



ACCADEMIA *di*
ALTA FORMAZIONE CLINICA
per MEDICI *del* TERRITORIO

Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio

In memoria del Maestro Alberto Zanchetti

TERZO PERCORSO FORMATIVO - ANNO 2024

Responsabile Scientifico

Fabio Lucio Albini

Auxologico
IRCCS

Milano, Istituto Auxologico Italiano IRCCS Ospedale San Luca



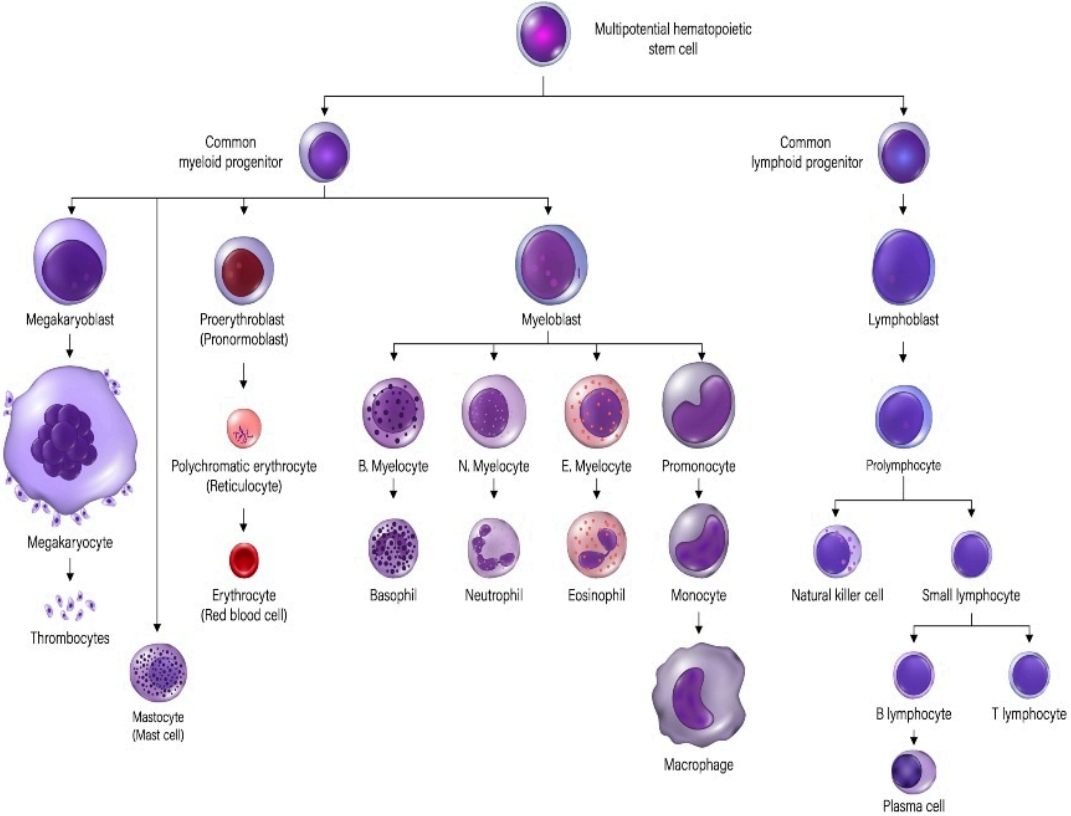
FOCUS ON: argomenti di ematologia per la medicina generale

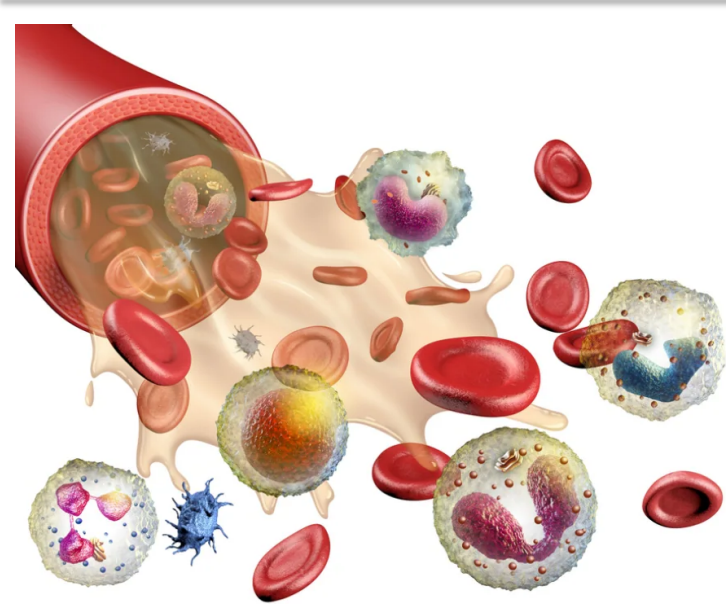
Dott. Ssa Marianna Caramella
Ematologia
ASST GOM Niguarda Milano

AGENDA

- Emocromo: come interpretarlo?
- Alterazioni di numero di leucociti emoglobina piastrine
- Diagnosi e trattamento delle anemie prevalenti in medicina territoriale
- Quali segnali d'allarme per le malattie mieloproliferative

EMOPOIESI: LE CELLULE DEL SANGUE





SANGUE: plasma + parte corpuscolata
EMOCROMO -> BLOOD COUNT

Conteggio di:

- numero dei globuli rossi (eritrociti, GR),
- numero dei globuli bianchi (leucociti, WBC)
- numero delle piastrine (trombociti),
- determinazione quantitativa dell'emoglobina (HGB)
- Parametri eritrocitari
- Formula leucocitaria

EMOCROMO

- LEUCOCITI WBC white blood cells
- ERITROCITI RBC red blood cell
 - EMOGLOBINA Hb
 - MCV mean corpuscular volume (Ht/RBC)
 - EMATOCRITO Ht
 - MCH mean corpuscular hemoglobin contenuto corpuscolare medio di emoglobina - contenuto di emoglobina per cellula
 - MCHC mean corpuscular hemoglobin concentration - contenuto di emoglobina per globulo rosso
 - RDW red cell distribution width - indice di variabilità di dimensione dei globuli rossi
- PLT conta piastrinica
 - MPV mean platelet volume
 - PDW platelet distribution width variabilità di dimensione delle piastrine

EMOCROMO: ANOMALIE DI NUMERO



FORMULA LEUCOCITARIA

- Neutrofili 55-70%
- Linfociti 20-35%
- Monociti 3-7%
- Eosinofili 0-3%
- Basofili 0-2%

EMOCROMO: PARAMETRI NORMALI

Eritrociti 4-6 milioni/mmc

Leucociti 4-10 mila/mmc

Piastrine 200.000 - 450.000/mmc

Emoglobina (Hbg)

12 - 16 g/dl (donne)

13 - 18 g/dl (uomini)

EMOCROMO: FORMULA LEUCOCITARIA

Ematologia

Sg-Emocromo completo

Globuli Bianchi	3.70	↓ mila/μL	4.10 - 12.10	Impedenziometrico
Globuli Rossi	4.82	milioni/μL	3.75 - 5.63	Impedenziometrico
Emoglobina	14.2	g/dL	11.7 - 16.0	
Ematocrito	42.5	%	28.9 - 48.2	
MCV	88.2	fL	78.0 - 101.0	
MCH	29.5	pg	22.9 - 36.6	
MCHC	33.4	g/dL	31.9 - 36.9	
RDW-CV	13.0	%	9.5 - 18.8	
Neutrofilii	52.5	%	40.0 - 78.3	Citometria a Flusso
Linfociti	38.60	%	15.00 - 49.40	
Monociti	7.0	%	2.0 - 11.0	
Eosinofili	1.40	%	0.00 - 7.50	
Basofili	0.50	%	0.00 - 2.40	
Neutrofilii	1.94	mila/μL	1.79 - 10.79	
Linfociti	1.43	mila/μL	0.91 - 3.91	
Monociti	0.26	mila/μL	0.13 - 1.10	
Eosinofili	0.05	mila/μL	0.0 - 0.81	
Basofili	0.02	mila/μL	0.00 - 0.19	
Piastrine	242	mila/μL	150 - 450	Impedenziometrico
Volume Medio	11.3	fL	9.0 - 13.0	
Trombocrito	0.27	%	0.13 - 0.41	

—> LEUCOPENIA

—> FORMULA LEUCOCITARIA
NELLA NORMA

—> CONTE ASSOLUTE
NELLA NORMA

EMOCROMO: NEUTROPENIA

Sg-Emocromo e Formula Leucocitaria

Leucociti	3.21 L	10 ⁹ /L
Eritrociti	4.55	10 ¹² /L
Emoglobina	14.5	g/dL
Ematocrito	43.3	%
Volume corpuscolare	95.2	fL
MCH	31.9	pg
MCHC	33.5	g/dL
RDW	13.2	%
Piastrine	190	10 ⁹ /L
Neutrofilo	33.4 L	%
Linfociti	55.1 H	%
Monociti	8.1	%
Eosinofili	2.5	%
Basofili	0.9	%
Neutrofilo	1.07 L	10 ⁹ /L
Linfociti	1.77	10 ⁹ /L
Monociti	0.26	10 ⁹ /L
Eosinofili	0.08	10 ⁹ /L
Basofili	0.0	10 ⁹ /L

—> LEUCOPENIA

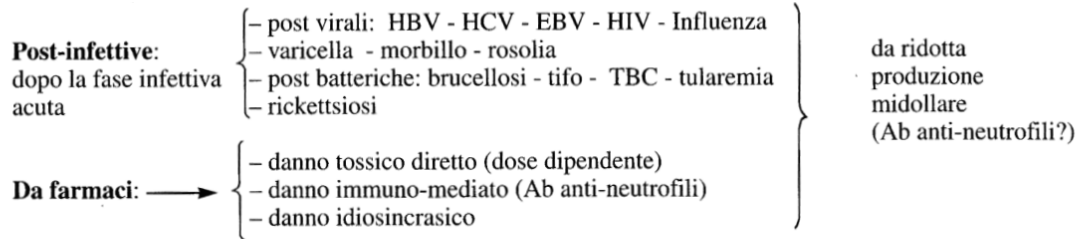
—> FORMULA LEUCOCITARIA
INVERTITA

—> NEUTROPENIA

EMOCROMO: NEUTROPENIA

- La neutropenia si valuta in base al valore assoluto dei neutrofili :
 - ✓ - lieve ($1500-1000/\text{mm}^3$),
 - ✓ - moderata ($1000-500/\text{mm}^3$),
 - ✓ - grave ($<500/\text{mm}^3$).
- Si considera aumentato il rischio di infezioni batteriche con un numero di neutrofili inferiore a $1000/\text{mm}^3$

