se un genitore è sano e l'altro è eterozigote, cioè portatore, il figlio sarà sano o eterozigote.
- Se entrambi i genitori sono eterozigoti, o per sfortuna uno è omozigote e l'altro eterozigote, il figlio potrà nascere con il difetto completo.

Il difetto completo comporterà che il soggetto abbia **l'alfa-talassemia major** e se è omozigote non sarà compatibile con la vita perché se mancano tutte le catene alfa formerà un'emoglobina costituita da 4 catene gamma generando **l'idrope fetale Hb γ_4** .

Se invece il soggetto è eterozigote per l'alfa-talassemia (**alfa-talassemia minor**), esso formerà un po' di alfa2-gamma2, un po' di alfa2-beta2 e quindi vivrà senza sintomi. Il soggetto sta bene, ha una forma di anemia silente e può vivere, dovrà solo fare attenzione prima di fecondare un figlio e per questo esistono le indagini prematrimoniali.

Beta - talassemia. Se manca tutta la beta il soggetto non avrà HbA dell'adulto ma le altre due emoglobine che funzionano, cioè alfa2-gamma2 (Hb fetale) e alfa2-delta2 (HbA2). Quindi anche se manca l'HbA ha le altre 2 a disposizione.

MORBO DI COOLEY

o

β -TALASSEMIA MAJOR

Assenza di $\alpha_2\beta_2$

Presenza di $\alpha\gamma$

La forma omozigote è compatibile con la vita perché ha la possibilità, anche se gli mancano tutte le beta, di formare Hb fetale e HbA2, ma non offre una qualità di vita ottimale.

Il soggetto presenta:

- ☒ anemia dalla nascita,
- ☒ ittero, perché i RBC vivono di meno, si rompono e formano bilirubina,
- ☒ splenomegalia, perché la milza ha un'esacerbata attività emocateretica,
- ☒ alterazioni ossee, "cranio a spazzola e zigomi sporgenti" perché il soggetto cerca di compensare l'anemia espandendo il suo midollo eritroide, creando a sua volta un ispessimento dell'osso spugnoso,
- ☒ cardiomegalia,
- ☒ ritardo nello sviluppo corporeo,
- ☒ disturbi endocrini,
- ☒ ulcere cutanee, per la ipossigenazione
- ☒ ritardato sviluppo genitale.

Il soggetto con talassemia major ha un'anemia perché non è capace di formare RBC normali, perciò il midollo reagisce all'anemia producendo più eritroblasti per cercare di compensare la carenza di RBC, ma si tratta sempre di RBC con difetto, tant'è vero che il soggetto con una beta-talassemia ha **un Hb bassa (6 g/dl)**, e un **numero di RBC più alto** (microcitemici

e patologici). Il soggetto, quindi, deve essere continuamente trasfuso perché il livello di Hb deve essere tenuto ad un valore più elevato.

Clinica: la sideremia sarà elevata perché, essendo un'anemia da difetto di sintesi dell'Hb, gli eritroblasti non utilizzano il ferro adeguatamente e poi perché con le trasfusioni, effettuate per supportare l'anemia, viene liberato altro ferro. Quindi il soggetto con beta talassemia avrà ipersideremia e iperferritinemia, che causano danno d'organo (fegato e cuore) con conseguente cardiopatia ed epatopatia di cui possono morire.

La terapia del soggetto beta-talassemico è la **terapia trasfusionale** e la **terapia ferrochelante** che lega il ferro in eccesso e lo elimina attraverso le urine. Oggi questi soggetti, grazie alle terapie, possono vivere con una qualità della vita migliore e, inoltre, alcuni di essi possono essere sottoposti a **trapianto di midollo osseo** (se hanno un fratello o una sorella eterozigote), passando da uno *stato di omozigote a uno stato di eterozigote*, perché vengono infuse le cellule staminali che non hanno il difetto completo. Da beta-talassemico major diventa beta-talassemico minor.

Oggi per ridurre i casi di beta-talassemia major si fa la **diagnosi prenatale** che consiste nello screening pre-gravidanza. Se entrambi i genitori sono eterozigoti si fa il prelievo dei villi coriali e si vede se il feto è omozigote o eterozigote, offrendo alla coppia di decidere se continuare o meno la gravidanza.

MANAGEMENT DEL PAZIENTE β - TALASSEMICO

Il management del paziente talassemico cronico è molto difficile perché vive male la malattia essendo trasfusione-dipendente è medico-dipendente, anche se in centri di talassemia si cerca di venire incontro attraverso un'assistenza sociale, in modo da consentire loro di svolgere attività lavorativa e quindi migliorare la loro qualità della vita, soprattutto dei pazienti major, cioè dei pazienti con talassemia sintomatica.

A cosa dobbiamo il miglioramento della qualità della vita?

Soprattutto è dovuto ai medici della medicina trasfusionale, ai quali si deve dare atto che hanno **perfezionato nel tempo la preparazione di emazie concentrate**, di emazie lavate, allo scopo di mantenere i **livelli di emoglobina** di questi soggetti tra **8/9**, livelli compatibili con una qualità della vita.

Un altro successo è dovuto al fatto che abbiamo una **terapia ferrochelante che è una terapia salvavita per il talassemico**, perché consente ad esso di eliminare la maggior parte del ferro accumulato, sia perché loro hanno un'eritropoiesi inefficace e quindi incapace di utilizzare tutto il ferro disponibile; in più il ferro deriva anche dalle trasfusioni, pertanto si possono trovare valori di 300/400 di sideremia (di norma sono sotto i 150) e una ferritina che può superare i 1000/2000 e a volte anche 3000, quindi un dosaggio molto elevato.

Il progresso qual è stato? Prima si utilizzava una terapia ferrochelante per via parenterale, cioè si somministrava sottocute o endovena, ma oggi l'industria farmaceutica ha messo in commercio la terapia **ferrochelante per via orale** che non lo costringe più a rivolgersi alle strutture ospedaliere e che quindi può svolgere una vita regolare.

Diagnosi prenatale

Si è cercato anche di capire come questi pazienti possano essere informati sul loro futuro e su quello della loro prole, attraverso la *diagnosi prenatale* che si effettua quando i due partner (eterozigoti o omozigoti) va in un centro di talassemia, su indicazione del ginecologo, per richiedere lo **screening per la talassemia** che permette di dire cosa hanno i due genitori (uno è sano e l'altro è portatore, o entrambi portatori e così via). Questo consente di fare la diagnosi prenatale delle prime settimane attraverso i **villi coriali** che vengono sottoposti ad un'analisi molecolare per evidenziare se il feto sia omozigote o eterozigote.

Se è omozigote, la coppia può fare la sua scelta, se vuole portare avanti la gravidanza oppure se vuole abortirlo.

TMO

Un'altra novità terapeutica è il **trapianto di cellule staminali**, tant'è vero che madri talassemiche o genitori talassemici, avendo avuto un primo figlio omozigote, spesso affrontano una seconda gravidanza nella speranza che il futuro nascituro sia eterozigote e che possano, attraverso il loro cordone ombelicale, effettuare il trapianto al primogenito. Queste vengono chiamate **donazioni di cordone dedicate**, perché eseguite all'interno della propria famiglia per una necessità dovuta ad una patologia esistente in famiglia. Le cellule staminali del cordone devono essere analizzate per rilevare l'idoneità al trapianto.

ALTRE FORME β - TALASSEMICHE

Sono tutte le forme non omozigoti, questi soggetti non si accorgono di essere talassemici, hanno una breve anemia e una sideremia che può essere normale o lievemente aumentata, e molti di essi non necessitano di trasfusioni.

Forme cliniche β – talassemie:

- ∞ Tal. *Intermedia*: - Condizione eterogenea
 - Anemia di grado variabile
 - Splenomegalia (terapia, trasfusioni, raramente splenectomia)

- ∞ Tal. *Minor*
 - Lieve anemia
 - Macroцитosi

- ∞ Tal. *Minima*
 - Silente clinicamente

Cosa sono le altre talassemie non major?

Sono un gruppo eterogeneo, a volte asintomatico, in genere non ha fabbisogno terapeutico, e raramente può avere fabbisogno trasfusionale in rapporto ai valori.

Però cosa deve fare il talassemico?

Prima di tutto, fare i controlli almeno due volte l'anno presso il suo centro di talassemia (esami di routine, controlli ecografici) e poi, se va incontro a matrimonio, informarsi sulle sue condizioni e prendere le opportune decisioni o indagini da fare.

Il gruppo: ANEMIE DA ALTERATA SOPRAVVIVENZA DEI RBC

Il secondo grande gruppo è quello da *ridotta sopravvivenza* o cosiddette anche da *aumentata distruzione eritrocitaria*.

Il RBC vive 120 giorni circa, in tutto questo gruppo i RBC vanno incontro a una morte precoce, infatti il nome di questo gruppo è noto anche come *anemie emolitiche* (emolisi = distruzione del RBC).

Quali sono i parametri clinici e di laboratorio più comuni a tutte le anemie emolitiche?

I sintomi clinici sono quelli dell'anemia: pallore, dispnea e possono essere acuti o cronici a seconda dell'insorgenza dell'emolisi.

Un esempio: se io ho un'anemia emolitica da sferocitosi ho quasi sempre un'anemia cronica, se ho l'anemia da favismo e non né ero a conoscenza e faccio ingestione massiva di fave, ho una manifestazione acuta che può portare a shock anemico su cui si deve intervenire d'urgenza. Mentre l'emolisi cronica ha un quadro più facilmente diagnosticabile, l'anemia emolitica acuta è un'anemia di emergenza.

I segni clinici del pz con *anemia acuta* sono: lo shock, l'emissione di urine scure, la comparsa di ittero ingravescente, dolori addominali e insufficienza renale. Il paziente con *emolisi cronica* ha il subittero, e le urine che diventano più colorate gradualmente.

I parametri di laboratorio importanti sono *l'emocromo* che *documenta l'anemia*, con:

RTL↑ (in rapporto alla risposta midollare, si cerca di compensare)

BIL ↑ (indice diretto della distruzione del RBC e quindi dell'Hb)

LDH↑ (enzima di citolisi, lattico deidrogenasi)

Per confermare l'anemia emolitica bisogna cercare anticorpi contro i RBC, i quali vanno incontro a emolisi in presenza di anticorpi contro sé stessi. E si richiede il **test di Coombs diretto e indiretto**.

E' *diretto* quando è effettuato per evidenziare, le emazie che sono adese alle emazie, gli anticorpi antieritrociti (anticorpi rivolti verso i RBC) che rimangono "attaccati" ai RBC. Il risultato, infatti, è positivo, se si evidenzia la presenza di anticorpi che hanno aderito sulla membrana dei RBC. *Nell'indiretto* si cercano gli anticorpi liberi nel siero. E' lo stesso esame che si fa nelle prove di compatibilità tra donatore e ricevente.

Non tutte le anemie emolitiche sono legate ad anticorpi, possono essere legate ad altri fattori. Pertanto distinguiamo anemie emolitiche da:

∞ **difetti intraglobulari**. (difetti di membrana) un difetto intrinseco al globulo rosso e quindi, nella maggior parte dei casi, deriva da una forma genetica ereditaria.

∞ **Sferocitosi**

∞ **Deficit D6PD**

∞ **difetti extraglobulari** dovuti a vari fattori.

∞ **Meccaniche**, es. da protesi valvolari cardiache

∞ Chimiche

∞ Fisiche

∞ Emolitiche da alloanticorpi o autoanticorpi.

SFEROCITOSI

In quelle da **cause intraglobulari** annoveriamo la **SFEROCITOSI** che si può definire come un'anemia emolitica cronica caratterizzata clinicamente da:

- ∞ sub ittero;
- ∞ splenomegalia;
- ∞ ulcere malleolari;
- ∞ alterazioni scheletriche;
- ∞ calcolosi biliare (per aumento di bilirubina che provoca calcoli nella colecisti).

Questi pazienti devono essere monitorati, e se l'anemia importante, possono essere sottoposti a terapia trasfusionale e in alcuni casi, e soprattutto in corso di crisi emolitiche ricorrenti, si deve ricorrere alla *splenectomia perché è l'organo emocateretico che contribuisce ulteriormente all'emolisi di questi RBC* che hanno questa particolare forma sferica anziché concava, a causa di un difetto della struttura proteica della membrana che li rende rigidi e sferocitici. Pertanto, quando arrivano nel microcircolo, non passano e vanno incontro a rottura, in particolare a livello della milza e a livello de microcircolo degli arti inferiori provocano ulcere malleolari.

FAVISMO – DEFICIT DI G6PD

Un'altra anemia da difetto intraglobulare è *l'anemia emolitica da DIFETTO DI GLUCOSIO 6FOSTATODEIDROGENASI*, comunemente chiamata **favismo**. Questa è sempre un'anemia emolitica ereditaria, questo difetto di G6PD rende le emazie incapaci di resistere ai danni ossidativi determinati o da sostanze, come quelle contenute nelle fave, oppure da farmaci.

Al soggetto che non sa di avere questo deficit, si pone l'indicazione *all'esame della G6PD* nel caso di **bilirubina diretta aumentata**, senza nessuna spiegazione.

Non è una malattia ma è una condizione che si deve conoscere per evitare gli eventi di emolisi acuta.

Esiste una forma congenita ad esordio precoce che è l'**ittero neonatale grave** che può simulare anche l'ittero fisiologico nel neonato oppure un'altra malattia che è la malattia emolitica autoimmune del neonato.

Abbiamo già detto quali sono i sintomi della crisi emolitica acuta accompagnata da una crisi allergica con edema della glottide, è terribile però si cura. Il dato più rilevante dipende dalla dose dell'agente che dà la misura della manifestazione. Sintomi meno aggressivi della crisi emolitica acuta sono brividi, febbre, cefalea, vomito e dolori addominali intensi, insieme all'anemizzazione e alle urine ipercromiche.

La terapia in questo caso sarà *prevenire le crisi emolitiche* mediante *l'astensione da farmaci ossidanti, fave e affini*, e soprattutto se c'è in corso una crisi emolitica, **idratare** il paziente, **incrementare la diuresi** e **trasfondere** se l'anemia è grave. È un paziente in emergenza.

ANEMIE DA CAUSE EXTRAGLOBULARI

Anemie emolitiche indotte da cause extraglobulari comprende:

☞① *Fattori meccanici.* Sono descritte le anemie emolitiche da protesi valvolari cardiache. Questo però erano più frequenti in passato, quando avevamo materiale non tecnologico e non biologico.

☞② *Le sostanze chimiche* (piombo, arsenico, rame) il veleno di serpenti,

☞③ *Da fattori fisici* come ustioni o da microrganismi. Il pz ustionato può andare in contro ad emolisi ed aggrava ulteriormente il quadro clinico soprattutto in rapporto all'estensione delle ustioni. C'è poi un'infezione batterica in cui il soggetto sviluppa in seguito un'anemia emolitica.