EMOCROMO: NEUTROPENIA

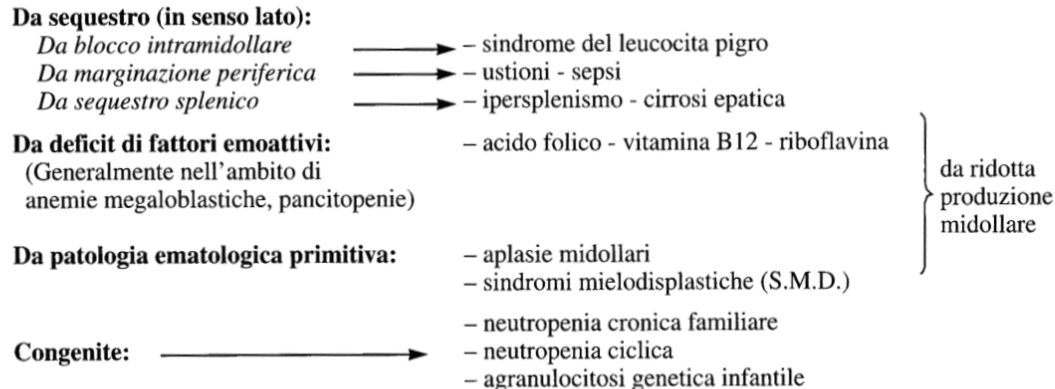


**ALTERATA PRODUZIONE
ALTERATA DISTRIBUZIONE
AUMENTATA DISTRUZIONE**

Tutti i farmaci sono potenzialmente responsabili di neutropenie che generalmente sono reversibili (rara l'azione sulla cellula staminale del midollo osseo).

Associate a connettiviti: → sindrome di Felty - LES
Meccanismo complesso :
presenza di Ab anti-neutrofili e sequestro e distruzione splenica (splenomegalia)

NB: i danni immunologici a carico dei neutrofili (Ab, auto-Ab) possono verificarsi sia nelle fasi maturative intramidollari che su neutrofili già in circolo. I Neutrofili sono dotati di antigeni di superficie che reagiscono con etero-Ab od auto-Ab.



EMOCROMO: NEUTROPENIA - INVIARE ALL'EMATOLOGO SE...

- Severa e persistente
- Assenza di deficit vitaminici
- Associata ad altre anomalie dell' emocromo
- Aumento LDH
- Associata ad adenopatie o splenomegalia, sintomi B
- Diatesi infettiva ricorrente

EMOCROMO: LEUCOCITOSI NEUTROFILA

Sg-Emocromo

Leucociti

Eritrociti

Emoglobina

Ematocrito

Volume corpuscolare

MCH

MCHC

RDW

Piastrine

NOTE

263.24	H	10 ⁹ /L
2.22	L	10 ¹² /L
7.2	L	g/dL
20.9	L	%
94.1		fL
32.4		pg
34.4		g/dL
18.8	H	%
386		10 ⁹ /L

—> LEUCOCITOSI

Meccanismi patogenetici:

- Aumento di PRODUZIONE: forme reattive (infettive e infiammatorie), **s. mieloproliferative**
- Aumento di RILASCIO nel torrente circolatorio dal compartimento midollare/ tessuti: adrenalina, stress, cortisone.
- INFEZIONI (batteriche, fungine, protozoarie)
- FLOGOSI E NECROSI acute (IMA, embolia polmonare, ustioni, peritonite, pancreatite) e croniche (connettiviti, neoplasie metastatiche, tabagismo)
- FARMACI (cortisonici, adrenalina, litio, digitale)
- STATI TOSSICI-METABOLICI acuti (chetoacidosi diabetica, gotta acuta, crisi tireotossica) e croniche (uremia)
- PARAFISIOLOGICHE (stress psicofisico, dolore, interventi chirurgici, emorragia, emolisi)

EMOCROMO: LEUCOCITOSI NEUTROFILA

- **Dati anamnestici:**

- Sintomi infettivi/infiammatori
- Storia neoplastica
- uso di farmaci
- tabagismo

- **Elementi clinici:**

- linfoadenopatie
- splenomegalia

- **Dati di laboratorio:**

- valutare emocromo precedente (neutrofilia cronica o acuta)
- altre anomalie dell'emocromo o degli esami ematochimici (indici di flogosi)
- Presenza di cellule immature/ basti

NEUTROPENIA O LINFOCITOSI?

Emocromo

Leucociti	*** 11,6	nl	[AM = 4,0 - 11,0]
Eritrociti	5,02	pl	[AM = 4,50 - 6,00]
Emoglobina	*** 13,0	g/dl	[AM = 13,5 - 17,5]
Ematocrito	41,9	%	[AM = 40,0 - 52,0]
MCV (Volume Corp.Medio)	83,4	fl	[A = 80,0 - 98,0]
MCH (Conten.Emog.Medio)	*** 25,9	pg	[AM = 27,0 - 34,0]
MCHC (Conc.Corp.Emog.Media)	*** 31,1	g/dl	[A = 32 - 36]
RDW (Ampiezza Distr.Emazie)	15,0	%	[AeB. = 9 - 17]
Piastrine	221	nl	[A = 150 - 450]
MPV	9,0	fl	[A e B = 6 - 12]

—> LEUCOCITOSI

Formula leucocitaria

Neutrofilii %	*** 32,5	%	[A = 45 - 75]
Linfociti %	*** 60,2	%	[A = 20 - 45]
Monociti %	4,8	%	[A e B = 1 - 12]
Eosinofili %	1,8	%	[A e B = 0 - 6]
Basofili %	0,7	%	[A e B = 0 - 2]
Neutrofilii (valori assoluti)	3,8	nl	[A = 2,0 - 8,0]
Linfociti (valori assoluti)	*** 7,0	nl	[A = 1,2 - 4,0]
Monociti (valori assoluti)	0,6	nl	[A e B = inf.a 1,2]
Eosinofili (valori assoluti)	0,2	nl	[A e B = 0 - 0.5]
Basofili (valori assoluti)	0,1	nl	[A e B = 0 - 0.2]

—> INVERSIONE DELLA FL

—> LINFOCITOSI ASSOLUTA

Commento

Eseguita verifica microscopica

EMOCROMO: LINFOCITOSI

- Linfocitosi **RELATIVA**: percentuale di linfociti > 50% dei leucociti totali con numero assoluto di linfociti normale. Si verifica quando il numero dei neutrofili è ridotto, per cui si parla di neutropenia o di inversione della formula leucocitaria, in assenza sia di linfocitosi che di neutropenia
- Utile ripetere un emocromo a 15-30 giorni di distanza, a meno che il numero dei linfociti non sia particolarmente elevato o il paziente non sia sintomatico.
- nei primi **5 anni** di vita l'inversione della FL e la linfocitosi sono fisiologiche

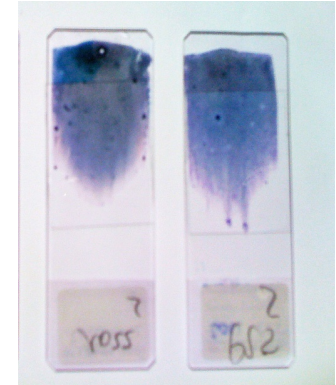
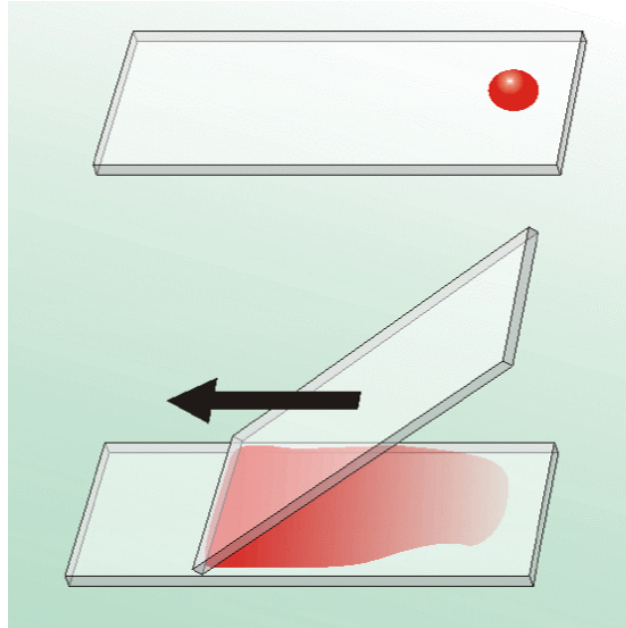
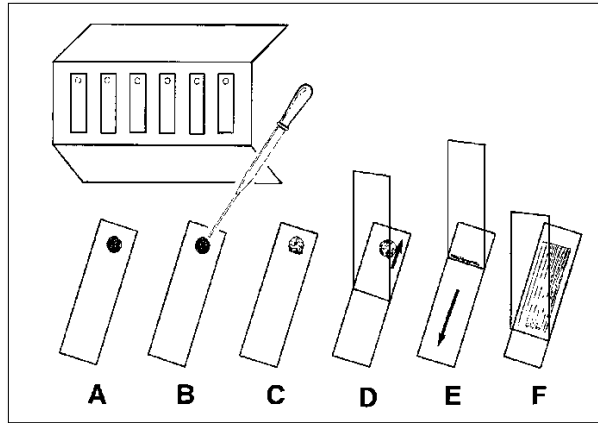
- Linfocitosi **ASSOLUTA**:
 - infettiva (EBV, CEI, Toxoplasma, Bordetella...)
 - Neoplastica (CLONALE: CLL, HCL, LNH)
 - Rare: tireotossicosi, malattie autoimmuni, iatrogene

LEUCOCITOSI - INVIARE ALL'EMATOLOGO SE...

- Elevata e persistente
- Assenza di cause identificabili (infezioni, malattie infiammatorie, uso di steroidi, tabagismo...)
- Associata ad altre anomalie dell' emocromo
- Aumento LDH
- Associata ad adenopatie o splenomegalia
- Associata a sintomi B

STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

Colorazione May Grunwald-Giemsa



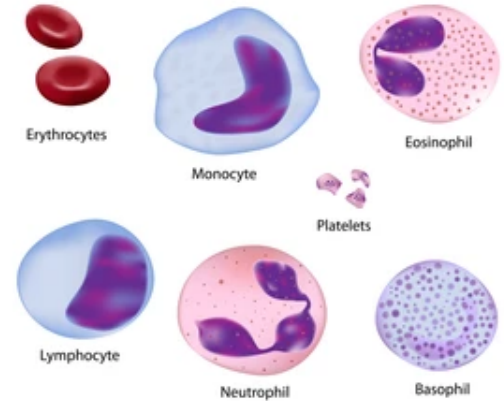
STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

Che informazioni aggiunge lo striscio di sangue periferico?

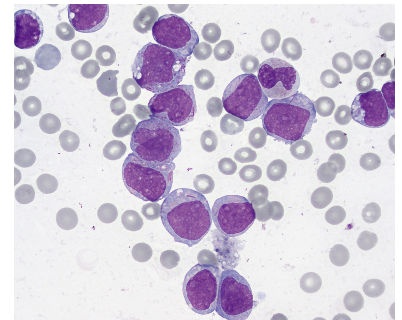
—> analisi morfologica:

- GLOBULI ROSSI: anisocitosi, poichilocitosi, dacriociti, schistociti, eritroblasti...
- GLOBULI BIANCHI: formula leucocitaria
elementi a maturazione intermedia della linea bianca (mielociti, metamielociti, promielociti...), blasti, anomalie nucleo-citoplasmatiche, band forms...
- PIASTRINE: presenza, stima del numero, presenza di aggregati piastrinici, presenza di piastrine giganti...

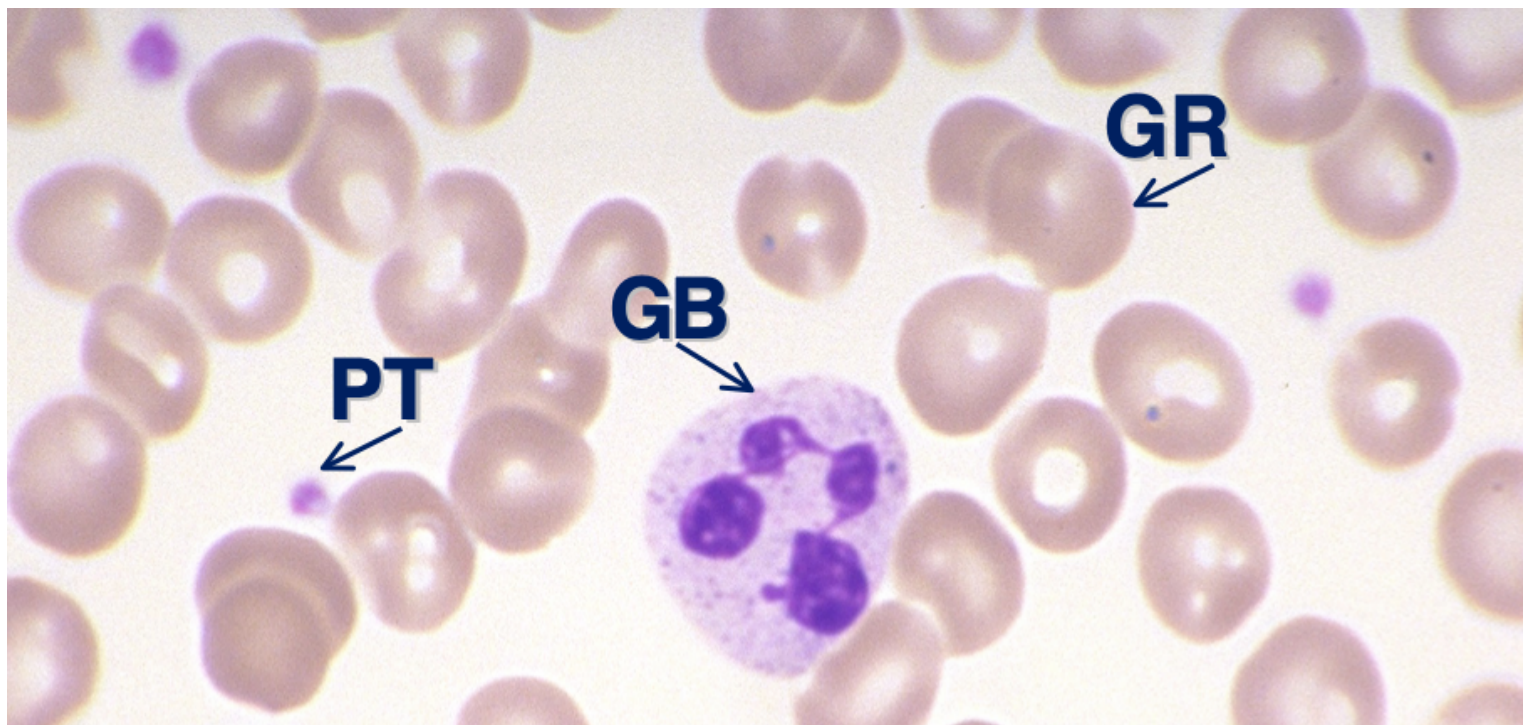
The Elements of Blood



shutterstock.com · 70900810

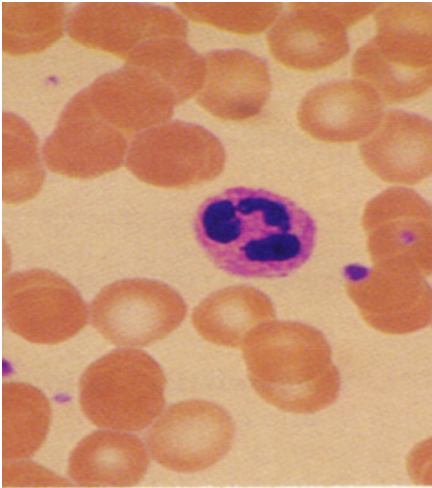


STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO

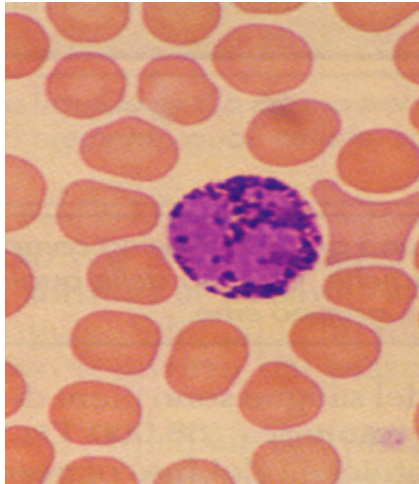


EMOCROMO: LEUCOCITI GRANULATI

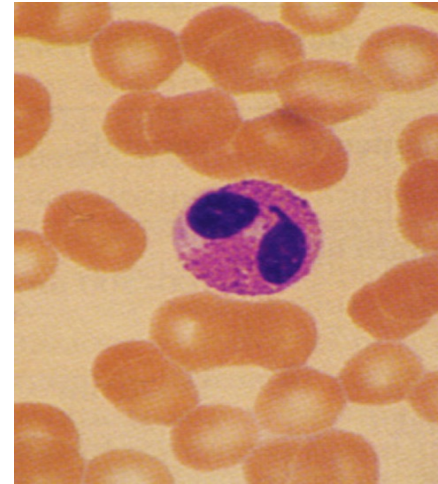
- Presentano granuli specifici nel citoplasma e sono divisi in:
- **Neutrofil**
- **Basofili**
- **Eosinofili**