☞④ *Le anemie emolitiche da anticorpi, che si distinguono in:*

☞ *anemie emolitiche da **autoanticorpi***

☞ *anemie emolitiche da **alloanticorpi**:*

- malattia emolitica del neonato MEN, cosiddetta Rh positivo e Rh negativo.
- reazione emolitica da terapia trasfusionale.

La **reazione emolitica da terapia trasfusionale** non è frequente oggi, grazie ai Centri di Medicina Trasfusionale che effettuano dei test validissimi, però i soggetti talassemici o politrasfusi possono avere nel tempo anticorpi contro le emazie del ricevente oppure possono essere sensibili a modeste quantità di anticorpi presenti nella sacca del ricevente. Quindi, le reazioni trasfusionali si osservano nei soggetti *politrasfusi* e spesso nei soggetti *immunodepressi*.

Quando si attacca la sacca, una delle prime accortezze è chiedere se ha mai fatto trasfusioni e qual è il suo gruppo, in questo modo si ha una terza conferma dell'esattezza del gruppo, oltre alle due che si fanno al momento della richiesta delle emazie. Inoltre, la sacca viene attaccata lentamente e una soluzione fisiologica pronta all'uso nel caso in cui avviene una reazione trasfusionale.

I sintomi di un principio di reazione trasfusionale sono: senso di calore, manifestazioni eritematose, prurito, manifestazioni orticarioidi (che compaiono più spesso con i concentrati piastrinici perché qualche leucocita può rimanere intrappolato se non eliminato dai filtri).

La **malattia emolitica del neonato** o **MEN**: *sindrome da iperdistruzione eritrocitaria conseguente all'incompatibilità materno - fetale*. Cioè la madre è Rh- e il padre Rh+, con il neonato che potrà essere Rh- o Rh+, ma *se è Rh+ la madre forma anticorpi contro l'Rh+*.

Questi anticorpi alla prima gravidanza sono in piccola quantità e inducono l'emolisi e un ittero fisiologico più controllato. Ma se si va incontro a *una seconda gravidanza si avrà un aumento di anticorpi contro il secondo nascituro* che potrà avere **un ittero emolitico grave che lo potrà portare anche a morte**. L'aumento della bilirubina provoca danni al SNC.

I neonati che sopravvivono subiscono danni neurologici causati dall'accumulo di bilirubina indiretta (i cui elevati livelli sono conseguenza dell'emolisi). Perciò, dopo la prima gravidanza, **alla madre si somministrano immunoglobuline antiRh** che vanno a legarsi all'emazie fetali e quindi alla seconda gravidanza gli anticorpi saranno bloccati da queste immunoglobuline.

La terapia della contro l'iperbilirubina:

- ☞ plasma Exchange (plasmaferesi)
- ☞ fototerapia per ridurre la bilirubina
- ☞ exanguigno trasfusione.

Sempre nell'ambito delle **malattie emolitiche** ricordiamo quelle **da autoanticorpi**.

Qui succede che *l'organismo produce anticorpi contro le proprie cellule: plasmacellule e linfociti B*. Queste anemie possono **essere causate da farmaci** che agiscono legandosi ai propri RBC e mascherando la loro struttura antigenica normale. Quindi i linfociti B e plasmacellule non li riconoscono come propri e formano anticorpi contro i propri RBC mascherati da alcuni farmaci.

I farmaci più coinvolti sono alcuni **antibiotici** (cefalosporine, penicilline) e alcuni **antipertensivi**.

Nel 2% dei soggetti può avvenire senza sapere la causa per suscettibilità dell'ospite e ancora oggi sono in corso studi attraverso polimorfismi per capire questa predisposizione.

Quali sono le altre forme da autoanticorpi?

- ☞ Post - infezioni virali, per esempio un soggetto ha il citomegalovirus o un'epatite C, che verso la guarigione manifesta un'anemia emolitica autoimmune. Ciò avviene *perché il virus interferisce con l'attività del sistema immune inducendo uno sbilanciamento della popolazione deputata al controllo della risposta immunologica*.
- ☞ Poi possiamo avere alcuni tumori linfoidi (soprattutto B) e alcuni carcinomi.
- ☞ In corso di malattie auto immuni.
- ☞ Connettiviti.
- ☞ Farmaci (alfa metildopa).

La terapia delle anemie emolitiche da auto e alloanticorpi è

- ☞ *cortisone* che blocca la formazione degli anticorpi;
- ☞ farmaci *immunosoppressori*,
- ☞ *anticorpi monoclonali (anti-CD20* che blocca i linfociti B che producono gli anticorpi),
- ☞ *splenectomia* perché si riduce l'organo che favorisce l'attività emocateretica
- ☞ eliminare le cause curando la malattia di base.

PATOLOGIE PIASTRINICHE

Il **megacariocita** produce un numero elevato di piastrine con un *meccanismo di frammentazione del citoplasma*. Il range di normalità delle piastrine è compreso tra **150.000 e 450.000**.

Si possono avere variazioni fisiologiche reattive, in corso di infezioni e infiammazioni, possiamo avere una riduzione transitoria, oppure un alterazione del numero delle PLT in rapporto a eventi tecnici.

I **disordini** piastrinici possono essere di tipo:

quantitativo piastrinopenie o trombocitopenie (<150.000);
piastrinosi o trombocitosi;

qualitativo forme congenite;
forme acquisite (nel caso di anomalie metaboliche).

Le alterazioni qualitative sono più rare.

ALTERAZIONI DI TIPO QUANTITATIVO.

Disordini piastrinici al di sotto delle 150.000 unità.

Possiamo considerare cause di piastrinopenia:

- ∞ difetto di produzione,
- ∞ aumentata distruzione,
- ∞ alterata distribuzione della massa piastrinica (sequestro piastrinico).

Prima di fare la diagnosi di piastrinopenia è necessario che il laboratorio fornisca un dato preciso, accurato e riproducibile perché ci sono piastrinopenie, dette pseudo piastrinopenie, legate ad artefatti tecnici come formazione di aggregati piastrinici, o l'adesione delle piastrine intorno alle cellule (satellitismo piastrinico).

Quando si effettua il prelievo per l'emocromo bisogna osservare che la provetta sia idonea e che contenga l'EDTA, e che sia agitata delicatamente e portata subito al laboratorio per gli esami.

Ci sono alcuni farmaci che possono favorire l'aggregazione piastrinica. Quando il medico si trova di fronte a una piastrinopenia non giustificata dal quadro clinico, deve riconfermarla. Gli strumenti sono in grado di leggere le piastrine ma non le piastrine adese o gli aggregati piastrinici, per questo si esegue lo Striscio di Sangue Periferico in cui si vedono gli aggregati.

Le *piastrinopenie* possono essere considerate benigne dal punto di vista del comportamento clinico, ma possono diventare **cl clinicamente severe** quando i livelli delle piastrine scendono **sotto 10.000 o 20.000** causando emorragie a livello del SNC. Quindi *le piastrinopenie sono*

benigne perché non derivano dalla trasformazione neoplastica ma derivano o dalla distruzione a livello del sangue periferico o dalla mancata produzione a livello del midollo osseo o ancora vengono sequestrate a livello della milza. Sono maligne solo quelle legate a patologie tumorali primitive del midollo osseo.

Si possono avere piastrinopenie con valori che oscillano *tra 30.000 e 70.000*, i cui soggetti hanno un incremento delle manifestazioni emorragiche solo dopo traumi o interventi chirurgici, quelle che chiamiamo *piastrinopenie con modeste manifestazioni emorragiche solo dopo eventi*.

Possiamo poi avere forme con *livelli uguali o inferiori a 20.000*, in cui le *manifestazioni emorragiche* sono anche *spontanee*: il soggetto arriva con ematomi o ecchimosi non derivanti da traumi.

Il livello delle piastrine corrisponde al grado e al tipo di manifestazione emorragica, ma a volte abbiamo delle eccezioni. Possiamo avere un soggetto che con 50.000 Plt può avere un'emorragia fatale. Sono quindi da tenere sempre sotto controllo.

Le manifestazioni, i sintomi clinici: sono **petecchie**, **ecchimosi**, manifestazioni **emorragiche gastrointestinali**, **epistassi**, **gengivorragie**, **ematemesi**, **melena** e manifestazioni **a livello del SNC**. *Le forme di petecchie sono manifestazioni spontanee molto piccole a livello cutaneo o delle mucose (cavo orale o lingua), fino alle emorragie fatali*, che il WHO considera di Grado 3 e 4, che sono quelle *a livello del SNC che compaiono come grossi ematomi*, che quasi sempre portano a morte il paziente anche per via del danno del parenchima e dalla difficoltà ad intervenire per evitare altre emorragie. Oggi si cerca di preparare il pz con **aggregati piastrinici** da donatore e con la somministrazione di **Immunoglobuline** ad alte dosi per poter ottenere una condizione ottimale per poter procedere all'intervento chirurgico, soprattutto nei pz giovani.

PIASTRINOPENIE DA DIFETTO DI PRODUZIONE

In realtà corrisponde al capitolo delle anemie da difetto di produzione che sono quelle che derivano dall'infiltrazione del midollo da parte di leucemie, linfomi, mielomi o da aplasie midollari e che non si determina solo l'anemia ma anche la leucopenia e la piastrinopenia. Quindi, in questo gruppo rientrano **tutte le condizioni che riducono o sostituiscono l'emopoiesi normale**. *Rientrano le forme associate a carenza di vitamina B12 e di acido folico e di altre malattie ematologiche primitive del midollo osseo.*

PIASTRINOPENIE DA ALTERATA DISTRIBUZIONE

Tra le forme di alterata distribuzione bisogna ricordare la forma da **ipersplenismo** che si determina, in genere, nelle epatopatie croniche avanzate (cirrosi). Splenomegalia per aumentata attività emocateretica dell'organo.

PIASTRINOPENIE DA RIDOTTA SOPRAVVIVENZA

Piastrinopenie più frequenti e rilevanti sono quelle da ridotta sopravvivenza e sono le **forme idiopatiche**, perché non si evidenziano le cause, e le **forme autoimmuni** (da formazione di anticorpi).

Questa condizione di piastrinopenia idiopatica o autoimmune, la possiamo riscontrare sia nei bambini che nei soggetti adulti. Nei bambini si ha quasi sempre dopo un'infezione virale (perché *il virus genera la produzione di anticorpi contro le piastrine*), ha un decorso favorevole e spesso non necessita di alcuna terapia. Negli adulti è di solito non correlata ad aventi, difficilmente si trovano anticorpi anti-piastrine ed è a prognosi riservata e necessita sempre di trattamento.

La **diagnosi delle piastrinopenie**:

∞ **emocromo**

∞ **Conta piastrinica** accurata

∞ **Ago aspirato** del midollo, che mi permette di dire se il midollo ha i megacariociti (le cellule che producono le piastrine) oppure se ha una patologia che impedisce di produrre i megacariociti, di conseguenza le piastrine.

Non è necessario fare la biopsia osteomidollare, nella maggior parte dei casi, basta fare *l'ago aspirato di midollo che mi evidenzierà, o meno, la presenza delle cellule che producono le piastrine*.

Due tipologie di **terapia per le piastrinopenie**:

1. **Terapia di emergenza**: il paziente arriva con manifestazione emorragiche imponenti e con 10.000 o 20.000 piastrine bisogna ricorrere ai **concentrati piastrinici** da donatori sani.

*Se un paziente ha emorragia cerebrale, si fanno i **concentrati piastrinici**, la consulenza neurochirurgica (per valutare l'eleggibilità del paziente all'intervento), si somministrano **immunoglobuline ad alte dosi** che hanno la capacità di aumentare il numero delle piastrine (per favorire l'intervento per eliminare l'ematoma).*

Le Ig hanno un'efficacia dose dipendente, non possono essere somministrate a lungo termine, e appena sospese le piastrine cominciano a cadere.

2. La terapia **con steroidi e farmaci immunosoppressori per bloccare il sistema immunitario nell'ipotetica capacità di formare anticorpi contro le proprie piastrine.**

Si effettua anche la **splenectomia** per il ruolo emocateretico della milza.

Anticorpi monoclonali (anti CD20 per gli stessi motivi dell'anemia emolitica)

Trombopoietine, cioè *fattori di crescita specifici per i megacariociti che saranno stimolati a produrre più piastrine.* In commercio esistono due tipi di trombopoietine, che vengono utilizzati solo nei pazienti che non rispondono al cortisone o che non possono essere sottoposti alla splenectomia.

3. Per le altre piastrinopenie da difetto da produzione midollare, la terapia è **curare la malattia di base** (leucemia, linfoma, mieloma).

4. Un altro farmaco di emergenza è il **farmaco antifibrinolitico**, cioè l'acido tranexamico.

Si ipotizza che le Ig blocchino l'attività del sistema monocito – macrofagico, che probabilmente contribuisce alla piastrinopenia.

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENIA – PTT –

Malattia rara che si riscontra o in clinica ostetrica, o in neurologia, in ematologia oppure in fasi post – chirurgiche.

Questa malattia è caratterizzata da una piastrinopenia con la formazione di trombi, in genere le manifestazioni trombotiche si riscontrano nelle piastrinosi.

Si tratta di una patologia complessa, severa e spesso fatale, **caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia, coinvolgimento del SNC e insufficienza renale.**

I sintomi possono essere artralgie, febbre, coinvolgimento del SNC e SNP, emorragie, ittero, pallore, anuria. Se il pz è soporoso o va incontro a coma, la risonanza magnetica dell'encefalo documenta alterazioni vascolari di tipo microtrombotiche legate alla formazione di *trombi nel microcircolo.*

Questa condizione la riscontriamo:

- ⌘ Post - Partum o post - aborto,
- ⌘ correlata ad alcuni farmaci,
- ⌘ correlata nelle fasi post-trapianto,
- ⌘ post infezioni virali,
- ⌘ post interventi chirurgici demolitivi (isterectomia, ovariectomia),

- ∞ in corso di malattie autoimmuni,
- ∞ neoplasie.

Sulla patogenesi di questa malattia si sono spesi molti capitoli della letteratura scientifica perché si è cercato di capire come diverse condizioni (tumori, aborti, trapianti) intervenissero a determinare questa malattia severa e spesso fatale. Quindi si ipotizza che *tossine liberate*, per es. nell'aborto dalla placenta, o sostanze liberata da neoplasie o processi demolitivi chirurgici *liberino citochine che vanno a danneggiare gli endoteli vascolari, questi intrappolano i RBC rompendoli, generando anemia e la presenza di questi schistociti (emazie frammentate)*. *Le cellule endoteliali danneggiate intrappolano anche le piastrine, ma soprattutto le attivano determinando un'attivazione piastrinica simile alla coagulazione intravascolare disseminata*. I soggetti possono avere anche aumento dell'LDH e iperbilirubina perché c'è anemia emolitica.

Quali sono i parametri di laboratorio per far diagnosi di porpora trombotica trombocitopenia?