neutrofilo



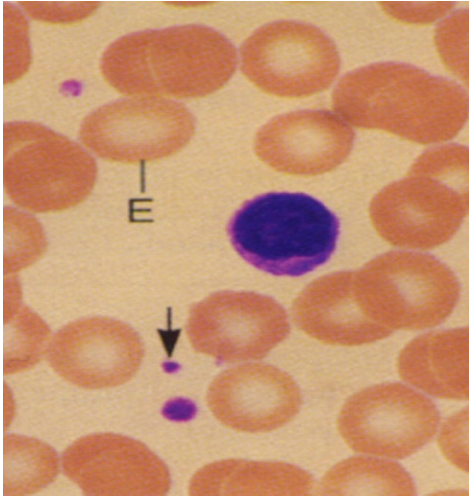
basofilo



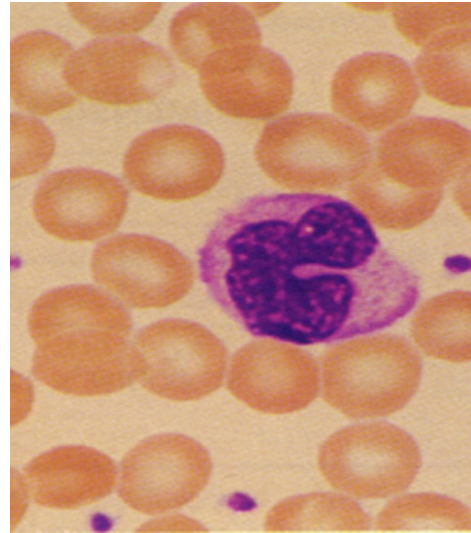
eosinofilo

EMOCROMO: LEUCOCITI AGRANULATI

- Si distinguono altri due tipi:
- **Linfociti**
- **monociti**

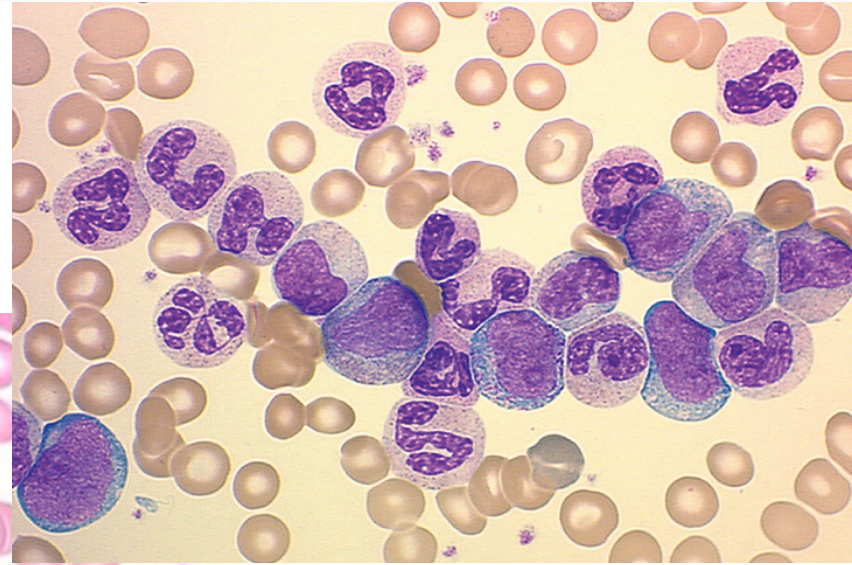
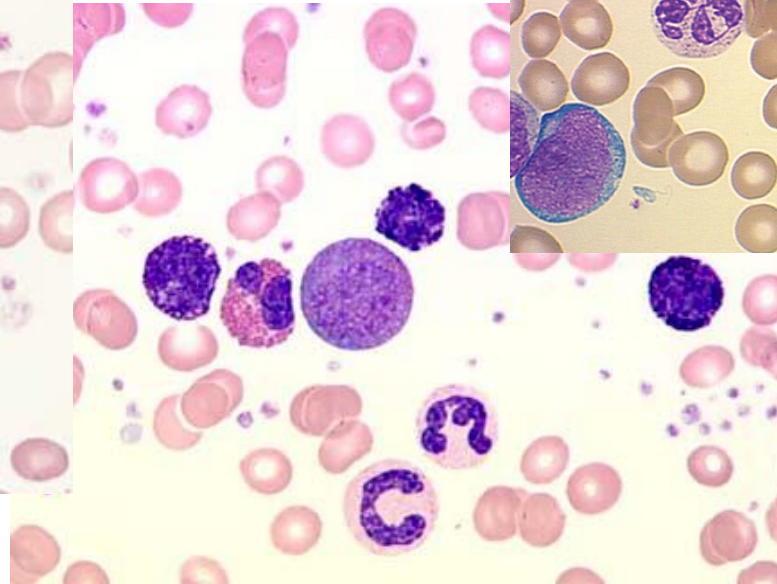
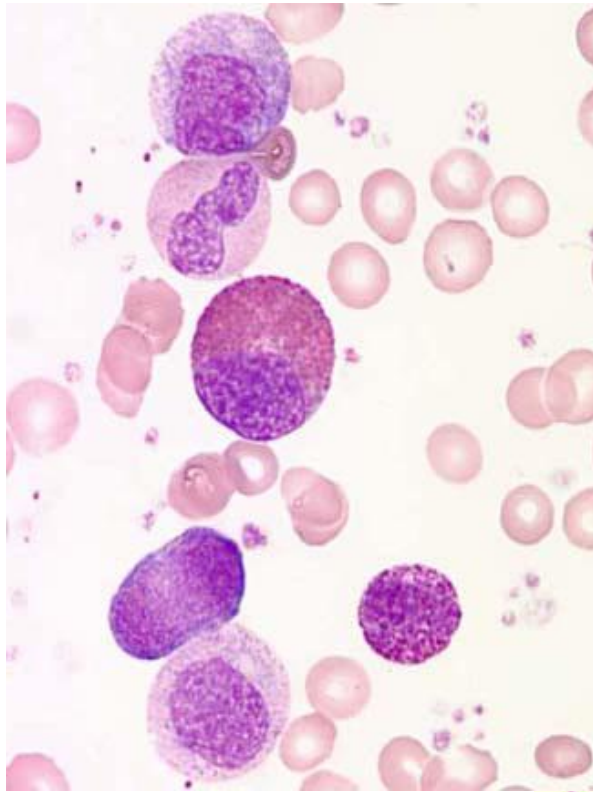


linfocita



monocita

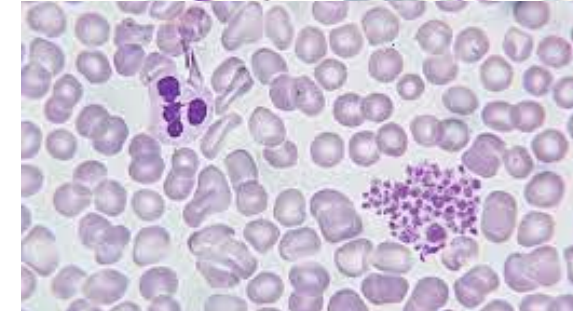
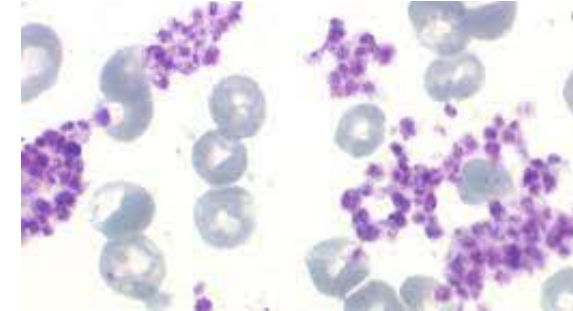
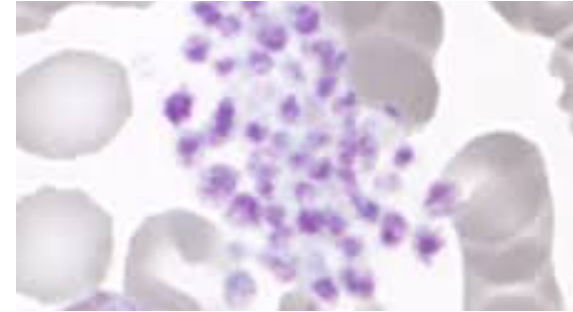
EMOCROMO: MORFOLOGIA



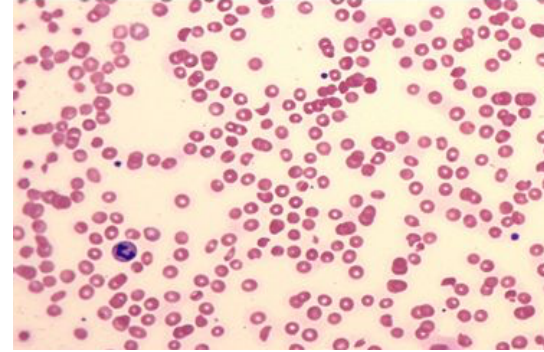
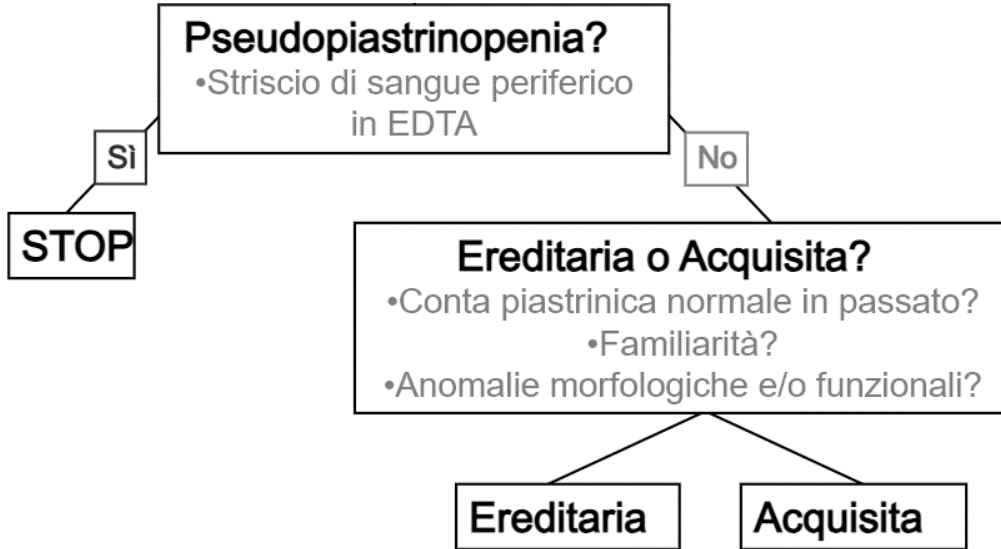
EMOCROMO: PIASTRINOPENIA

Escludere PSEUDOPIASTRINOPENIA

- riduzione del conteggio piastrinico che avviene esclusivamente in vitro ed è indotto prevalentemente dall'anticoagulante EDTA
- determinata da anticorpi antiplastrinici EDTA-dipendenti che inducono e l'aggregazione piastrinica in vitro
- Lo striscio di SP evidenzia aggregati piastrinici
- **Normalità della conta piastrinica ad emocromo in citrato e in eparina.**



PIASTRINOPENIA: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO



PIASTRIOPENIE ACQUISITE

- Ridotta produzione
(Infiltrato midollare, danno tossico)
- Aumentata distruzione/consumo
(microangiopatiche, autoimmune)
- Sequestro
(Splenomegalia)

PIASTRINOPENIA: INVIARE ALL'EMATOLOGO SE...

- Piastrinopenia significativa se $< 100.000/\text{mmc}$
- Se associata ad altre anomalie dell'emocromo
- Criteri di urgenza se:
 - ✓ $< 50.000/\text{mmc}$
 - ✓ Diatesi emorragica
 - ✓ Rapidamente ingravescente

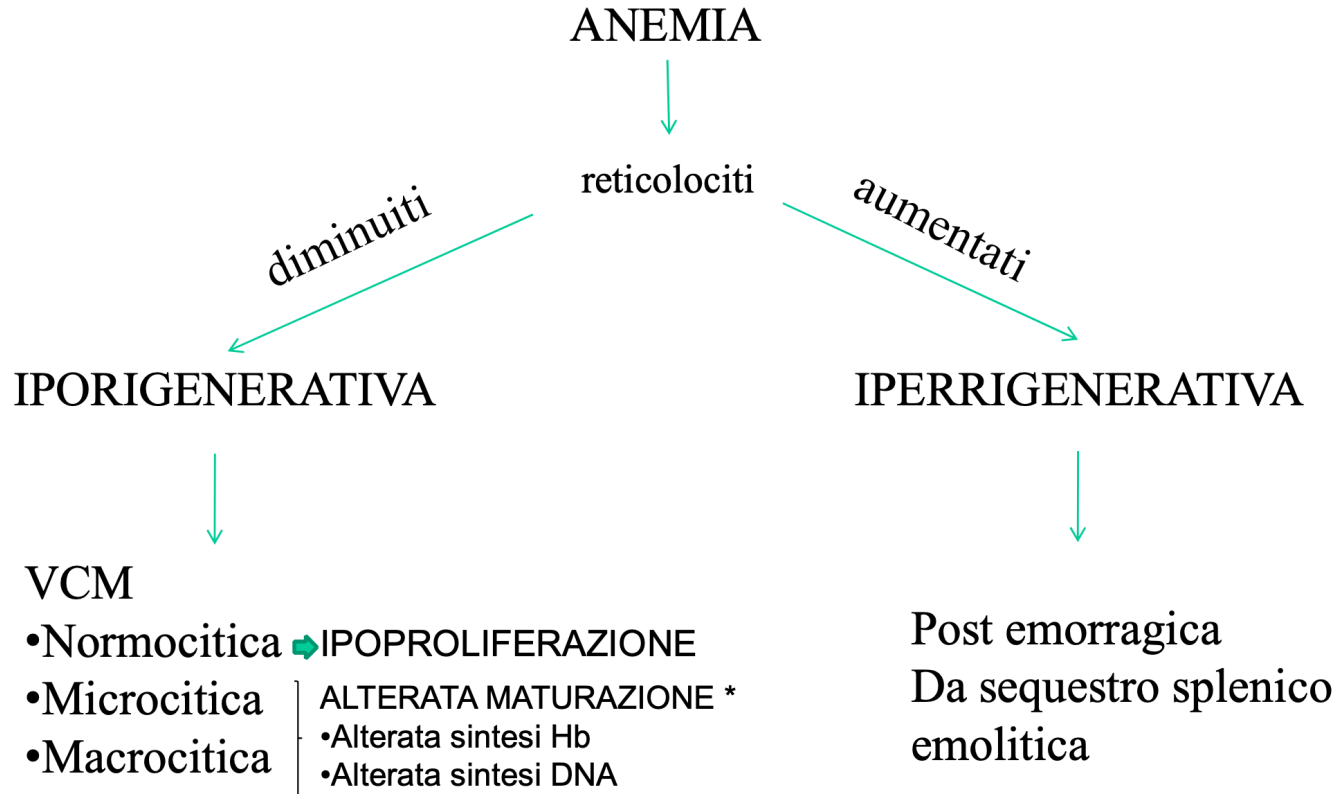
EMOCROMO: ANEMIA

- Hb ha ampia variabilità fisiologica in rapporto all'età, altitudine, etnia, etc
- Non è una diagnosi, ma solo l'inizio di un iter diagnostico
- Il riscontro di anemia può avvenire
 - Per sintomi tipici: astenia, facile affaticabilità, tachicardia, dispnea , difficoltà di concentrazione, pallore. La tolleranza dipende dalla velocità con cui l'anemia si determina, dalla durata, dall'età del soggetto, dalle condizioni generali, dalla causa stessa della anemia.
 - essere casuale.

La CLASSIFICAZIONE delle ANEMIE può essere fatta:

- In base all'eziologia
- In base alla dimensione dei globuli rossi

ANEMIA: CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE



ANEMIA: CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA

ANEMIE IPOPROLIFERATIVE (ALTERATA PRODUZIONE)

PER INFILTRAZIONE MIDOLLARE

ANEMIA APLASTICA E APLASIA

DA ALTERATA PROLIFERAZIONE E MATURAZIONE

Anemia malattie croniche, disordini endocrini

Sindromi mielodisplastiche

DA ALTERATA SINTESI DEL DNA

Da carenza di folati, vit B12

Difetti congeniti

DA ALTERATA SINTESI DELL'HB

Anemia sideropenica

Talassemie

Emoglobinopatie (HbS, Hb instabili,
metemoglobinemia)

ANEMIE IPERPROLIFERATIVE (ALTERATA DISTRUZIONE)

DA DIFETTO INTRAGLOBULARE

Difetto di membrana

Sferocitosi ereditaria

Ellissocitosi ereditaria

Da carenza enzimatica (G6PDH, PK)

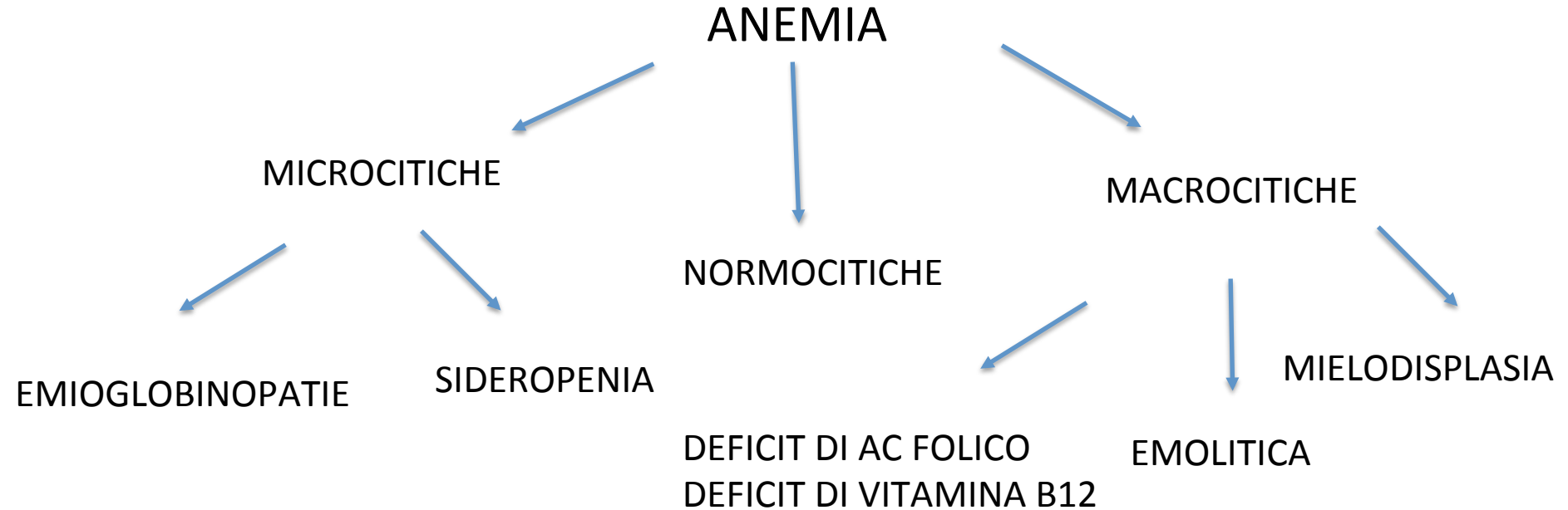
DA DIFETTO EXTRAGLOBULARE

Da autoanticorpi

Stress meccanico (microangiopatie,
protesi valvolari, emoglobinuria da marcia)

Chimici/fisici (piombo, arsenico,
rame, ustioni, veleni)

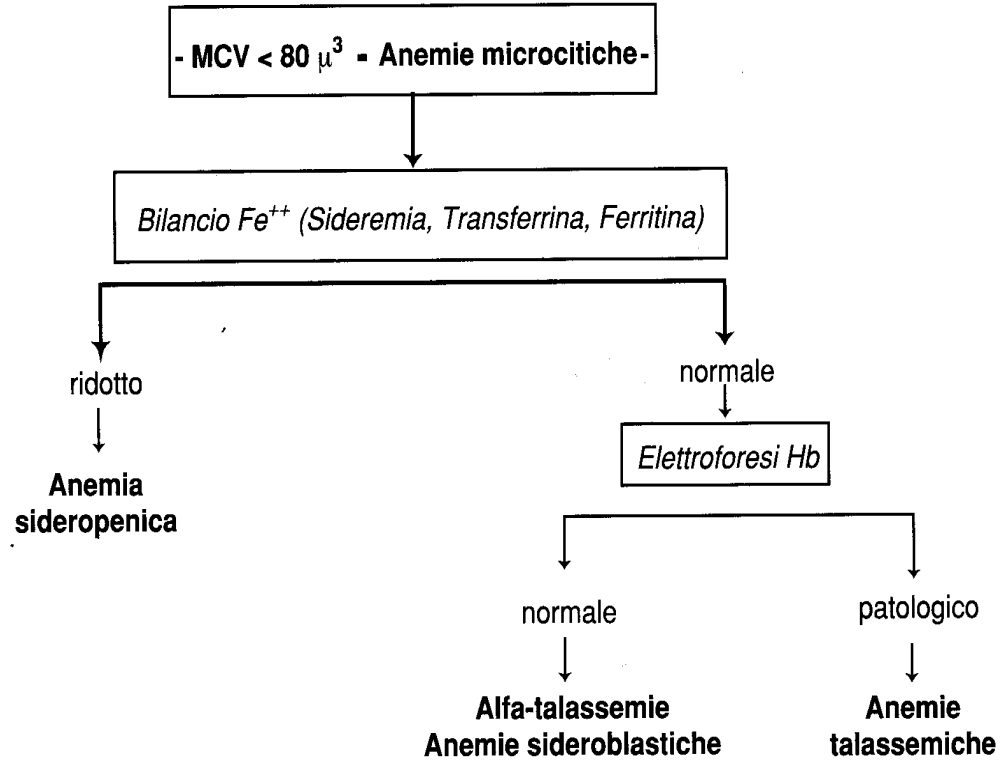
ANEMIA: CLASSIFICAZIONE IN BASE AL VOLUME ERITROCITARIO



ANEMIA: QUALI ESAMI DI INQUADRAMENTO?

- Emocromo con FL e MCV
- Reticolociti
- Indici di emolisi: LDH bilirubina tot/dir aptoglobina
- Test di Coombs Diretto e Indiretto
- Eritropoietina
- Dosaggio vitamina B12, vit B1, vit B6, acido folico
- Autoanticorpi anti-Fattore Intrinseco
- Indici marziali: sideremia, ferritina, transferrina, Sat TFR
- Elettroforesi/HPLC della Hb
- Indici di flogosi ELF fz epatica fz renale, TSH
- Sierologie virali

EMOCROMO: ANEMIA MICROCITICA



ANEMIE MICROCITICHE

- ANEMIE MICROCITICHE:

Anamnesi

Se sospetta emoglobinopatia: HPLC

Se sospetto deficit marziale: ferro TFR ferritina

Reticolociti

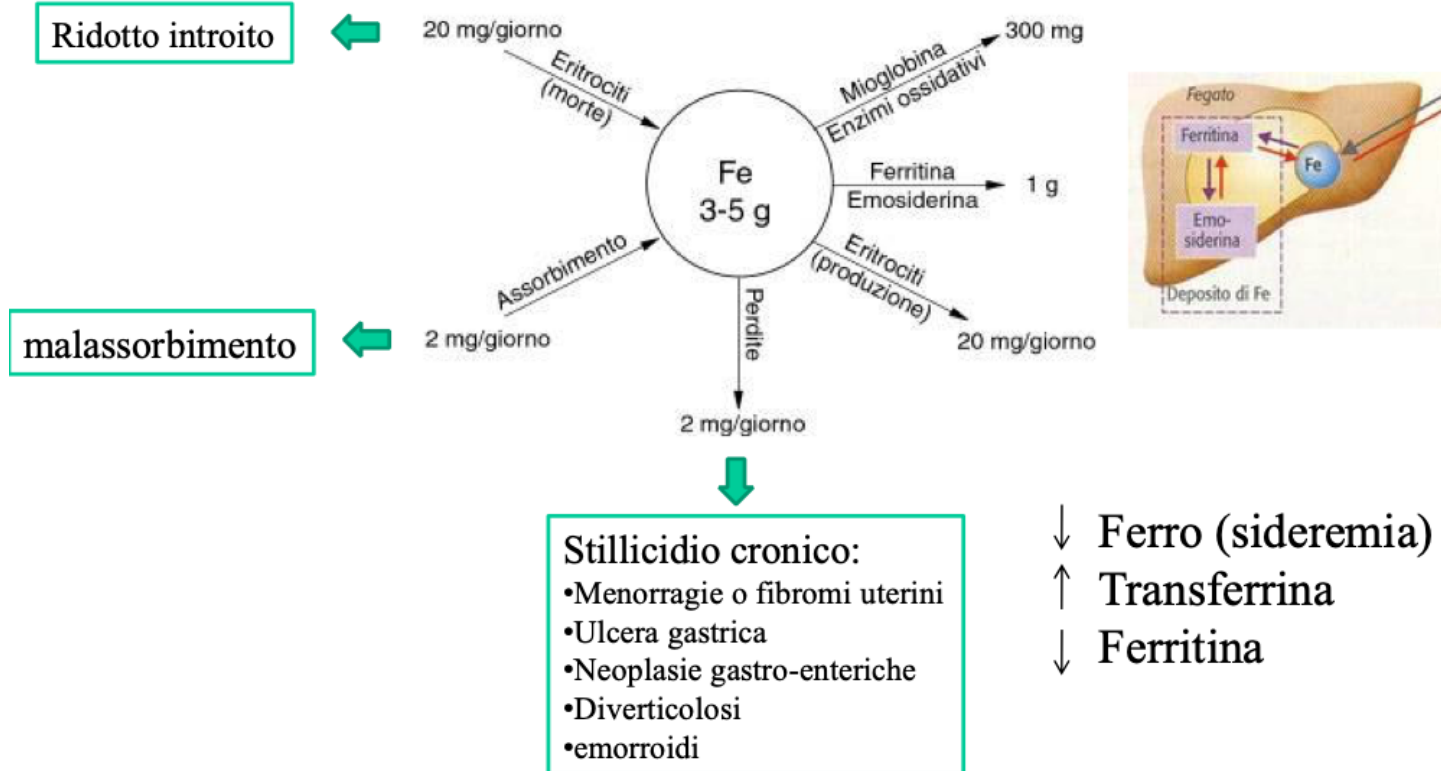
Eritropoietina

L'anemia sideropenica **NON è una patologia ematologica**

Ricerca della causa:

1. MANCATO APPORTO/AUMENTATO FABBISOGNO
2. MANCATO ASSORBIMENTO: malassorbimento, celiachia
3. PERDITA: SOF, EGDS, CLS, valutazione ginecologica

EMOCROMO: ANEMIA SIEROPENICA



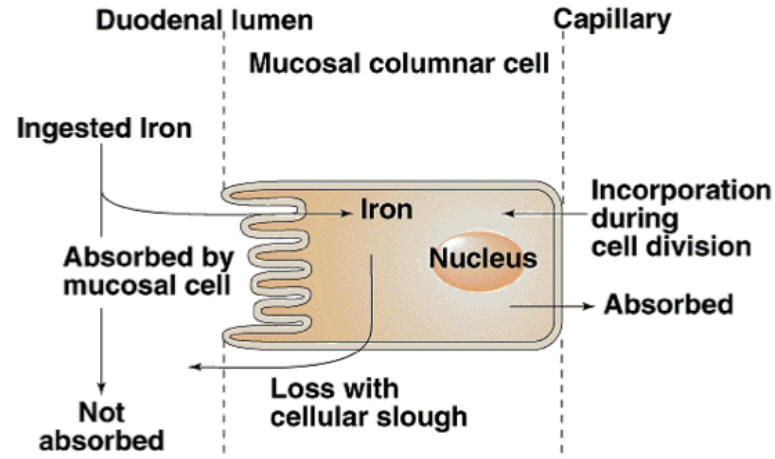
EMOCROMO: ANEMIA MICROCITICA

Assorbimento

- Poco efficiente
 - Normale: <10%
 - In caso di deficit di Fe: 30%
- Fabbisogno:
 - 1 mg/die per soggetti sani e normali
 - 3 mg/die per donne con ciclo mestruale
 - 3-6 mg/die durante gravidanza e allattamento

Escrezione

- Via primaria di escrezione: perdita di cellule
 - Epidermide
 - Mucosa intestinale, 1 mg/die
 - Sangue: mestruazioni (0.5-1 g/die) emorragie, versamenti etc



ANEMIA SIDEROPENICA: TERAPIA

Correzione del deficit marziale

Con quale integratore?

Quello tollerato dal paziente e che dimostra di correggere il deficit

Come?

Meglio a digiuno, lontano da the e caffè. Si può associare vitamina C e folati.

Per quanto tempo?

La terapia marziale va proseguita fino a correzione di Hb MCV depositi marziali

Come si monitora?

Emocromo + reticolociti

Ferro TFR ferritina → calcolo della saturazione della TFR

ANEMIE MICROCITICHE: EMOGLOBINOPATIE

EMOGLOBINOPATIE:

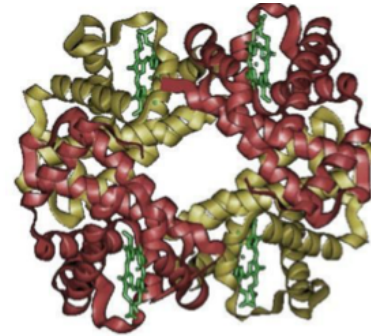
Sono congenite

Quando è importante indagare un sospetto tratto talassemico?

- > ricerca di gravidanza
- > forme a fenotipo intermedio

ANEMIE MICROCITICHE: TALASSEMIE

“Patologie in cui si ha riduzione più o meno grave della sintesi di catene dell'emoglobina”



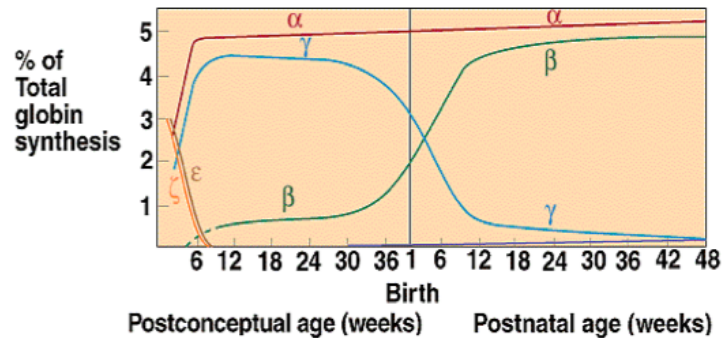
Hb fisiologiche

EMOGLOBINE ADULTE:

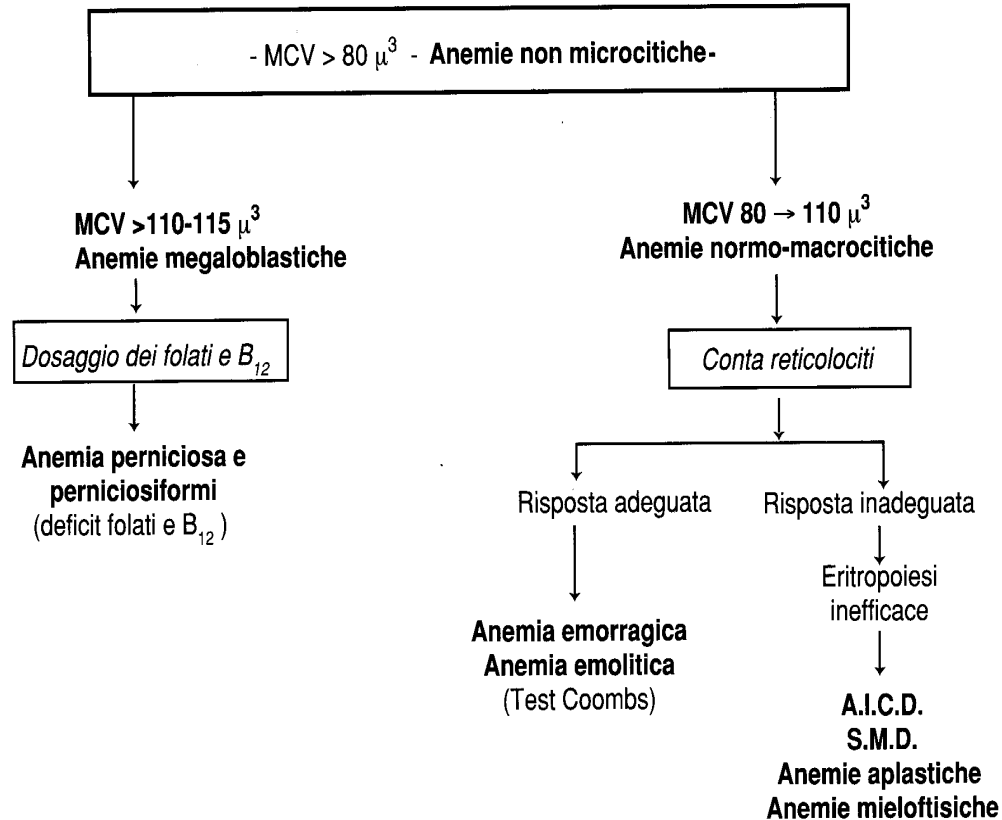
- **A** $\alpha_2 \beta_2$ **96- 98%**
- **A₂** α_2, δ_2 **2- 3.5%**
- **F** $\alpha_2 \gamma_2$ **<1%**

EMOGLOBINE EMBRIONALI :

- **Gower 1** $\zeta_2 \epsilon_2$
- **Portland** $\zeta_2 \gamma_2$
- **Gower 2** $\alpha_2 \epsilon_2$



ANEMIE MACROCITICHE



ANEMIE NORMOCITICHE

➔ Secondaria a NEOPLASIE O INFIAMMAZIONE CRONICA

✓ Meccanismi: produzione di citochine che deprimono l'eritropoiesi, favoriscono l'accumulo di ferro nei depositi (ferritina); riduzione della vita dei globuli rossi.

✓ Alterazioni:

↑ Ferritina
↓ Sideremia e transferrina

➔ Insufficienza renale

➔ Aplasia midollare/invasione midollare

ANEMIE MACROCITICHE: EMOLISI

ANEMIE EMOLITICHE:

Autoimmuni

Meccaniche

Microangiopatiche

Congenite

ANEMIE EMOLITICHE: QUALI ESAMI DI INQUADRAMENTO

Anamnesi: patologie autoimmuni, valvole cardiache, crisi emolitiche

Quali esami per inquadramento?