Anemia – schistociti - piastrinopenia - iper bilirubinemia - ↑ LDH

I ginecologi quando nelle gestosi gravidiche, in un aborto o nel post - partum, cominciano a vedere che le pazienti si anemizzano, la bilirubina aumenta e le piastrine calano, immediatamente chiamano il nefrologo e l'ematologo il quale esegue lo **striscio di sangue periferico per ricercare gli schistociti**, emazie frammentate, che sono un segno patognomonico della porpora trombotica trombocitopenica.

Quindi le sostanze liberate da diverse fonti, danneggiano l'endotelio, l'endotelio intrappola le emazie – intrappola le piastrine che attivano la coagulazione e si determina un tumulto della circolazione che porta alla formazione di microtrombi che vanno soprattutto a danneggiare l'encefalo, e allora è fatale, oppure i reni e quindi avremo l'IRA.

Questi soggetti possono avere trombi anche a livello portale, ma in genere si tratta di *microtrombi*, tant'è vero che la Tac non evidenzia nulla e raramente la risonanza, e in genere la conferma diagnostica avviene nell'autopsia post - mortem.

Il PTT è la forma acuta più tumultuosa e severa e bisogna intervenire subito con:

- ∞ il plasma fresco,
- ∞ la plasmferesi,
- ∞ gli steroidi,
- ∞ la terapia dialitica,
- ∞ e la splenectomia, in rarissimi casi.

Il plasma fresco e la plasmferesi sono utilizzati per sostituire il plasma che contiene le citochine o per immettere fattori che cercano di ricompensare la situazione coagulativa. Questa terapia, se effettuata precocemente, porta alla risoluzione temporanea, perché i pazienti possono andare incontro a recidiva o a cronicizzazione.

PATOLOGIE NEOPLASTICHE TUMORALI DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO

Le malattie tumorali insorgono a livello delle cellule più immature del sistema emolinfopoietico, o prettamente dalle cellule staminali oppure dai diversi progenitori da cui esse derivano.

Si possono avere più patologie del sistema emolinfopoietico a seconda della linea cellulare coinvolta (mieloide, eritroide, linfoide) e a secondo dello step di maturazione della cellula colpita. Per esempio, la leucemia acuta può partire da cellule più immature o una leucemia cronica che deriva da cellule più differenziate. Quindi l'eterogeneità biologica e clinica dei tumori del sistema emolinfopoietico dipendono in parte da questi concetti.

Quando ci troviamo davanti ad un esame emocromocitometrico che evidenzia 72.000 WBC, 10.8 di Hb, 37.000 Plt in più ha un cistogramma che contiene solo una popolazione di blasti è più che obbligatorio andare a fare lo striscio di sangue periferico.

Le patologie onco - ematologiche sono:

- ❖ leucemie acute
- ❖ leucemie croniche
- ❖ sindromi dismielopoietiche
- ❖ linfomi
- ❖ mielomi

LEUCEMIE ACUTE.

Sono proliferazioni clonali di elementi più o meno indifferenziati che derivano dalla trasformazione neoplastica delle cellule staminali e che proliferano in maniera incontrollata, passano nel circolo e infiltrano i tessuti e gli organi periferici.

Le indagini diagnostiche sono:

- emocromo e routine con funzionalità epatica e renale;
- l'esame morfologico del sangue periferico;
- l'ago aspirato midollare (dallo sterno o dalla tibia se è bambino) e biopsia osteomidollare (cresta iliaca);
- l'analisi fenotipica, citogenetica e molecolare dei blasti, che rappresentano la popolazione leucemica;
- radiografia del torace per evidenziare la presenza o meno di masse mediastiniche;
- ecografia dell'addome per quantizzare la epatosplenomegalia;
- in alcuni casi si effettua la TAC total body;
- l'esame del fundus per vedere se non ci sono segni di ipertensione endocranica iniziale (edema della papilla, emorragie retiniche);
- un ecocardiogramma per valutare se il paziente è eleggibile a certe terapie;
- markers virali per epatite A, B, C perché si possono trovare soggetti con una replicazione virale in corso sui quali si deve procedere con specifiche terapie;
- in alcuni casi, la rachicentesi o puntura lombare, per verificare cellule leucemiche nel liquor, indice di coinvolgimento del SNC che aggrava la prognosi.

Lo striscio del midollo normale è costituito da tante cellule diverse una dall'altra, mentre quando il midollo è infiltrato è sostituito completamente da cellule leucemiche. L'ago aspirato del midollo lo striscio su un vetrino, colorato con Giesma, mi fa fare diagnosi di leucemia acuta. L'ematologo, poi, ha il dovere sulle cellule prelevate di andare a vedere il *FENOTIPO*, cioè di andare a vedere i *diversi marcatori di membrana* di vedere i cromosomi per stabilire poi una prognosi.

Nell'ambito delle leucemie acute distinguiamo due grandi gruppi:

- ∞ le **leucemie acute mieloidi** e
- ∞ le **leucemie acute linfoidi**.

La differenza è legata alla cellula di origine della leucemia, cioè *le forme linfoidi derivano dalle cellule della linea linfoide*, mentre le leucemie acute mieloidi derivano dalle cellule di origine mieloide. Una differenza tra le due malattie è che le leucemie acute mieloidi sono più frequenti negli anziani e più rare nei bambini; invece *le leucemie linfoblastiche sono più frequenti in età pediatrica*.

Sintomi Clinici

La leucemia acuta è caratterizzata **dall'infiltrazione midollare di cellule neoplastiche**, presenta *un'emopoiesi inefficace*, quindi si avrà *anemia, piastrinopenia e neutropenia*. Pertanto, i sintomi clinici che si riscontreranno nel soggetto saranno *astenia, pallore, tachicardia, infezioni ed emorragie*. Queste cellule partono dal midollo e vanno nei linfonodi, nella milza, a livello testicolare, nel SNC e pertanto avremo *sintomi legati al coinvolgimento d'organo*.

Se il soggetto ha, per esempio, una splenomegalia, egli riferirà al medico dolore a livello splenico, senso di ingombro addominale, senso di peso all'epigastrio e difficoltà alla digestione. Se il soggetto ha il coinvolgimento del mediastino, presenterà dolore retrosternale, tosse, dispnea. Se ha coinvolto il SNC si riscontreranno segni uguali alla meningosi leucemica (cefalea, vomito, vertigini, esoftalmo). Questi sintomi sono più frequenti nelle leucemie linfoblastiche e più frequentemente nell'età pediatrica, anche a livello testicolare.

Come per tutte le malattie, si tende a definire i fattori prognostici che hanno una rilevanza sulla storia clinica del paziente e sulla risposta alla terapia. *Sono parametri clinici e biologici che aiutano a identificare il gruppo di rischio del paziente e servono inoltre a stabilire le strategie terapeutiche del paziente*.

Comunemente i fattori di rischio clinici sono:

- * **l'età** (per esempio, i bambini con leucemia acuta linfoblastica guariscono con la sola chemioterapia, mentre gli adulti hanno bisogno del trapianto);
- * **performance status** (scale da 0 = perf. migliore a 4 = perf. peggiore);
- * **il coinvolgimento del SNC**;
- * **comorbilità** (diabete, broncopatia cronica, epatopatia, insufficienza renale).

Ci sono altri **fattori prognostici legati alla cellula**, la quale sarà **più aggressiva se si presenta molto proliferante**, cioè se un soggetto ha i globuli bianchi molto elevati, cioè la leucocitosi ha un fattore prognostico rilevante; sono rilevanti anche **le anomalie cromosomiche** a seconda che il cariotipo si normale o patologico; altra caratteristica della cellula è il **sistema multidrug resistance (MDR-1)**, glicoproteina di membrana posseduta da tutte le cellule del nostro organismo, in particolare dalla cellule endocrine. Questa normalmente ha la funzione di espellere le sostanze che la cellula produce, *la cellula tumorale utilizzerà questa glicoproteina per espellere i farmaci somministrati rendendola ad essi resistente*.

Le **cause** delle leucemie acute non possono conoscersi tranne alcuni **virus**: HPV-L1, Epstein-Barr. Alcuni **meccanismi genetici**, i bambini affetti da S. di Down possono andare incontro a leucemia acuta. Esiste inoltre un'**associazione ad agenti tossici** con l'esposizione a sostanze citotossiche come il benzene e la formaldeide, utilizzate nell'industria chimica.

A cosa serve l'esame del liquor?

Ad evidenziare o meno la presenza di blasti leucemici e a fare la terapia antitumorale direttamente endorachide per arrivare direttamente al midollo.

Qual è la terapia delle leucemie acute?

La terapia è sicuramente la **chemioterapia** e, in particolare, la **polichemioterapia** che prevede l'associazione di più farmaci chemioterapici, cioè *l'utilizzazione di protocolli chemioterapici che sono diversificati in rapporto al tipo di leucemia acuta (mieloide o linfoide), in rapporto all'età del paziente, al performance status, e alla presenza e gravità delle comorbidità.*

I farmaci attivi delle **leucemie acute mieloidi** sono:
la daunorubicina, associata alla citosina arabinoside.

I farmaci attivi nelle **leucemie linfoblastiche** sono:

- il cortisone,
- la vincristina,
- la daunorubicina e altri, come per esempio il methotrexate.

Le **fasi della terapia** dalle 4 alle 5 settimane sono:

le fasi di induzione, detta anche fase di attacco, che prevede l'utilizzazione dei farmaci capaci o potenzialmente capaci di eliminare le cellule leucemiche.

Se la terapia è capace di ridurre significativamente la popolazione leucemica, e questo dipende dalle caratteristiche biologiche della cellula leucemica e dai suoi meccanismi di resistenza passiamo, *dopo circa 2 settimane* alla:

fase di aplasia, fase in cui se la terapia è stata efficace nell'eliminare la maggior parte delle cellule neoplastiche, che permetterà di trovare un midollo povero di cellule con residui alcuni linfociti e rarissimi blasti.

Dopo questa fase è possibile se il midollo si è liberato della popolazione leucemica, al 21°-28° giorno troveremo un midollo ripopolato con un'emopoiesi normale, *cioè la chemioterapia di induzione è stata capace di eliminare le cellule, di rendere aplastico il midollo, consentendo alle residue cellule staminali normali, che erano state inibite dalla proliferazione neoplastica, di costituire un'emopoiesi normale.*

Durante questo percorso il soggetto deve eseguire, oltre la chemioterapia, la **terapia di supporto**: trasfusionale, antibiotica, antimicotica e antivirale.

La fase dell'aplasia è a più elevato rischio di complicanze infettive ed emorragiche.

Nei soggetti adulti giovani il 5% circa può avere infezioni severe, comprese la sepsi, e il 10% può avere anche infezioni micotiche severe, e i miceti che possono essere o candida o aspergilli, sono i peggiori nemici del paziente immunodepresso. Pertanto, durante questo percorso, *il paziente deve essere in un ambiente protetto, da parte del personale sanitario*

deve essere tenuta un'igiene severa e rigida e soprattutto il *paziente deve fare continuamente indagini colturali, batteriologiche, micologiche, virali* perchè identificare il germe, o l'agente responsabile, aiuta a instaurare una terapia più mirata, anche se spesso questi episodi sono di origine sconosciuta.

*Quali sono le **complicanze** durante il percorso chemioterapico a breve termine?*

Mucositi dovuti all'effetto collaterale della chemioterapia in quanto i farmaci **chemioterapici, agiscono molto sui tessuti altamente proliferanti** e di conseguenza sulle mucose, capelli. Spesso i pz hanno mucositi che possono dipendere dall'igiene del cavo orale, che poi rappresentano la via di soprainfezione; attraverso i danni delle mucose si ha la penetrazione in circolo di agenti che normalmente convivono con noi e che invece si virulentano; le **infezioni, alopecia, emorragie e anemia**.

Tutti questi eventi prevedibili ci invitano ad utilizzare tutte le norme igieniche, tutto l'armamentario terapeutico e l'armamentario della terapia di supporto e solo così il paziente può essere aiutato a superare questa fase. Quindi pensiamo all'importanza dei donatori volontari di sangue che vengono chiamati sempre a qualsiasi orario. Pertanto, *la terapia di supporto è il cardine, insieme alla chemioterapia, che consente di raggiungere l'obiettivo della risposta terapeutica.*

La durata della neutropenia, cioè di aplasia midollare fa la storia del rischio infettivologico. Quanto più lunga è la durata della neutropenia e quanto più profonda è, tanto più il paziente corre il rischio di andare incontro a infezioni. Infatti, **il soggetto non ha neutrofili perché ha una popolazione leucemica**. Abbiamo un paziente che con la chemioterapia e la durata dell'aplasia in 2/3 mesi si ritrova senza granulociti neutrofili e di conseguenza suscettibilissimo di tutti questi eventi.

In casi gravi di persistenza di agranulocitosi si può ricorrere a granulociti neutrofili da donatori sani.

Che cosa temiamo di più nel paziente con leucemia acuta in trattamento?

Il paziente con leucemia acuta può avere **emorragia del SNC**, la più fatale, la **coagulazione extravascolare disseminata** che si può innescare, le **sepsi** batteriche e ancora, la diffusione ematica di infezioni fungine, che sono rare e in genere si localizzano nel cavo orale ma infettano soprattutto fegato e polmoni con le vie respiratorie.

[[Gli aspergilli che vivono nelle zone umide, nelle pareti o polveri, nei periodi di ristrutturazione si associano ad aspergillosi, infezioni polmonari molto severe nei pazienti immunodepressi che si documentano con la TAC, fanno delle localizzazioni tipiche aspergillomi (immagini tipiche) e se si localizzano nei vasi o strutture bronchiali importanti determinano l'erosione del vaso e di conseguenza anche la morte del paziente, con emoftoe severa.]]

Quindi, le infezioni fungine oggi si curano, ma ci possono essere anche eventi fatali; oggi abbiamo antimicotici molto efficaci contro le candidi (vaginali, urinarie, cutanee) e contro gli aspergilli che danno soprattutto infezioni polmonari.

È molto importante la terapia di supporto e qui entra in gioco il ruolo fondamentale dell'infermiere sul management del paziente che va dal mantenimento dell'igiene, l'emocultura eseguite correttamente.

Un'altra cosa temibile è la **lisi tumorale**. Quando ho tonnellate di tumore e somministro subito la chemioterapia, posso indurre acutamente la distruzione cellulare, invece si deve preparare il paziente attraverso una buona idratazione.

Cosa è la lisi tumorale?

Distruzione massiva del clone neoplastico.

Quali sono i soggetti che hanno più rischio di lisi tumorale?

I soggetti che hanno una quota di globuli bianchi superiore a 100.000.

Cosa si può fare per ridurre i rischi di una lisi tumorale?

Una buona idratazione e la somministrazione di antiuricemici.

Perché c'è l'aumento dell'acido urico?