INDICI DI EMOLISI: macrocitosi, retocolociti, LDH, aptoglobina, bilirubina totale/diretta

TEST DI COOMBS DIRETTO E INDIRETTO

STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO: schistociti? Eritroblasti?

E' una emolisi PRIMITIVA o SECONDARIA?

Splenomegalia? Adenopatie? Altre alterazioni emometriche?

ANEMIA EMOLITICA?

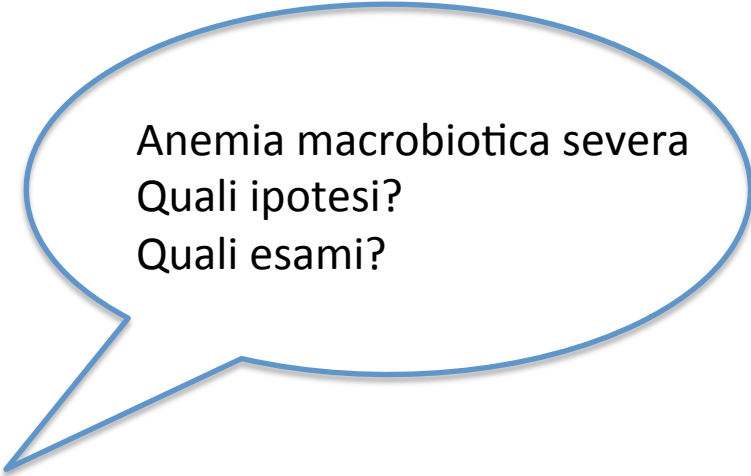
Sg-Emocromo

Leucociti	2.41	L	10 ⁹ /L
Eritrociti	1.21	L	10 ¹² /L
Emoglobina	5.0	L	g/dL
Ematocrito	14.1	L	%
Volume corpuscolare	116.5	H	fL
MCH	41.3	H	pg
MCHC	35.5		g/dL
RDW	14.6	H	%
Piastrine	95	L	10 ⁹ /L

NOTE


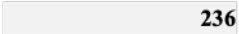
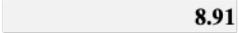
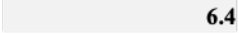

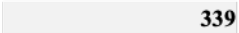
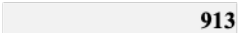
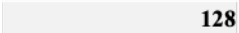
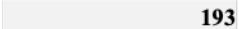
Sg-Formula Leucocitaria

Neutrofilii	58.9		%
Linfociti	35.3		%
Monociti	5.4		%
Eosinofili	0.4		%
Basofili	0.0		%
Neutrofilii	1.42	L	10 ⁹ /L
Linfociti	0.85		10 ⁹ /L
Monociti	0.13		10 ⁹ /L
Eosinofili	0.01		10 ⁹ /L
Basofili	0.0		10 ⁹ /L

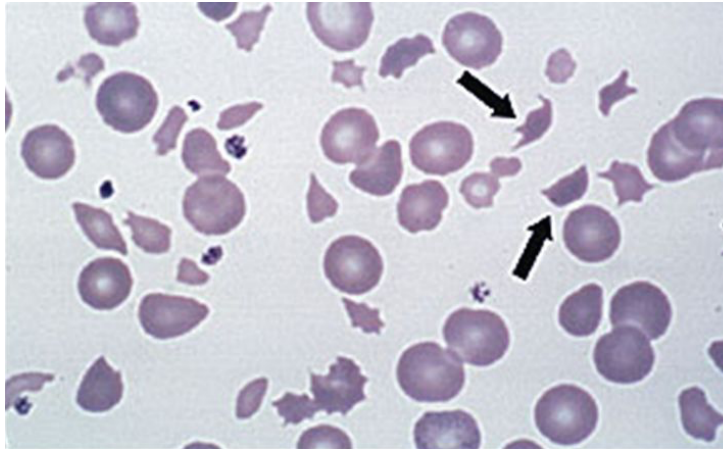
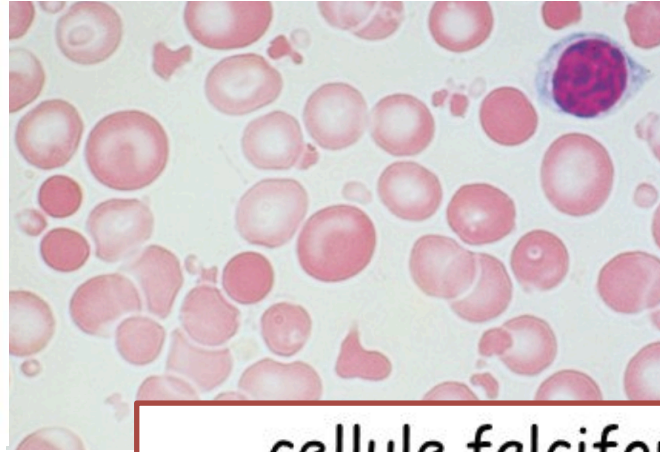


Anemia macrobiotica severa
Quali ipotesi?
Quali esami?

DEFICIT DI VIT B12

Sg-Reticolociti		39.0	10 ⁹ /L	25.0 - 85.0
S-Ferro Totale		236	H microg/dL	50 - 150
S-Folato		8.91	ng/mL	3.89 - 26.80
S-Proteine		6.4	g/dL	6.4 - 8.3
S-Vitamina B12		<100	pg/mL	197 - 771
S-Ferritina		339	H ng/mL	13 - 150
S-Immunoglobulina G		913	mg/dL	700 - 1 600
S-Immunoglobulina M		128	mg/dL	40 - 230
S-Transferrina		193	L mg/dL	200 - 360

schistociti → Anemie emolitiche microangiopatiche



v/s cellule falciformi



ANEMIE EMOLITICHE: TERAPIA

Quando è una URGENZA?

-> entità dell'anemia

-> rapidità di insorgenza e di peggioramento

RISCHIO TROMBOTICO:

-> EBPM

ANEMIE EMOLITICHE: FOLLOW UP

Quali esami?

INDICI DI EMOLISI: emocromo, reticolociti, LDH, bilirubina, aptoglobina

Test di Coombs diretto e indiretto

Ogni quanto?

Dopo l'ottenimento della risposta il monitoraggio viene dilazionato

ANEMIE MACROCITICHE CARENZIALI: DEFICIT DI VITAMINA B12 E ACIDO FOLICO

Anamnesi

Dosaggio plasmatico di vitamina B12 vitamina B6 acido folico → necessari alla sintesi di DNA

Coinvolge anche altre cellule mieloidi

Sintomi neurologici da demielinizzazione

L'anemia da deficit di vitamina B12/Ac folico NON è una patologia ematologica

Ab anti cellule parietali gastriche (anemia perniziosa)

EGDS

Terapia:

Dobetin 5000 mcg 1 fl i.m. → 1000 mcg 1 fl i.m./sett x 4 settimane

+ Ac folico

ANEMIA MACROCITICA: SOSPETTA MIELODISPLASIA

ANEMIA MACROCITICA, NON CARENZIALE, NON EMOLITICA...

ESAMI:

Reticolociti

EPO

Esclusione di emolisi, carenze, IRC, MGUS...

Striscio di sangue periferico

—> VALUTAZIONE MIDOLLARE

ANEMIA: INVIARE ALL'EMATOLOGO SE...

- Escluse carenze vitaminiche e marziali
- Esclusa anemia di accompagnamento a malattie croniche
- Associata ad altre alterazioni emometrie
- Aumento dell'LDH
- Associata a adenopatie, splenomegalia
- Sospetta patologia primitiva ematologica

MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE: QUALI CAMPANELLI DI ALLARME?

LE SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE sono un gruppo di patologie clonali, originate da una cellula staminali con un'attività proliferativa deregolata.

Ph+ → LMC riconosce la presenza della proteina di fusione bcr-abl frutto della traslazione t (9;22)

Ph- → mutazioni DRIVER: JAK2, CALR, MPL

Classificazione WHO neoplasie mieloproliferative (ICC 2022)

MPNs

Chronic myeloid leukemia

Polycythemia vera

Essential thrombocythemia

Primary myelofibrosis

Early/prefibrotic primary myelofibrosis

Overt primary myelofibrosis

Chronic neutrophilic leukemia

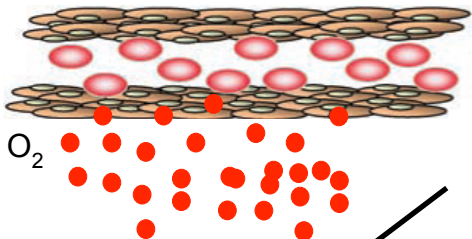
Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified

MPN, unclassifiable

**Classic
Ph-neg
MPN**

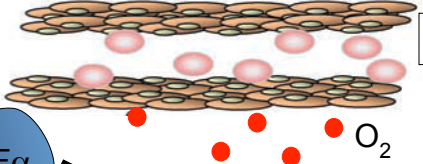
REGOLAZIONE DELL'ERITROPOIESI

Normossia



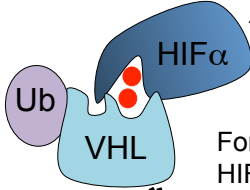
O₂

Ipossia

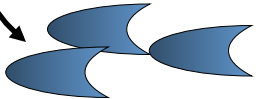


O₂

Idrossilazione di HIF α da parte di PHD

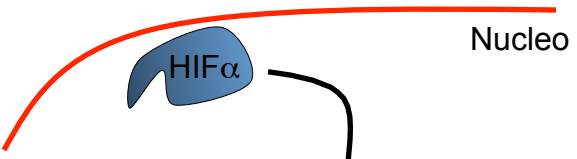
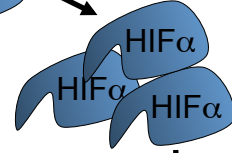