Per la degradazione della cellula; la cellula va incontro a morte e quindi si libera acido urico. Se un soggetto ha livello elevato di acido urico, precipita a livello renale e dà insufficienza renale; gli **somministro antiuricemico per via endovenosa, lo idrato e inizio la chemioterapia in modo lenta e graduale, allo scopo di favorire una lisi graduale.**

La sindrome da lisi tumorale è caratterizzata da *insufficienza renale, insufficienza respiratoria, ipercalcemia, iperpotassiemia, stato soporoso*, e il paziente può arrivare ad avere necessità di intubazione perché sviluppa la *sindrome da distress respiratorio*.

Il paziente è in **remissione**, ma non è guarito, *si deve continuare per impedire che le cellule leucemiche nascoste riemergano e diano la ricaduta*. Per impedire ciò si fa la **chemioterapia di consolidamento** e il paziente fortunatamente ancora è in remissione, ma non si può parlare ancora di guarigione.

I bambini e gli anziani, dopo la terapia di consolidamento, effettuano una **terapia di mantenimento**, mentre i pazienti adulti giovani e i pazienti che hanno una malattia ad alto rischio devono essere avviati ad una **procedura di trapianto con cellule staminali emopoietiche**.

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Meglio definito: trapianto con cellule staminali emopoietiche

Procedura con l'obiettivo di eradicare la popolazione leucemica attraverso l'utilizzazione di una terapia intensiva associata o seguita dalla infusione di cellule staminali emopoietiche.

Cellule staminali sono quelle cellule capaci di ricostituire l'emopoiesi normale in un soggetto sottoposto a chemio – radio terapia intensiva ad alte dosi; cioè quelle cellule che quando il midollo è stato volutamente distrutto nella componente cellulare, può essere ricostituito solo se abbiamo cellule staminali disponibili che somministriamo ai pazienti.

Quanti tipi di trapianti conosciamo?

Allogenico da un'altra persona donatore e ricevente;

Sinergico con donatore gemello

Autologo in cui vengono utilizzati le cellule staminali normali del paziente dopo che lo stesso è stato curato con la chemioterapia; cioè in quel paziente in cui non c'è più evidenza della malattia si possono prendere le cellule staminali.

Il trapianto allogenico può essere:

- *da donatore familiare con HLA compatibile;*
- *da donatore familiare semicompatibile;*
- *da donatore da registro HLA compatibile quindi da donatore non familiare*
- *da cordoni ombelicali congelati criopreservati in banche del cordone ombelicale.*

Più donatori si iscrivono al registro, tanto più i pazienti possono trovare il donatore da registro; quanti più cordoni vengono criopreservati, tanto più i bambini hanno la possibilità di essere curati con il trapianto.

Da dove si prelevano e come si decide se fare un trapianto a un paziente e a un altro no?

Ci sono delle **indicazioni**, che non sempre sono semplice, che vanno **in rapporto alla malattia**, se un paziente ha un linfoma indolente ha bisogno di fare il trapianto se ha risposto bene alla terapia, e se un pz non risponde alla chemioterapia ed ha la malattia attiva sarà utile fargli il trapianto perché le cellule tumorali impedirebbero alle cellule staminali di crescere e ricostituire l'emopoiesi normale!

Dipende **dall'età** e **dalle malattie concomitanti**, se il paziente è cardiopatico o bronchitico cronico o con epatopatia cronica, non può tollerare il trapianto.

Possiamo sintetizzare il tutto dicendo che **dipende dall'aspettativa di vita**. Se ho un paziente con un'aspettativa di vita di vent'anni e so che la malattia se ben curata lo consentirà, si affronta il percorso del trapianto.

Ma da dove prendiamo le cellule staminali?

Si prelevano o dal **sangue periferico**, da donatore o paziente, **dalla cresta iliaca**, posso prenderle **dal cordone ombelicale**.

Qual è la differenza tra cresta iliaca e sangue periferico?

Dalla **cresta iliaca** io devo prelevare 300, 400cc di **sangue midollare** e devo sottoporre il paziente ad anestesia generale, il vantaggio è legato al fatto che prendo direttamente il

sangue midollare raccolto in sacche e criocongelato. Se invece lo prendo *dal sangue periferico*, è una procedura che si fa alla medicina trasfusionale e il donatore o il paziente viene collegato ad una macchina che separa le cellule staminali.

Noi sappiamo che nel sangue periferico ci sono poche cellule staminali e quindi bisogna farle aumentare, somministrando i fattori di crescita e in pochi giorni (4/ 5) lo amplifico, prelevo e di nuovo congelo.

Come si fa a riconoscere che sono cellule staminali?

Attraverso l'analisi del **fenotipo di membrana**, queste cellule staminali possiedono un markers antigenico che si chiama **CD34**.

Si deve sapere quali sono, come sono e soprattutto quante sono perché la quantità deve essere proporzionale alla superficie corporea del ricevente.

Lo svantaggio è la somministrazione dei fattori di crescita che può determinare dolori ossei, soprattutto a livello del bacino, perché dando un fattore di crescita si stimola l'emopoiesi midollare e questa per produrre di più, si espande e di conseguenza provoca dolori ossei. Sono dolori ossei che regrediscono dopo qualche giorno e che sono molto sensibili ai FANS e alla tachipirina. Un'altra alterazione transitoria e reversibile è l'aumento della milza, legata sempre all'espansione dell'emopoiesi.

La selezione del donatore sano è una selezione molto rigorosa, rigida che avviene a monte, prima di iscriversi al registro. Il donatore non deve avere avuto nessuna patologia neoplastica, nessuna infezione particolare, soprattutto quelle da epatite. Deve essere sano. Si fa il prelievo dal sangue periferico e da questo viene fatto il genotipo HLA e poi si viene iscritti nel registro. Quando si viene convocati per la compatibilità si fa un ulteriore esame per vedere il 2° livello di compatibilità.

Abbiamo visto come si seleziona il paziente che deve essere in remissione, di un età senza comorbilità, può essere da donatore sano familiare o da registro.

Trapianto autologo

Nel trapianto autologo la prima tappa è *il prelievo delle cellule staminali periferiche tramite aferesi o espianto di midollo osseo al paziente in remissione completa.*

In genere non si possono superare i 450/500 ml di sangue midollare. Quando il soggetto è robusto, alto con superficie corporea di 2mq si può prelevare un po' di più di sangue, facendo al donatore un auto prelievo di sangue (come negli interventi chirurgici mirati si prende una sacca di RBC concentrati, si deposita alla banca del sangue allo scopo che se dopo l'espianto lui ha bisogno, si riutilizza la sua stessa sacca). Criopreserviamo in azoto liquido che è il messo migliore per congelare (al di sotto di 180°). Dopo che il prelievo viene criocongelato e quindi conservato dalla medicina trasfusionale, il paziente autologo viene ricoverato in un **unità sterile**.

Tutti i trapianti si effettuano in unità sterili, cioè in stanze con basse cariche batteriche, con dei filtri particolari che rendono l'ambienti sterili, periodicamente controllate e dove può accedere solo il personale selezionato; i parenti non entrano ma possono vedere e

comunicare con loro attraverso sistemi, ma il contatto del paziente avviene solo col medico e l'infermiere, preparati e vestiti adeguatamente.

Il paziente ricoverato riceve la **terapia di condizionamento** che può essere chemioterapia o chemioterapia più radioterapia che ha due *obiettivi*: quello di *creare lo spazio midollare per l'attecchimento* e quello di *eradicare la malattia residua minima*. Si infonde la chemioterapia e quando i valori di emocromo sono azzerati, *infondiamo* da un accesso venoso di solito centrale, *le cellule prelevate aspettando 10/14 giorni per consentire l'attecchimento delle cellule infuse*.

Le cellule infuse per particolari caratteristiche migrano negli spazi midollari, come se ci fosse un'attrazione, dove loro vanno perché hanno quelle caratteristiche di membrana loro e dell'ambiente, che le attrae e le porta nelle nicchie midollari.

Dopo circa 14 giorni si riscontrerà una risalita dell'Hb, dei leucociti e dei granulociti neutrofili e successivamente delle piastrine. La durata di permanenza nella unità sterili per autotrapianto varia dai 20 ai 30 giorni.

Quali sono le complicanze?

Soprattutto legate al fatto che *le cellule staminali non sono numerose*, quelle raccolte sono *in numero inferiore a quelle ottimali*; l'attecchimento è più lento e naturalmente possono aumentare le complicanze infettive. Anche questo paziente necessita di monitoraggio, di indagini colturali, di esami, di terapia antibiotica e antimicotica e così via..

Qual è un altro rischio dell'autotrapianto?

Ci può essere qualche **cellula staminale residua patologica** che poi infusa *può far ricadere la malattia*, pertanto il **trapianto autologo** oggi è **indicato per linfomi e mielosi che non hanno un coinvolgimento midollare importante come lo hanno le leucemie acute**. Si può anche ridurre questo rischio attraverso le tecniche di PURGING in vitro sulle cellule staminali raccolte.

Ma le complicanze oggi del trapianto autologo sono soprattutto *infettive* e rappresentano *solo 1-3% di tutti gli eventi*, perché il trapianto autologo, a parte il periodo dell'aplasia, non ha altri rischi particolari come invece il trapianto allogenico, perché sempre per quanto HLA compatibile il midollo è di un estraneo è di un soggetto diverso.

TRAPIANTO ALLOGENICO

Selezione del donatore, prelievo delle cellule staminali del donatore, chemio o radioterapia al paziente, la *fase dell'aplasia che in genere dura di più dai 14 ai 18 giorni*, 2 settimane e mezzo, si infondono le CS e *la ricostituzione midollare si osserva verso il 20/21 giorno.*

Il paziente viene preparato con la terapia che ha come obiettivo: *la creazione spazio midollare, eradicazione della malattia minima residua* ma in più il trapianto allogenico prevede *la terapia immunosoppressiva al ricevente* per ridurre soprattutto la reazione del rigetto. Si fa la profilassi e la terapia delle complicanze infettive e qui **l'incidenza di infezioni virali e micotiche è più elevata** e ritorna preponderante il *rischio di infezioni da CMV* che induce alterazioni d'organo, soprattutto epatiche - polmonari, e la stessa infezione *ritarda l'attecchimento* perché colpisce organi emopoietici. Se un paziente con trapianto allogenico sviluppa un **infezione da CMV**, si ha una complicanza temibile del percorso

Graft versus Host Disease (GVHD) che è una *condizione provocata dalla reazione di cellule immunocompetenti del donatore contro tessuti del ricevente*: una risposta esacerbata della risposta immune del donatore contro tessuti ed organi del ricevente. Qualcuno ha pensato di ridurre questo graft togliendo i linfociti dal contenuto delle cellule staminali infuse, ma soprattutto **risulta molto più efficace immunodeprimere completamente il ricevente**, allo scopo che la battaglia tra i due sistemi immuni si eviti o si riduca al minimo il GVHD.

Clinicamente distinguiamo due forme di GVHD:

1. una **forma aggressiva acuta** che può essere fatale perché colpisce organi come *fegato*, apparato *gastroenterico*, cute e polmoni. I pazienti arrivano ad avere una **tossicità epatica elevatissima**: 20/30 di bilirubina, iperammoniemia, 10/30 scariche diarroiche al dì con perdita di liquidi, arrivando alla distruzione massiva delle mucose dell'apparato gastroenterico. È una reazione molto temibile e non compatibile con la compliance del paziente, poco accettabile, si riesce a gestire parzialmente e spesso è fatale.
2. una **forma cronica non aggressiva**, a volte è desiderata, di grado moderato, perché questa risposta immune non fa altro che agire anche contro le possibili cellule leucemiche residue. Cioè si dice che la GVHD cronica è auspicabile perché comporta, anche, una modesta *Graft versus leukemia, GvL*.

Oggi la **mortalità correlata alla procedura allotrapiantologica** si aggira sul **20/25%** ma è un rischio che il paziente consapevolmente accetta, perché in alcune forme il trapianto allogenico è l'unico in grado di *assicurare o garantire la remissione a lungo termine cioè la guarigione che non possiamo mai ottenere con la chemioterapia*.

Il paziente allotrapiantato ha una prima fase di ricovero che è quella di 30/40 giorni, ma soprattutto è *impegnativo il decorso post allo trapianto in regime ambulatoriale*, perché nei primi cento giorni il paziente può avere riattivazioni di infezioni virali per esempio dopo attecchimento può fare infezione da CMV, da aspergilli e se fa una serie di complicanze infettive bisogna che sia ricoverato, poi dimesso, poi trattato... si complica il percorso nel 50% dei pazienti, mentre il restante 50% fa un percorso accettabile, tranquillo.

Oggi i progressi hanno portato a poter fare i **trapianti da donatore familiare semicompatibile**. Cioè quando non si trova subito il donatore da registro e il paziente ha un fratello o un genitore che sono *semicompatibili al 70/75%* si può anche fare il trapianto da semicompatibile, però è ancora più duro.

Il **trapianto da cordone ombelicale** è un trapianto che si effettua *in età pediatrica o in soggetti adulti giovani* e di superficie corporea media, perché nel cordone ombelicale sono contenute cellule staminali *preziose molto potenti* ma sono poche rispetto a quelle che si possono prelevare dal midollo, dalla cresta iliaca o dal sangue periferico, ma è ampiamente dimostrato che una singola unità di cordone contenga un numero sufficiente di cellule tali da poter ricostituire il sistema emopoietico.

Anche le unità del cordone possono essere **criopreservate** nelle banche del cordone. In Puglia c'è la banca del cordone ombelicale che si trova a San Giovanni Rotondo, dove arrivano tutti i cordoni prelevati dai centri di raccolta: unità di ginecologica e ostetrica. Sono

state selezionate quelle unità che hanno un certo numero di parti all'anno perché bisogna impegnare energie umane ed economiche per poter fare una buona raccolta.

Donazione dedicata: il cordone è per il componente della famiglia che ha una talassemia o leucemia o tumore che può necessitare di trapianto da cordone. Tutte le altre donazioni devono essere di volontaria generosità.

Tutto ciò che passa attraverso le banche private, non è un sistema riconosciuto del Ministero della Sanità, nessun centro trapianti in Italia o Europa prende cordoni da banche private perché le banche per poter essere ritenute idonee devono avere un accreditamento che garantisca sicurezza del prodotto. Una banca pubblica prima di criocongelare, preleva le sacche poi vengono esaminate e poi criocongelato, periodi di osservazione alla madre per 6 mesi e se non ha avuto infezioni o nessuna malattia quel cordone passa al secondo passaggio di criopreservazione per essere donato a chi ha bisogno. Nelle banche private invece viene criopreservato e congelato tutto. Allora il Ministero della Salute ha comunicato che le banche del cordone privato non sono accreditate.

L'altra cosa che deve essere diffusa attraverso l'informazione è che, se una madre volesse donare per una futura malattia di un componente della famiglia anche se lo conserva e lo congela per la banca, può essere utilizzata dalla stessa famiglia. Il cordone ombelicale ha un vantaggio: ha un HLA immaturo e quindi un sistema di compatibilità più semplice, molto più primordiale del nostro.

Il *trapianto da cordone ombelicale* si fa soprattutto a pazienti con *talassemia, aplasia, leucemie*, sono *pazienti pediatrici o giovani* e si può fare il **trapianto con doppio cordone** essendo poche le cellule che si trovano due cordoni con una compatibilità molto vicina si possono utilizzare insieme e l'altra novità è che **le cellule del cordone si possono infondere direttamente con degli aghi nella cresta iliaca del paziente**, per evitare che il passaggio attraverso l'accesso venoso e la migrazione faccia perdere qualche cellula. Si iniettano direttamente nelle trabecole ossee → **Trapianti intraossei**

Il trapianti cura molte malattie 90/70% di vantaggi, ma esiste ancora tossicità e morte per trapiantologia che può oscillare, nell'allogtrapianto, del 10/30 %.

LE PATOLOGIE CRONICHE

Si distinguono anche queste in due gruppi a seconda della linea cellulare coinvolta:

- ∞ Leucemie croniche mieloproliferative
- ∞ Leucemie croniche linfoproliferative.

Le *mieloproliferative croniche* comprendono 4 patologie:

- ∞ leucemia mieloide cronica, LMC;
- ∞ policitemia vera, PV;
- ∞ trombocitemia essenziale, TE;
- ∞ mielofibrosi, MM.

Queste sono 4 sorelle di malattie che **derivano tutte da trasformazione dei progenitori mieloidi e che** nella loro storia naturale col tempo, 2-3 anni a 15-20 anni *possono evolvere in leucemia acuta*.

Sono malattie la cui *diagnosi*, a volte è *di tipo occasionale* oppure sono patologie caratterizzate *clinicamente* da *manifestazioni trombotiche* arteriose, venose, *emorragiche* splenodimia per la splenomegalia .

L'iter diagnostico è identico a quello del percorso diagnostico delle altre emopatie maligne, con la differenza che qui raramente è necessario fare una TAC.

La **LMC**, più diffusa, è caratterizzata da *leucocitosi*, *splenomegalia*, e presenza del *Cromosoma Filadelfia* in tutte le cellule.

Questo cromosoma è uno scambio di un pezzo tra il cromosoma 9 e 22 e si forma il cromosoma Filadelfia, dalla città in cui è stato scoperto, da una cito - genetista donna Janet Rollin che ha identificato lo scambio di questi due pezzi di Cr che portano alla formazione di un gene nuovo che è il responsabile della malattia. È visto che iniettando nei topi questa proteina si determina una malattia identica all'uomo, ma grazie a questi topi si sono trovati farmaci che inibiscono l'attività di questa proteina e oggi rappresentano la terapia risolutiva per questi pazienti.

È il primo esempio di *terapia a target molecolare*. C'è un farmaco che preso oralmente si va a legare specificatamente nel sito di PCR ABL e ne blocca l'azione. La prima volta che si colpisce la cellula tumorale nel suo evento biologico. Infatti, questi pazienti che prima passavano da una fase cronica a quella acuta grazie a questi farmaci riescono a mantenere la risposta per 10/15 anni e più.

Si chiamano **inibitori della tirosin - chinasi** e questi pazienti non hanno più la necessità di fare il trapianto.

La Policitemia vera è una malattia caratterizzata da aumento della massa eritrocitaria. Laboratorio: 18-20g di HB, 6-8 milioni di RBC e un ematocrito che può superare il 60%.

Con un aumento così notevole di eritrociti il sangue sarà viscoso, quindi si avranno i sintomi della iperviscosità e cioè acufeni, vertigini, disturbi visivi. È una malattia dell'anziano e spesso con la policitemia vera va incontro ad eventi fatali cardiovascolari o può avere manifestazioni emorragiche (epistassi, ecchimosi, emorragie gastroenteriche, ictus).

Questi soggetti si curano con i **salassi** e terapia con **idrossiurea**.

Trombocitemia Essenziale. È caratterizzata da un aumento del numero delle piastrine, che troviamo superiori a 450.000, e che possono oscillare anche tra 600.000 e 1 o 2 milioni di piastrine.

Colpisce anziani ma anche giovani.

Esordisce con *manifestazioni trombotiche, emorragiche* per la piastrinosi, perché sono piastrine patologiche non funzionalmente normali per cui anche se ho 1 milione di PLT il soggetto ha queste manifestazioni.

È una malattia cronica, alla diagnosi bisogna escludere che il paziente non sia splenectomizzato per altri motivi, perché se splenectomizzato vuol dire che quella piastrinosi è dovuta al fatto che non avendo la milza non ha attività emocateretica. Bisogna non confondere la trombocitemia essenziale che è una malattia mieloproliferativa cronica da una piastrinosi secondaria ad una splenectomia.

Questi pazienti hanno un *midollo molto ricco di megacariociti che sono patologici e iperproducono le piastrine*; la terapia è la **piastrino aferesi**, quando i valori sono 2/3 milioni di piastrine e la terapia con **oncocardite idrossiurea**.

Mielofibrosi. Malattia dell'anziano, caratterizzata da una grossa splenomegalia e midollo ricco di fibre reticolari, da qui il nome.

A differenza delle altre due, questo *midollo è ricco di fibre reticolari* che crescendo e proliferando portano alla fine ad avere una **pancitopenia**, perché le fibre reticolari ad un certo punto *impediranno al midollo di proliferare e produrre le cellule normali*. Anche qui la terapia è sempre **idrossiurea**. Le complicanze molto severe sono *trombotiche ed emorragiche*.

Per tutte e tre, policitemia vera, trombocitemia essenziale e mielofibrosi, si fa la terapia con idrossiurea che è un antiproliferativo semplice e in alcuni casi si può ricorrere alla splenectomia.

LE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

Le malattie linfoproliferative sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dai sistemi reticolo endoteliale e linfatico. Per eccellenza il gruppo più rappresentativo e frequente nella pratica clinica sono i **linfomi**.

I linfomi sono patologie proliferative clonali che coinvolgono gli elementi della linea linfoide in vari step della maturazione e/o differenziazione.

I linfomi vengono distinti in due gruppi:

- ★ *I linfomi di Hodgking*
- ★ *I linfomi non Hodgking.*

I linfomi non Hodgking si distinguono poi in:

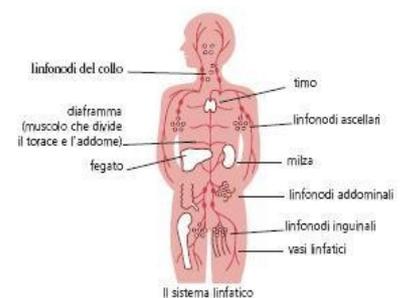
- ∞ linfomi non Hodgking che coinvolgono le cellule linfoidi della linea B
- ∞ linfomi non Hodgking che coinvolgono le cellule della linea T.

I linfomi sono situati dove sono presenti le cellule linfoidi, e quindi: nel midollo osseo, nel sangue periferico e in tutti gli organi emolinfopoietici (milza, linfonodi, nelle tonsille), i tessuti linfatici e altre cellule linfoidi site nei vari organi.

I linfomi sono patologie delle cellule linfoidi e le possiamo trovare espressi clinicamente o coinvolgenti il midollo osseo o i linfonodi (più frequente) o gli organi emolinfopoietici.

Quindi possono essere linfoma dei precursori B o T a partenza dal midollo, perché la cellula linfoide origina nel midollo; la B matura nel midollo e passa nei linfonodi, mentre la cellula T matura nel Timo; questo percorso obbligato della cellula linfoide rende ragione dell'eterogeneità clinica e biologica dei linfomi.

Nello stesso linfonodo il linfoma può originare da diversi punti, come dalla regione midollare, dal centro germinativo...



LINFOMI NON HODGKING

Dagli studi epidemiologici si è visto che i linfomi **non** Hodgking sono in crescita negli ultimi anni, per fattori o meccanismi che in parte non conosciamo per i quali, probabilmente, giocano un ruolo le associazioni con alcuni agenti virali.

Non si conoscono le cause, ma si conoscono meccanismi o delle associazioni con alcuni agenti (virus, batteri):

- ☞ Il virus **dell'epatite C**, in realtà esso non causa il linfoma, ma si è dimostrato che molti *linfomi indolenti* sono associati all'infezione di questo virus. È stato dimostrato attraverso degli studi di caso-controllo che in Italia, in alcune regioni più colpite dall'HCV, come Puglia e Campania, *c'è un'associazione tra incidenza del virus e frequenza di certe patologie come i linfomi indolenti*.
- ☞ Il virus ***Helicobacter pilori*** è associato con il linfoma gastrico. Il batterio può produrre sostanze che causano danni alle cellule e con il tempo possono sopraggiungere gastrite infiammatorie croniche, curato con terapia antibiotica. A lungo andare in alcuni casi si può sviluppare il linfoma che è la forma più frequente, più raramente un carcinoma.
- ☞ **HHV-8 (herpes virus 8)** che determina specifiche infezioni,
- ☞ **HTLV-1** (Human T - lymphotropic virus 1 ossia Virus 1 dei linfociti T dell'uomo) è endemico nel Giappone, è molto aggressivo ed è stato dimostrato il genoma virale all'interno delle cellule linfomatose, quindi c'è una associazione più forte. È responsabile delle leucemie acute linfoblastiche,
- ☞ Il **virus di Epstein-Barr (EBV)** virus della mononucleosi infettiva, che determina linfadenomegalia, febbre, leucocitosi, linfocitosi. È stato visto che questo virus è associato sia ai linfomi di Hodgkin e sia ai non Hodgkin, esso non lo determina, ma l'associazione è troppo forte.

Accanto a questi agenti che giocano probabilmente “un ruolo”, una parte, nell'evento della malattia ci sono altre **alterazioni di tipo genetico - molecolare**, cioè è stato documentato che alcune *anomalie citogenetiche* (traslocazioni di cromosomi, delezioni di cromosomi ...) *sono riscontrate in alcuni tipi specifici di linfomi*, come il Linfoma di **BURKITT**, è molto aggressivo, associato al virus dell'EBV, endemico in alcune popolazioni dell'Africa colpisce soprattutto i bambini, mentre nei paesi occidentali colpisce gli adulti giovani, è associato all'alterazione cromosomica 8-14 in cui è coinvolto il gene MIC oppure la proteina P53.

La **proteina P53** definita come il “guardiano della cellula” perché controlla l'apoptosi che è uno dei meccanismi che regola la morte cellulare e molti tumori hanno l'alterazione dell'apoptosi. Alterazioni della proteina P53 sono riscontrabili in alcuni linfomi.

Questi due esempi convalidano l'ipotesi che all'interno della cellula coinvolta nella linfoma genesi, accade qualcosa di intrinseco nella cellula che fa scattare la trasformazione da cellula linfoide normale in cellula linfoide linfomatosa; associazione con meccanismi esterni ma soprattutto alterazioni interne della cellula che la trasformano.

Nel 2011 non siamo in grado di dire la causa sicura responsabile di tutti i linfomi. Tranne che per le Forme Secondarie ad eventi Tossici Secondari Documentati. Dopo Chernobyl si sono riscontrate molte aplasie midollari, molte mielodisplasie, molte leucemie. Perché l'irradiazione massiva, a dosi elevate, in un determinato organismo, ed in particolare al

midollo osseo, che è un tessuto altamente proliferante e quindi più colpito dall'evento tossico delle radiazioni. È diretta ci deve essere l'organismo e la radiazione. Gli eventi tossici ed in particolare i disastri giocheranno un ruolo non soltanto, nelle patologie oncoematologiche, soprattutto in queste ma anche in altri tumori, come i cutanei.

Non si conoscono le cause ma conosciamo i meccanismi coinvolti nella trasformazione linfoma tosa: associazioni con virus, anomalie citogenetiche molecolari, alterazione dei geni come P53 (che controlla la proliferazione e la differenziazione cellulare).

Quali sono, quanti tipi di linfomi?

Sono numerosissimi. I medici utilizzano per fare diagnosi di linfoma i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Criteri di classificazione:

➤ **Fenotipico.** Si studia il fenotipo di membrana per analizzare gli antigeni, in particolare per i linfociti utilizziamo gli antigeni B e T che ci permette di differenziare due gruppi di linfociti. Quindi il primo criterio di questa classificazione è basato sulla distinzione dei **linfomi a fenotipo B** e **linfomi a fenotipo T**. La cellula linfoide esprime gli antigeni di superficie o B o T:

- Gli antigeni per il B sono: CD19, CD20, CD22, CD23;
- Gli antigeni per il T: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8

➤ **Maturità della cellula** vengono classificati i *linfomi a cellule più immature*, ovvero quelle che partono dal midollo osseo, come i linfoma linfoblastiche; i *linfomi delle cellule linfoidi più mature* situate prevalentemente nei linfonodi, nella milza e in tutte le altre strutture periferiche.

➤ **Biologica** in base alle alterazioni cromosomiche e citogenetiche della cellula.

Questa classificazione ci dice che non tutti i linfomi si comportano allo stesso modo, non tutti necessitano della stessa terapia, non tutti hanno un decorso clinico uguale: avrò il linfoma linfoblastico altamente aggressivo che può dare un esito fatale al paziente ed il linfoma linfocitico, più maturo, che avrà un decorso indolente.

Diagnosi

Il percorso diagnostico è identico sia per i linfomi Hodgkin e non Hodgkin.

Prima di tutto occorre fare una buona anamnesi. I pz si recano in genere dal medico perché notano la presenza di un linfonodo, di una tumefazione o a livello latero-cervicale, ascellare o inguinale, nelle zone in cui lui stesso può constatare. Altri sintomi sono la febbre, febbricola, sudorazione spesso notturna, calo ponderale, tosse con dispnea, per il coinvolgimento di linfonodi mediastinici, eseguendo una radiografia del torace si evidenzia la massa mediastinica. Un altro sintomo può essere l'ipertrofia tonsillare per localizzazione del linfoma a livello della tonsilla, perché un tessuto linfopoietico, può dare difficoltà respiratoria e disfagia, con senso di costrizione e soffocamento. Si possono evidenziare dei linfonodi addominali profondi, che se coinvolgono l'ilo epatico, può dare ostruzione alle vie biliari e quindi il pz esordisce con l'ittero.

L'anamnesi e l'esame obiettivo ci permettono di individuare la sede/i di coinvolgimento della malattia linfomatosa.

Esami da eseguire sono:

- ❖ **Esami di laboratorio:** emocromocitometrico, funzionalità epatorenale, VES, LDH, cupremia, ceruloplasminemia, fibrinogeno, fosfatasi alcalina, ferritina.
- ❖ **Biopsia del linfonodo sospetto:** del linfonodo che si presenterà di consistenza duro elastico, aderente ai piani profondi e spesso non dolente. L'asportazione serve per poter effettuare un **esame istologico** eseguito dall'anatomo patologo che ci permette di determinare la diagnosi del linfoma.
- ❖ *Radiografia del torace*
- ❖ *Eco epatosplenica*
- ❖ *TAC Total body, compreso il cranio* perché ci sono dei linfomi che si localizzano a livello del SNC;
- ❖ *Biopsia osteomidollare* per vedere se è coinvolto anche il midollo osseo,
- ❖ *PET con mdc*, che oggi sostituisce la scintigrafia e la linfangiografia è un sistema che rileva le sedi del linfoma che a volte non sono evidenziate in maniera completa dalla TAC. Però i due esami sono complementari: Tac + Pet

Una volta fatta la diagnosi si stabilisce la *stadiazione* della malattia, cioè *quantificare la malattia nelle diverse sedi coinvolte*:

Stadio 1: il tumore interessa un unico distretto linfonodale;

Stadio 2: il tumore interessa due o più distretti linfonodali situati tutti da un solo lato del diaframma (o sopra, nel torace, o sotto, nell'addome).

Stadio 3: il tumore è localizzato ai linfonodi su entrambi i lati del diaframma;

Stadio 4: il tumore si è diffuso oltre i linfonodi con metastasi a distanza, per esempio a fegato, polmoni o ossa.

La stadiazione e isto tipo WHO sono importanti perché ci aiutano a definire la migliore terapia. La terapia dipende dal tipo di linfoma.

LINFOMA MALT (Tessuto Linfoide Associato alle Mucose)

Il Linfoma MALT si localizza a livello della mucosa di alcuni organi e in particolare nella mucosa dell'apparato gastroenterico. Il MALT comprende la mucosa e la sottomucosa del canale gastroenterico, delle vie respiratorie, apparato genitourinario, ghiandole salivari e ghiandola mammaria in corso di allattamento.

Lo stomaco ne è maggiormente colpito, raramente interessa la mammella e la tiroide.

Il linfoma Malt è stato associato all'H. Pilory. E' stato dimostrato che il responsabile importante è l'H. pilori, perché provoca la gastrite e nel processo infiammatorio cronico, proliferano le cellule e in particolare le cellule B. Quindi l'iper proliferazione dei B, prolungata e sostenuta nel tempo perché la terapia antibiotica non è efficace, perché il batterio è troppo resistente, a lungo andare con l'aggiunta di altri meccanismi genetico - molecolari inducono questi linfociti B a trasformare la gastrite cronica in linfoma Malt B. Il linfoma gastrico è subdolo, ci si accorge solo se si fa la EGDS per l'H. Pilory, a quella di controllo, dopo Ab Terapia è ancora presente e quindi si passa alla Biopsia e trova il linfoma. In questo caso il pz passa dalla cura per una malattia infiammatoria cronica alla chemioterapia. I Malt sono molto spesso a prognosi favorevole, rispondono molto bene alla chemio.

I sintomi sono simili alla gastrite con epigastralgia, dolore, difficoltà alla digestione, senso di peso all'epigastrio. Per *diagnosticarlo*: EGDS e Biopsia gastrica.

LINFOMI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Molto **aggressivi**, insorgono in maniera acuta, i sintomi sono: cefalea, diplopia, difficoltà nella deambulazione, disturbi del sensorio, stato soporoso, fino al coma.

La *diagnosi* molto spesso è difficile effettuarla poiché *non tutti i pazienti si possono sottoporre ad un intervento chirurgico per eseguire la biopsia della lesione*. Il SNC è molto delicato, il dubbio delle lesioni a suo carico nascono dal fatto che potrebbero essere anche metastasi a distanza, per un altro tipo di tumore. Molto spesso si cerca di effettuare la biopsia su *soggetti giovani che hanno delle possibilità terapeutiche*. Mentre sulle persone anziane, non eleggibili per l'intervento, si cerca di fare una diagnosi di tipo radiologico con Tac, RMN, e terapia basata sul cortisone e mannitolo, dato che le cellule linfoidi sono molto sensibili alla terapia corticosteroide.

Per alcuni linfomi si deve ricorrere anche alla **rachicentesi**, puntura lombare, per poter evidenziare la presenza o meno di cellule nel liquor, questo ci indica la diffusione meningeale (come nel leucemie acute linfoblastiche).

I LINFOMI CUTANEI

Sono i linfomi che si localizzano primitivamente sulla cute, difficile da diagnosticare perché possono simulare altre malattie cutanee, e quindi i pz si rivolgono al dermatologo per l'eritema, il prurito, lesioni nodulari. Si risolve l'enigma con la Biopsia della lesione più sospetta.

Ci sono due forme di linfomi cutanei più frequenti e sintomatici:

🔗 *micosi fungoide*: perché ha degli aspetti simili alle lesioni da miceti, perché quando queste lesioni sono più prominenti assumono l'aspetto di funghi, in realtà oggi si arriva molto prima alla diagnosi. Non sempre si effettua la chemioterapia. A volte basta *l'asportazione chirurgica* o si utilizza un trattamento a *raggi ultravioletti* che permettono di ridurre la lesione. Sono dei linfomi che raramente si associano ai linfonodi profondi.

🔗 *sindrome di Sézary*.

La micosi fungoide è un linfoma non Hodgkin dei linfociti T che interessa primitivamente la cute; nelle fasi più avanzate può diffondersi ai linfonodi e agli organi interni. La malattia inizialmente si presenta con lesioni di vario tipo che possono essere asintomatiche e durare anche anni, durante i quali la malattia può essere confusa, l'enigma viene risolto dopo biopsia cutanea della lesione sospetta. Ha alcuni aspetti dell'infezione da miceti, si formano lesioni eritematose ed eczematose, passa allo stadio delle placche e quindi allo stadio di "fungo", quando queste lesioni cutanee sono molto prominenti. Se nel sangue sono presenti le cellule neoplastiche si parla di Sindrome di Sézary; è considerata l'ultimo stadio della micosi fungoide.

LINFOMI DEL MEDIASTINO

🔗 Linfoma primitivo del mediastino (PMBL)

☞ Linfoma linfoblastico

Sintomi sono tosse e dispnea, in stati più avanzati si presenta un edema a mantellina, con ingombro del mediastino con il circolo vascolare molto evidente a livello cutaneo. Colpisce prevalentemente i soggetti **giovani**, coinvolge le pleure, il pericardio, molto spesso anche **SNC** e il **midollo osseo**, è istologicamente e clinicamente **aggressivo** può essere **B o T**.

Una volta definita la diagnosi istopatologica e la stadiazione clinica, si valuta se il paziente può eseguire la terapia, e quindi dovrà essere sottoposto a:

- ☞ una *valutazione cardiologia* con un ecocardiogramma,
- ☞ *Markers HBV e HCV*, se attivi dovrà essere contemporaneamente trattato per l'epatite o fare l'immunoprofilassi, perché il soggetto è già immunodepresso e se si effettua la chemioterapia si rischia mandare il pz incontro ad una epatite fulminante, per questo motivo occorre valutare prima di eseguire la terapia.

Se il paziente è eleggibile, si esegue la *terapia*:

☞ **chemioterapia**

☞ **radioterapia**

☞ **anticorpi monoclonali**. Gli anticorpi monoclonali a disposizione sono quelli B, e quindi possiamo trattare soprattutto i Linfomi di tipo B. Il farmaco più utilizzato per il trattamento di linfoma a cellule B negli adulti è l'anti-CD20, RITUXIMAB che rappresenta UNA Terapia Target perché va a colpire la cellule patologiche che esprimono sulla superficie di membrana l'antigene CD20.

☞ **anticorpi monoclonali coniugati con isotopi radioattivi**

☞ **trapianto**.

Per i soggetti giovani occorre prestare attenzione in quanto la chemioterapia può dare a lungo termine **sterilità** e **infertilità**, per questo per i ragazzi si fa la *conservazione degli spermatozoi*, prima di iniziare la chemio immunoterapia, mentre per le ragazze c'è la possibilità di conservare gli *ovociti*, anche se è più complessa la procedura perché richiede la stimolazione ormonale o una piccola procedura chirurgica, non sempre possibile da eseguire a causa della malattia e richiede dei tempi molto lunghi.

Il **RITUXIMAB** è l'anticorpo monoclonale più frequentemente utilizzato nel trattamento dei linfomi non Hodgkin si lega alla proteina CD20 che si trova sulla superficie dei linfociti B. In questo modo i linfociti B vengono distrutti. Successivamente l'organismo è in grado di riprodurre linfociti sani, che nel giro di pochi mesi ritornano a livelli normali.

In base alle "curve di sopravvivenza", utilizzate in oncologia ed ematologia, si valuta aspetto clinico del paziente per definire la migliore terapia, queste curve ci permette di evidenziare i miglioramenti ottenuti con l'utilizzo del solo anticorpo monoclonale, rispetto alla sola chemioterapia, aumentando il numero dei pazienti potenzialmente guaribili o curabili.

Per migliorare ulteriormente l'efficacia dell'anticorpo monoclonale è stato coniugato con un anticorpo con isotopo radioattivo, si parla di **radio immunoterapia** come se si facesse contemporaneamente l'immunoterapia che si coniuga all'isotopo radioattivo rendendo molto più efficace l'eliminazione della cellula. Come una radioterapia total body, colpisce tutte le cellule in maniera più attiva, però c'è una **tossicità maggiore** per questo vengono effettuate

per le forme più **aggressive, recidive, resistenti** e che **non rispondono all'anticorpo monoclonale classico**.

Lo schema utilizzato nella chemioterapia è il Chop, è costituito da:

Ciclofosfamide, agente alchilante che danneggia il DNA legandosi ad esso e causando legami incrociati.

Hydroxydaunorubicin (chiamato anche doxorubicina o adriamicina), un agente intercalante che danneggia il DNA inserendosi tra le basi del DNA.

Oncovin (vincristina), che impedisce alle cellule di duplicare legandosi alla tubulina, proteina .

Prednisone o prednisolone, corticosteroidi.

Questo regime può anche essere combinato con l'anticorpo monoclonale **Rituximab** se il linfoma è di cellule B origine, questa combinazione si chiama **R-CHOP** o **CHOP-R**.

I LINFOMI HODGKIN

Sono caratterizzati per la presenza nei linfonodi di cellule **Reed-Sternberg**.

Sono dei linfomi che colpiscono maggiormente i *soggetti giovani*, ci sono due picchi d'età uno *tra i 20 e 30* l'altro intorno ai *60 anni*, hanno una prognosi più favorevole rispetto ai non Hodgkin.

I sintomi clinici possono essere: febbre, sudorazione spesso notturna, prurito, dolori ossei e presenza di linfonodi latero-cervicali, sopraclaveare e del mediastino. Non conosciamo le cause di insorgenza, ma si considerano responsabili alcuni virus come quello della mononucleosi.

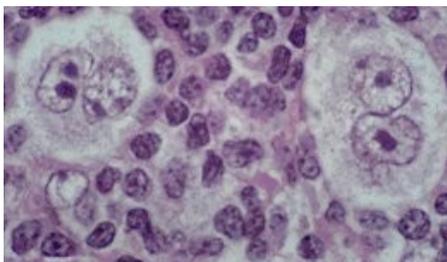
L'origine delle cellule Reed-Sternberg e delle cellule di Hodgkin è **B linfocitaria**, quindi i LH *interessano solo le cellule della linea B*.

La stadiazione e il percorso diagnostico è uguale a quelli di non Hodgkin, la terapia è diversa è solo chemioterapia, si usa lo schema **ABVD**, si effettua l'immunoterapia solo nei casi avanzati, si può giovare del trapianto e soprattutto dell'autotrapianto, il 70-80% dei pazienti rispondono in maniera positiva alla terapia e se questa dura oltre i 5 anni possono considerarsi "guariti". (non intendiamo con il termine guarigione il concetto che indichiamo per tutte le altre malattie, in onco ematologia si intende Guarita una persona che ha una lunga remissione, completa, duratura e persistente della malattia).

Lo schema ABVD comprende i seguenti farmaci:

Adriamicina
Bleomicina
Vinblastina
Dacarbazina

Il linfoma di Hodgkin differisce dal non Hodgkin per caratteristiche cliniche e strategie terapeutiche differenti. La sua prima descrizione risale nel 1832, origina dai Linfociti B, e ha una classificazione WHO che si basa essenzialmente, non sul fenotipo ma, sulle cellule tipiche di Reed-Sternberg, che sono molto voluminose, con nucleo polilobato, e si trovano all'interno del linfonodo, però non occupano tutto il linfonodo. Accanto a queste ci sono le cellule di Hodgkin fammiste ad altre cellule di diverso tipo (Linfociti, gran. Neutrofili ed Eosinofili).



Linfonodo. Le cellule di Reed-Sternberg sono le due cellule giganti con due nuclei ed uno o due nucleoli ben evidenti. Le altre cellule sono in maggioranza.

Istologicamente perché è diverso il linfoma di Hodgkin dal Non Hodgkin?

Per alcune caratteristiche:

- ☒ non è caratterizzato da una popolazione omogenea,
- ☒ presenza di cellule Reed-Sternberg e delle cellule di Hodgkin.

☞ c'è una popolazione definita come “reattiva”, mista alla popolazione neoplastica, con cellule Reed-Sternberg e cellule di Hodgking, mentre gli altri linfomi la popolazione è più omogenea, tutta neoplastica.

Nel 70% dei casi c'è nella **forma sclerosi nodulare** il coinvolgimento del **mediastino**, con l'interessamento dei linfonodi mediastinici, in questo caso la diagnosi viene effettuata dal *chirurgo toracico* con la toracotomia per poter prelevare del tessuto linfonodale e fare l'esame istologico.

In generale il percorso diagnostico è uguale ai linfomi non Hodgking.

Leucemia Linfatica Cronica (LLC)

È un *disordine linfoproliferativo clonale*, nel 95% dei casi riguarda i linfociti B solo il 5% è a carico dei T, prolifera nel midollo osseo, passa nel sangue periferico e possono coinvolgere tutte le strutture linfonodali e spesso si associa a splenomegalia.

È una malattia che colpisce soprattutto i soggetti anziani, rara nei soggetti giovani, quasi mai descritta in età pediatrica.

La *diagnosi* avviene *occasionalmente* in quanto il soggetto fa degli esami di laboratorio, che con l'emocromo rileva una **leucocitosi con linfocitosi**.

Senza segni clinici rilevanti. Quando i sintomi sono presenti: *linfadenomegalia*, splenomegalia con splenodinia, frequenti processi infettivi, di tipo batterico e virale soprattutto erpetiche, **anemia e piastrinopenia**.

L'anemia e piastrinopenia in questi pz può essere attribuita a **due cause**:

infiltrazione midollare: la proliferazione linfocitaria inibisce i megacariociti e gli eritroblasti

autoimmune: i linfociti B normalmente producono gli anticorpi contro agenti estranei, ma essendo neoplastici producono anticorpi contro le proprie cellule.

In questi pz potremmo avere quindi Anemia emolitica e/o piastrinopenia autoimmune.

La leucemia linfatica cronica è caratterizzata dalla possibile presenza di **anomalie citogenetiche, molecolari, cromosomiche** come quella a carico del **cr17** che si associa ad un a prognosi molto **severa**.

Per la *diagnosi e la stadiazione* si utilizza la stessa metodica dei Non Hodgkin:

- ☞ Radiografia del torace
- ☞ Eco addome
- ☞ Tac total body (non è indicata la PET)
- ☞ Biopsia osteomidollare.

Distinguiamo tre stadi:

- ☞ **stadio A**: quando sono coinvolti meno di tre sedi linfonodali.
- ☞ **stadio B**: quando sono coinvolti più di tre aree linfonodali.
- ☞ **stadio C**: se presente anemia e piastrinopenia.

I soggetti nello stadio A hanno una sopravvivenza superiore ai 10 anni rispetto al B e C che sono più avanzati.

Questa malattia in molti casi non necessita di alcun trattamento ma solo di un **monitoraggio clinico ed ematologico** continuo, non necessitano di trattamento i pz in stadia A e B iniziale, vengono trattati solo i pazienti in **stato attivo**, dato che si è visto che nonostante il trattamento la malattia è sempre in continua progressione, e si rischia solo in un accumulo di tossicità farmacologia.

Per questo è stato stabilito dalla comunità scientifica di trattare solo nel caso in cui il paziente presenta sintomi: calo ponderale, astenia, febbre, un incremento della massa linfocitaria, un coinvolgimento massivo degli organi e di molti linfonodi e soprattutto se presenta anemia e piastrinopenia di tipo non emolitico, perché quelle di tipo emolitiche vengono trattate con lo steroide.

La terapia utilizzata si basa sulla **chemioterapia**: chlorambucil, *ciclofosfamide*, flurarabina associata al cortisone, e con l'anticorpo monoclinale **antiCD20**.

I pz possono vivere oltre i 20 anni, ma LLC pur essendo una malattia a decorso benigno, a cinetica cronica lenta nel tempo, in alcuni casi può trasformarsi in malattia aggressiva come:

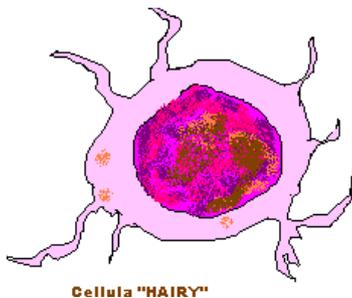
- ⌘ *leucemia acuta*,
- ⌘ *leucemia proliferativa*,
- ⌘ *sindrome di Richter*, caratterizzata da un linfoma a grandi cellule molto aggressiva.

Per questo motivo *il paziente deve essere costantemente monitorizzato con l'osservazione dei parametri clinici e di laboratorio* (controlli effettuati ogni 3 – 6 mesi a seconda dei casi), andando a valutare se c'è un aumento della linfocitosi, se compare febbre o altre sintomatologie clinica che fa capire che il decorso della malattia si sta modificando, i pz deve essere trattato in maniera diversa.

Leucemia A Cellule Capellute (Tricoleucemia O "Hairy" O LCF)

È una leucemia cronica a fenotipo B caratterizzata da splenomegalia.

Percorso diagnostico e stadiazione si svolge come per le altre malattie linfoproliferative, mentre la terapia è diversa perché si può giovare di farmaci come la **PENTOSTATINA**, il **RITUXIMAB** anti-CD20 (immunoterapia) e in alcuni rari casi, nel tempo, in cui la milza diventa di dimensioni molto grandi si può ricorrere alla **splenectomia** cioè asportazione della milza.

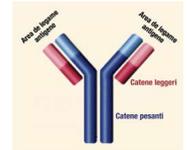


Cellula "HAIRY"

La prima conseguenza della malattia è la presenza nel sangue (ma anche nella milza, nel midollo osseo, nel fegato, e a volte nei linfonodi) di un accumulo di linfociti proliferanti che, all'osservazione microscopica, presentano delle caratteristiche propaggini filamentose del citoplasma. Queste propaggini sono così sottili da essere simili a capelli.

MIELOMA MULTIPLO

Patologia caratterizzata dalla proliferazione clonale incontrollata delle plasmacellule.



Le plasmacellule sono presenti a livello midollare in piccola quantità il 2-4%, producono le immunoglobuline di vario tipo: **IgG, IgA, IgM, IgD, IgE**.

Quando si manifesta il mieloma la plasmacellula da normale diventa plasmacellula mieloma tosa, non rispetta più le regole e produce solo Ig di un unico tipo. Le plasmacellule del mieloma a differenza di quelle normali producono una Ig di un solo tipo, causando al soggetto un grave **deficit dell'immunità umorale**. Il MM è una proliferazione incontrollata di plasmacellule clonali che producono tutte un unico tipo di Ig ed è definito "Multiplo" perché coinvolge vari distretti ossei. Il MM è la malattia caratterizzata dalla presenza della PARAPROTEINA Ig monoclonale unica presente.

Il MM coinvolge vari distretti:

↻ **il midollo osseo**, dove proliferano le plasmacellule;

↻ **l'apparato scheletrico**, dove si documenta la presenza di aree **osteolitiche** a livello del *cranio, bacino, ossa lunghe e corpi vertebrali*. Queste lesioni osteolitiche possono determinare fratture patologiche, e nel caso dei corpi vertebrali determina schiacciamento dei corpi vertebrali, crolli vertebrali e di conseguenza possono insorgere delle *neuropatie* che possono portare a disturbi funzionali degli arti (aplagia). Le lesioni osteolitiche esaminate istologicamente documentano *infiltrazioni di plasmacellule* e alla produzione da parte di queste di citochine che favoriscono **l'osteolisi**.

↻ **I reni**: il paziente può essere colpito da **insufficienza renale acuta o cronica**, con patogenesi per infiltrazioni delle plasmacellule nel parenchima renale o dall'iperproduzione di uricemia, si verifica o per eccesso di produzione o per difficoltosa eliminazione renale di acido urico, che determina una **nefropatia uratica**. Il pz può avere una **nefropatia ipercalcemica** perché le lesioni osteolitiche determina la liberazione di calcio.

↻ **SNC**: non solo per il midollo spinale schiacciato dal crollo vertebrale, ma perché la quantità di *paraproteina* presente che determina un'alterazione del quadro elettroforetico e che rende il sangue iper viscoso. L'iperviscosità ematica può dare: stato soporoso, alterazioni del microcircolo e della funzionalità piastrinica.

Il quadro clinico del mieloma multiplo è **polimorfo** cioè è in grado di assumere aspetti e modi diversi, dipende dall'atipie e dall'anarchia delle plasmacellule. Il paziente nella fase iniziale può essere *asintomatico*, ma se il MM è attivo i *sintomi* possono essere semplici (come una modesta insufficienza renale, dolori ossei), oppure si può presentare un quadro clinico più severo: fratture patologiche, crollo vertebrale, paresi o paraparesi, plegia, stato soporoso, coma, insufficienza renale.

Il paziente è multidisciplinare per le diverse compromissioni d'organo, inoltre se le plasmacellule proliferano e sostituiscono l'emopoiesi normale avremo **anemia, piastrinopenia, neutropenia** e di conseguenza emorragie e infezioni.

Ma la causa d'infezioni è legata non solo alla neutropenia ma anche al **deficit dell'immunità-umorale** (perché l'organismo non produce tutte le immunoglobuline che servono).

Varianti del MM:



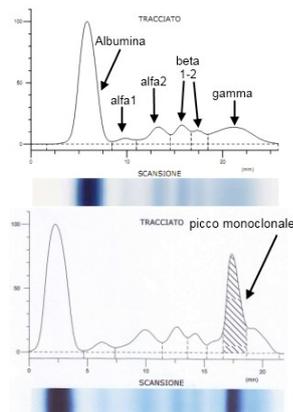
Classico:



plasmocitoma solitario osseo (PSO) o di altro organo;



la leucemia plasmacellulare quando le plasmacellule sono di più del 15% nel sangue periferico, cioè il passaggio delle plasmacellule dal midollo osseo al sangue periferico.



Diagnosi:

- ☞ **Elettroforesi proteica** evidenzia un picco delle Ig nella regione gamma e alcune volte anche nella regione beta 2, nel sangue c'è un picco monoclonale.
- ☞ **immunofissazione sierica** che ci permette di definire il tipo di Ig più frequenti sono IgA e IgG, può coinvolgere una sola delle catene leggere kappa o lambda.
- ☞ **Agoaspirato del midollo.**
- ☞ **Biopsia osteomidollare** per valutare il numero delle plasmacellule nel midollo.
- ☞ **Rx dello scheletro in toto**, comprende il cranio, il bacino, rachide in toto, le ossa lunghe, per escludere la presenza di lesioni ossee causate da un eccesso di plasmacellule; non è indicata la TAC.
- ☞ **Risonanza magnetica** del rachide, perché spesso ci sono proliferazioni di masse di plasmacellule che compromettono significativamente il sistema nervoso.

Ci sono inoltre dei parametri clinici e di laboratorio che ci permettono di stadiare/quantizzare la malattia e scegliere la terapia giusta:

- ☒ Dosaggio beta2 microglobulina
 - ☒ dosaggio della componente monoclonale,
 - ☒ dosaggio della proteina C reattiva,
 - ☒ valore dell'emoglobina, per l'anemia,
 - ☒ calcemia (può essere aumentata a causa di sostanze prodotte dalle plasmacellule)
 - ☒ numero e presenza delle lesioni osteolitiche
 - ☒ quantità dell'immunoglobuline (varia a seconda se IgA o IgG)
 - ☒ proteina Bence Jones nelle urine proteina anomala secreta dalle plasmacellule.
- ❖ esame emocromocitometrico completo (per valutare eventuale anemia e/o leucopenia e/o piastrinopenia), VES, LDH,
 - ❖ funzionalità renale con esame urine, creatinina, azotemia, proteinuria delle 24 ore (può essere alterata a causa del deposito delle proteine monoclonali nel rene, dell'ipercalcemia ecc.)
 - ❖ Proteinemia totale ed elettroforesi delle proteine, dosaggio delle immunoglobuline, immunofissazione (servono per stabilire la quantità di proteine monoclonali ed il tipo)

La stadiazione del mieloma multiplo serve a valutare la diffusione della malattia nell'organismo, a valutarne la gravità, a prevederne l'evoluzione ed a stabilire il tipo di terapia migliore nel singolo caso.

Il mieloma multiplo presenta **tre stadi (1, 2, 3)** a seconda dei parametri di laboratorio.

Il MM pur essendo una malattia cronica può evolve:

- ❖ Insufficienza renale acuta e poi cronica, che porta il paziente in emodialisi,
- ❖ Complicanze infettive ed emorragiche severe,
- ❖ Leucemia plasmacellulare,
- ❖ Leucemia acuta mieloide.

Terapia

La terapia del mieloma multiplo si basa sull'uso del Cortisone e del *melfalan*; su farmaci nuovi come *lenalidomide* e *talalidomide* farmaci anti angiogenetici, e il *Bortezomib*. Può essere indicato il trapianto e in modo particolare l'autotrapianto. All'autotrapianto vengono avviati soprattutto i soggetti giovani e coloro che dopo aver risposto alla chemioterapia riescono a mobilizzare le cellule staminali. Lo scopo dell'autotrapianto è quello di eliminare le plasmacellule residue che possono essere responsabili delle ricadute (trapianto di midollo con cellule staminali).

GAMMAPATIE MONOCLONALI

*Le gammopatie monoclonali sono un gruppo di condizioni caratterizzate solo dalla presenza della **paraproteina**, non ci sono lesioni ossee, hanno un'infiltrazione midollare di plasmacellule che è minore del 10%.*

Venivano definite: “di significato non determinato” (MGUS) dette anche benigne.

Spesso queste condizioni creano degli iperallarmismi perché il pz appena vede la segnalazione pensa al mieloma. Il compito dell'ematologo e del medico è escludere che non abbia un mieloma multiplo, perché questa malattia può essere d'accompagnamento ad altre malattie, oppure non avere nessuna causa identificabile e prendono il nome di *Gammopatie idiopatiche*.

Per escludere che la gammopatia non sia secondaria al mieloma si deve effettuare:

- ∞ ago aspirato del midollo
- ∞ Rx dello scheletro in toto

Il paziente deve essere costantemente monitorizzato, più o meno 2 volte l'anno a seconda dell'entità, perché il 10-15% di queste gammopatie possono evolvere.

Inoltre si deve escludere che essa non sia d'accompagnamento ad un disordine linfoproliferativo, come può essere un linfoma, una leucemia linfatica cronica o la macroglobulinemia di Waldenström.

MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM

Alcune gammopatie di tipo IgM sono legate ad una patologia che è la **macroglobulinemia di Waldenström**. Questa è una malattia cronica caratterizzata da proliferazione incontrollata di cellule linfoidi B che si accompagna ad una iperproduzione anomala di immunoglobuline di tipo IgM.

E' una malattia che può insorgere in maniera subdola con problemi di iperviscosità e quindi questi soggetti spesso giovani presentano alterazioni del visus, parestesie, a volte problemi di polineuropatie. Complicanze più gravi possono essere emorragia, anemia perché queste cellule linfoidi infiltrano nel midollo, splenomegalia.

Diagnosi

- Ago aspirato
- Biopsia osteomidollare
- Rx torace
- Eco addome (per valutare se presente una splenomegalia)
- Tac total body

Iter diagnostico che effettuiamo per la leucemia linfatica cronica.

La macroglobulinemia di Waldenström ha necessità di un monitoraggio clinico ematologico continuo, in alcuni casi non ha bisogno di nessun trattamento, mentre in altri casi si deve ricorrere alla chemioterapia, alla plasmaferesi, quando i pz presentano un quadro di iperviscosità sintomatico come lo stato soporoso, e all'anticorpi monoclonali anti - CD20.

La plasmaferesi, sistema tecnologico che consente di eliminare il plasma che ha la componente monoclonale e di re infondere al paziente tutto il resto, quindi eritrociti – leucociti – piastrine e integrare poi con la trasfusione di plasma fresco a sostituzione di quello eliminato.

EXTRA

La **plasmaferesi** consiste nel prelievo di sangue da un sog. con immediata separazione della componente liquida dalla corpuscolata RBC, WBC e PLT; grazie all'ausilio di un separatore meccanico automatizzato, che suddivide le due componenti tramite centrifugazione. Durante la plasmaferesi, quindi, al donatore viene sottratta la sola parte liquida del sangue (plasma), mentre la componente cellulare gli viene restituita tramite lo stesso ago di prelievo. Il separatore cellulare, funziona a cicli costituiti da una prima fase di prelievo ematico - con separazione e raccolta del plasma - e da una successiva fase di reinfusione della componente corpuscolata.

PURGING

L'autotrapianto di midollo rappresenta uno dei trattamenti in grado di garantire un elevato tasso di remissioni complete, tuttavia il numero di recidive a distanza di tempo dal trapianto è elevato. Una delle possibili cause che concorrono alla ripresa di malattia dopo questa terapia è rappresentato dalla possibilità che le cellule staminali che si infondono al momento dell'autotrapianto siano contaminate da cellule tumorali. Allo scopo di ridurre il rischio di recidiva si è cercato di ripulire (in inglese purging) le cellule da infondere dall'eventuale quota di cellule tumorali residue.

La **Graft versus Host Disease** GvHD è la reazione immunitaria esercitata dall'organo immunocompetente del donatore nei confronti dei tessuti del ricevente. Col trapianto di midollo osseo allogenico insieme alle cellule staminali emopoietiche si infonde nel ricevente anche il sistema immunitario del donatore. Ne consegue una peculiare situazione di competizione tra sistemi immunitari: una reazione dell'organo immunocompetente del ricevente verso il tessuto trapiantato e una reazione dell'organo immunocompetente trapiantato nei confronti dei tessuti del ricevente.

Il **sistema linfatico** è un elemento del sistema immunitario. Si tratta di un sistema complesso costituito da vari organi, quali il midollo osseo, le tonsille, il timo, la milza e i linfonodi, collegati tra loro da una rete di minuscoli vasi detti *vasi linfatici*. I linfonodi sono degli organi pieni di forma comunemente ovoidale, con dimensione di 2-10 mm e sono raggruppati in stazioni strategiche superficialmente al collo, sotto le ascelle e nell'inguine, o in profondità nell'addome e nel torace. Il loro numero varia a seconda della localizzazione e va da poche unità a qualche decina (ad esempio i linfonodi ascellari variano tra 20 e 50). Ogni linfonodo presenta una capsula connettivale attraversata da vasi linfatici afferenti che giungono alla superficie del linfonodo convogliandovi la linfa che viene filtrata dall'organo, mentre a livello dell'ilo emerge un solo vaso linfatico efferente che ne permette il deflusso. Al di sotto della capsula si estende il seno linfatico marginale. Il parenchima del linfonodo presenta tre aree distinte: la zona corticale, zona paracorticale e la zona midollare.

Essi hanno il compito di filtrare la linfa che attraverso i vasi linfatici circola in tutto il corpo è un liquido chiaro che contiene i linfociti. Questi svolgono un'importante funzione di difesa contro le infezioni e le malattie. Nei linfonodi ha luogo l'incontro tra antigene e cellule capaci di presentare gli antigeni ai linfociti, l'interazione fra antigeni e linfociti e infine la risposta immunitaria sia umorale sia cellulo-mediata. Ad esempio, quando abbiamo il mal di gola, i linfonodi del collo si ingrossano, segno che l'organismo sta lottando contro l'infezione. Tutti i linfociti sono prodotti dal midollo osseo, e derivano in particolare da un tipo di cellule staminali. Si distinguono due tipi principali di linfociti: i linfociti B e i linfociti T, di cui i primi raggiungono la maturità nel midollo osseo o negli organi linfatici, i secondi nel timo.

Fino ad una decina di anni fa c'era una grande confusione nel definire i linfomi, perché presenti numerosi schemi di classificazione. Nel 2001 L'**Organizzazione Mondiale della Sanità** ha pubblicato un documento atto alla classificazione dei linfomi essa prosegue il lavoro della prima classificazione REAL ("Revised European-American Lymphoma") che nel 1991 portò studiosi americani ed europei a confrontarsi sui parametri necessari all'identificazione di reali entità clinico-patologiche riconoscibili mediante le tecniche al momento disponibili. La più moderna revisione della classificazione è stata pubblicata a metà del 2008. Si usava comunemente classificare i linfomi secondo un alto e basso grado di malignità; tuttavia tale classificazione risulta non sempre applicabile.

Una più semplice distinzione si può fare tra:

Linfomi indolenti: che si manifestano senza un apprezzabile deperimento delle condizioni generali del malato ed hanno una storia naturale di lunga sopravvivenza (anche diversi anni) senza trattamento. Di questi fanno parte, in maggioranza, i linfomi a derivazione B, e solo un linfoma T.

Linfomi aggressivi: si manifestano con un rapido deperimento delle condizioni di salute del paziente con un decorso fatale in poche settimane se non trattati. Al contrario dei linfomi indolenti, hanno generalmente più possibilità terapeutiche. Quasi tutti i linfomi T sono aggressivi, mentre lo sono in misura minore i linfomi di tipo B aggressivi.

La WHO Classification propone 5 grandi categoria per inquadrare le numerose forme di *disordini neoplastici linfoidi*:

I. Neoplasie dei precursori dei B linfociti

Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori B

II. Neoplasie dei linfociti B maturi

Leucemia linfatica cronica (LLC)/ linfoma a piccoli linfociti

Leucemia prolinfocitica a cellule B

Linfoma linfoplasmacitico

Linfoma splenico della zona marginale

Leucemia a cellule capellute

Malattia della catena pesante

Linfoma splenico della zona marginale non classificabile

Neoplasie delle Plasmacellule:

- Mieloma plasmacellulare
- Plasmocitoma solitario dell'osso
- Plasmocitoma extraosseo
- Malattie della catena pesante

Linfoma linfoplasmacitico

Linfoma della zona marginale extranodale (MALT)

Linfoma follicolare

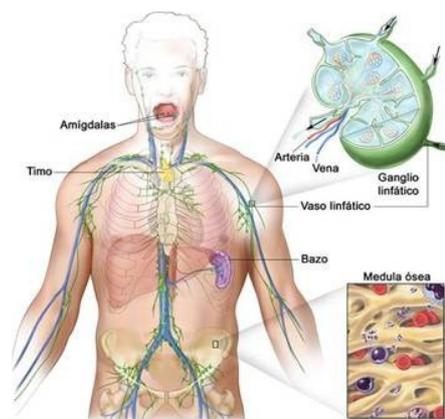
Linfoma cutaneo primario centrollicolare

Linfoma mantellare

Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

Linfoma diffuso a grandi cellule B associato all'infiammazione cronica

Granulomatosi linfomatoide



Linfoma mediastinico (timico) primario a grandi cellule B
Linfoma intravascolare primario a grandi cellule B
Linfoma a grandi cellule ALK-positivo
Linfoma plasmoblastico
Linfoma a grandi cellule B sviluppato in HHV8 associato alla malattia di Castleman multienterica
Linfoma di Burkitt
Linfoma a cellule B non classificabile con caratteristiche tra DLBCL e Burkitt
Linfoma a cellule B non classificabile con caratteristiche tra DLBCL e LLC

III. Neoplasie dei precursori dei T linfociti

Leucemia/linfoma linfoblastico dei precursori T

IV. Neoplasie dei linfociti T ed NK maturi

Leucemia prolinfocitica a cellule T
Leucemia a grandi linfociti T granulari
Leucemia/Linfoma a cellule T dell'adulto
Linfoma a cellule T tipo enteropatia
Linfoma epatosplenico a cellule T
Micosi fungoide/ Sindrome di Sézary
Disordini linfoproliferativi primari della cute a cellule T CD30-positivi:

- Linfoma primario della cute a grandi cellule anaplastico
- Papulosi linfomatoide

Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
Linfoma a cellule T periferiche, non altrimenti specificato
Linfoma a grandi cellule anaplastico
Linfoma a cellule NK/T extranodale, tipo nasale
Leucemia aggressiva a cellule NK
Linfoma blastico a cellule NK

V. Linfoma di Hodgkin

Linfoma di Hodgkin classico, sottotipi:

- Sclerosi nodulare
- Cellularità mista
- Ricco di linfociti
- Deplezione linfocitaria

Linfoma di Hodgkin a prevalenza linfocitaria nodulare

Oggi ciascuna delle entità patologiche descritte dalla REAL/WHO può essere sottoposto a classificazione (*grading*) secondo criteri specifici istologici, citologici e anatomo - patologici. È comunque essenziale, all'interno delle categorie succitate, tipizzare anche a livello genetico ogni particolare linfoma, difatti a ciascuna aberrazione genetica (mutazioni, delezioni, traslocazioni) corrisponde una prognosi più o meno fausta. Inoltre è necessario tipizzare il fenotipo, ovvero l'espressione di molecole più o meno aberranti nella quantità (sovra o sotto-espressione) o qualità (proteine di fusione, ecc).

La **diagnosi istologica dei linfomi** comincia con l'osservazione al microscopio ottico del preparato istologico del tessuto prelevato con la biopsia. Il primo compito che deve svolgere il patologo, un medico specializzato nello studio delle alterazioni provocate dalle malattie nei vari organi, è stabilire se si tratta di una malattia reattiva causata da infezioni, infiammazioni

ecc., o di una forma neoplastica secondaria, una metastasi di un tumore non linfoide. Una volta stabilito che si tratta di un linfoma, è necessario osservare innanzitutto la forma e la grandezza delle cellule neoplastiche e risalire al tipo di cellula (B,T, NK) da cui il tumore è originato. Un altro aspetto molto importante da considerare è il tipo di alterazione (o infiltrazione) provocato dalle cellule tumorali nel linfonodo: se l'infiltrazione è localizzata in alcune zone (nodulare o follicolare nelle diverse classificazioni) il tumore ha in genere un andamento più lento, meno maligno rispetto ai casi con infiltrazione diffusa, che indica una malattia più avanzata e/o ad evoluzione più rapida. In molti casi l'esame del tessuto prelevato è completato con le indagini di immunoistochimica, che permettono di stabilire con precisione il tipo di cellula neoplastica ed il suo stadio di maturazione, e con indagini di biologia molecolare che permettono di evidenziare la presenza in queste cellule di eventuali anomalie genetiche, alcune delle quali sono caratteristiche di un determinato tipo di linfoma e non di altri, e permettono quindi una corretta classificazione del linfoma.

Mieloma Multiplo

Il Mieloma Multiplo è un tumore delle plasmacellule del midollo osseo. La funzione principale delle normali plasmacellule è quella di produrre anticorpi, conosciuti anche come immunoglobuline, che hanno un ruolo importante nel combattere le infezioni. Ogni plasmacellula produce un solo tipo di immunoglobulina. Esistono differenti tipi di plasmacellule nel corpo, e ognuna di esse produce solamente un tipo di immunoglobulina. Il risultato è la produzione di una vasta varietà di immunoglobuline. Nel mieloma multiplo, una particolare plasmacellula (clone) si duplica un gran numero di volte, causando un'eccessiva produzione di un tipo di immunoglobulina chiamata *paraproteina*¹. L'identificazione della paraproteina è importante per la diagnosi, e la misurazione dei suoi livelli è utile per monitorare l'efficacia del trattamento. Strutturalmente, le normali immunoglobuline (Ig) sono composte da unità più piccole chiamate catene pesanti e catene leggere, che insieme formano un gran complesso. Ci sono due tipi di catene leggere e possono essere di tipo kappa (κ) e lambda (λ o L). Ogni plasmacellula produce solo un tipo di catena pesante e un tipo di catena leggera. Le catene pesanti e le catene leggere sono prodotte separatamente all'interno delle plasmacellule e vengono assemblate formando così un'immunoglobulina completa. Quando le catene leggere si uniscono alle catene pesanti, le catene leggere vengono indicate col nome di catene leggere legate. Tuttavia, quando le catene leggere non sono attaccate alle catene pesanti, esse vengono chiamate catene leggere libere.

La **proteina di Bence Jones**, sono catene immunoglobuliniche leggere libere (kappa o lambda) che sono filtrate dai reni in particolari stati patologici. È di fatto la catena leggera di un anticorpo, distaccata dalla catena pesante, può essere rilevata nel sangue o nelle urine con esami di laboratorio; le Bence Jones possono venire prodotte dalle plasmacellule neoplastiche.

L'analisi delle catene leggere libere viene eseguita preferibilmente sul siero rispetto alle urine a causa degli effetti della filtrazione renale. Una parte delle funzioni normalmente espletate dai reni è quella di prevenire la perdita di proteine nelle urine. Come risultato, un elevato livello di paraproteina potrebbe essere rilevata nel sangue prima che nelle urine. Perciò, l'analisi delle catene leggere libere nel siero potrebbe eliminare la necessità di eseguire test sulle urine quando si debba fare diagnosi di mieloma multiplo o di altre malattie; tuttavia i test sulle urine sono comunque importanti per i monitoraggi standard. In persone affette da un particolare tipo di mieloma che produce solo catene leggere (mieloma

¹ Proteina monoclonale o proteina-M, conosciuta anche come proteina del mieloma,

di Bence Jones) si osserva un aumento dei livelli di catene leggere kappa o lambda che dipende dal numero di catene leggere prodotte dal mieloma.

Lo stadio I significa in pratica che la massa tumorale è ancora bassa e non ha provocato complicanze gravi. In particolare in questo stadio:

- Non c'è anemia
- Non ci sono lesioni ossee visibili alla radiografia dello scheletro
- La quantità d'immunoglobuline nel siero e/o nelle urine non è molto elevata
- La calcemia è normale. La malattia in stadio I può essere completamente asintomatica ed in genere non richiede terapia specifica.

Nello stadio II sono compresi tutti i pazienti che non soddisfano i criteri per lo stadio I o III.

Avremo uno stadio III se:

- E' presente anemia grave dovuta alla malattia e non ad altre cause
- La calcemia è molto elevata
- Ci sono almeno tre lesioni ossee

Le immunoglobuline nel siero e/o nelle urine sono notevolmente aumentate.

Ogni stadio è inoltre suddiviso in: A (se i reni funzionano normalmente) o B (in presenza d'insufficienza renale, vale a dire di creatininemia superiore a 2 mg/dl). nel percorso della sua storia il mieloma può evolvere andando incontro a un'insufficienza renale cronica o acuta.

LEUCOCITI

• Il loro numero globale varia da **5.000 a 9.000** per mm^3 (μl) di sangue

• 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.

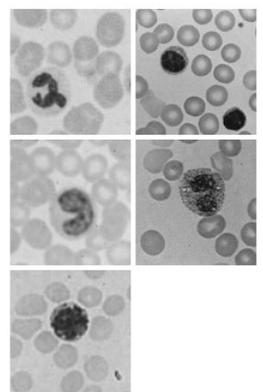


Possono essere distinti a seconda della presenza o meno di granulazioni citoplasmatiche in:

- **granulari** (neutrofili, basofili, eosinofili)
- **non granulari** (linfociti, monociti).

Si dice **formula leucocitaria** il rapporto % tra i diversi tipi di leucociti (varia nei differenti processi patologici):

• neutrofili	60-70%	65%
• linfociti	20-30%	25%
• monociti	2-8%	5%
• eosinofili	2-4%	3%
• basofili	< 1%	< 1%



WBC: 4000-10000/mm³
RBC: 4.5-6.3 milioni/mm³
HGB: 11.5-17.2 g/dL
HCT: 31-49%
PLT: 150.000-400.000/mm³

I valori di riferimento differiscono in relazione non solo all'età e al sesso, ma anche in base alla razza.