Formazione complesso HIF α -VHL

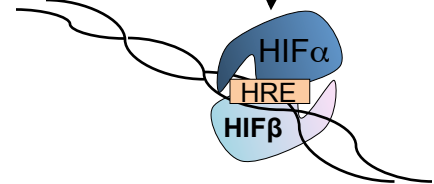


Degradazione proteasomica di HIF α

Accumulo citoplasmatico di HIF α e traslocazione nucleare

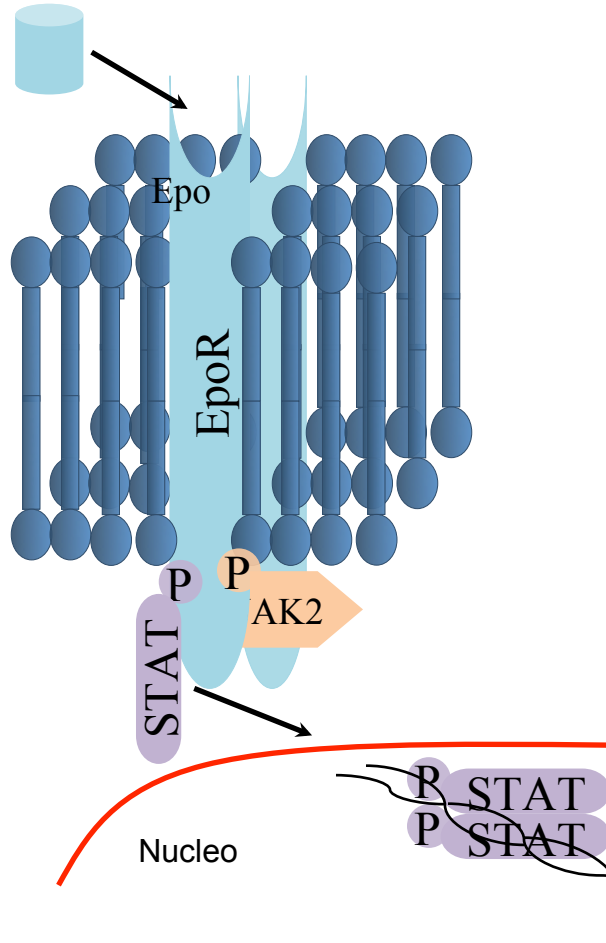


Nucleo



Aumentata trascrizione gene dell'Epo a livello renale

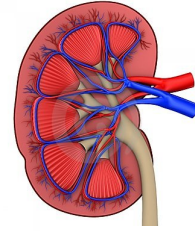
ERITROPOIESI: TRASDUZIONE DEL SEGNALE



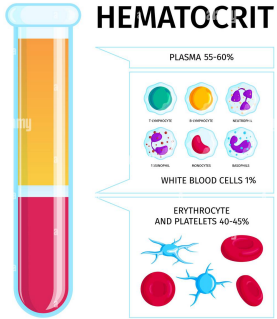
- Legame di Epo a EPOR
- Dimerizzazione EPOR
- Autofosforilazione JAK2 e fosforilazione EPOR
- Attivazione STAT
- Dimerizzazione di STAT e traslocazione nucleare
- Trascrizione geni bersaglio

REGOLAZIONE DELL'ERITROPOIESI

- L'ormone principale che regola l'eritropoiesi è l'eritropoietina (Epo)
- L'Epo è prodotta prevalentemente a livello renale (fibroblasti peritubulari)
- La produzione di Epo non è costitutiva, dipende dai livelli di ipossia che influenzano il sistema di regolazione dell'ossigeno (HIF-VHL-PHD)



ERITROCITOSI: QUANDO?



Per valori di Hb superiori a:
>16.5 g/dl ♂
>16 g/dl ♀

ERITROCITOSI

Hb > 165 g/L

Emoglobina (Hb)

Hb > 160 g/L

Hct > 0,49

Ematocrito (Hct)

Hct > 0,48

Eritropoietina (EPO)²

EPO < 2.9 mU/mL

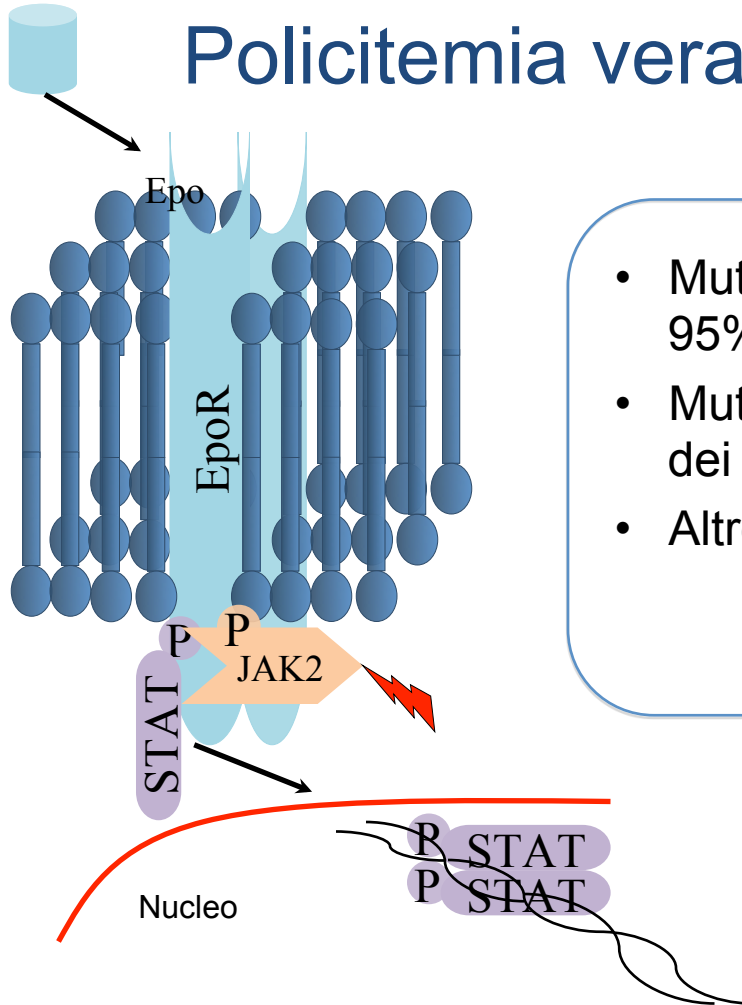
Eritrocitosi: classificazione

Eritrocitosi acquisite	Eritrocitosi ereditarie
<u>Eritrocitosi primitive</u> ➤ Policitemia vera	<u>Eritrocitosi primitive</u> ➤ PFCP
<u>Eritrocitosi secondarie</u> ➤ Indotte da ipossia ➤ Indipendenti dall'ipossia (inappropriata produzione di Epo)	<u>Eritrocitosi secondarie</u> ➤ Difetti sistema di rilevazione O ₂ ➤ Alterata affinità di Hb per O ₂

Policitemia vera: epidemiologia

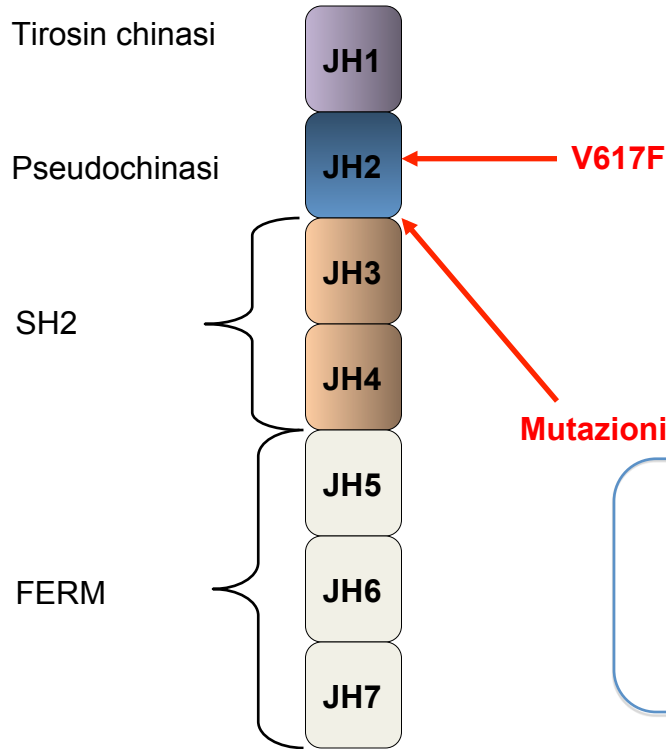
- Incidenza: 0.7-2.6 casi per 100.000 persone all'anno
- Non preferenza di sesso
- Età mediana alla diagnosi: 60 anni

Policitemia vera: patogenesi



- Mutazione *JAK2* (V617F): 95% dei casi
- Mutazioni esone 12 *JAK2*: 2-4% dei casi
- Altre mutazioni?

Policitemia vera: patogenesi



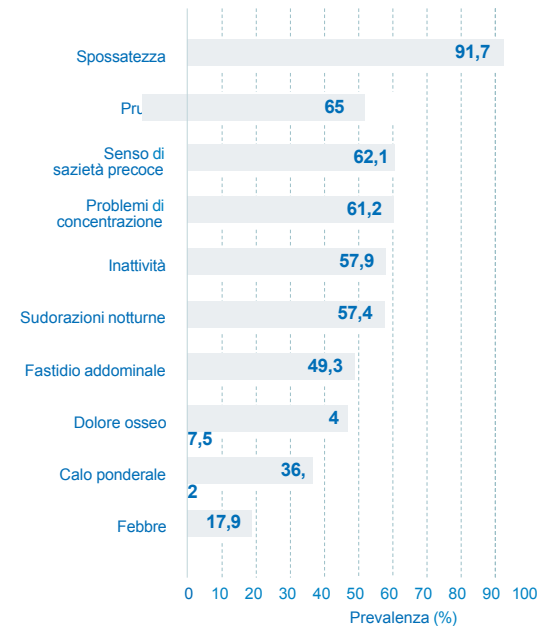
Tranversione
Guanina>Timina, che
sostituisce una valina al
posto di una fenilalanina
in posizione 617

N542-E543del	F537-K539delinsL
E543-D544del	R541-E543delinsK
K539L	H538-K539delinsL
I540-E543delinsMK	H538Q-K539L
V536-I546dup11	F537-I546dup10 +F547L
547insL+I540-F547dup8	I540-N542delinsS
H538-K539del	D544-L545del
H538D-K539L-I540S	V536-F547dup
D544G	

Policitemia vera: presentazione clinica

- Talvolta riscontro occasionale
- Sintomi vasomotori 20-25%
cefalea, vertigini, ronzii, parestesie periferiche, disturbi della vista, livedo reticularis e fenomeni Raynaud-simili
- Emorragie 10-15%
epistassi, gengivorragia o emorragie del tratto gastroenterico
- Trombosi 6-20%
infarto del miocardio, angina pectoris, ictus cerebri, TIA, arteriopatie periferiche, TVP, tromboflebiti superficiali
- Splenomegalia 40%
- Prurito acquagenico 15-50%

PREVALENZA DELLE MANIFESTAZIONI SINTOMATOLOGICHE ²



Policitemia vera: diagnosi (ICC 2022)

Criteri maggiori

- 1) Hb > 16,5 g/dl o Hct > 49% (♂) – Hb > 16 g/dl o > 48% (♀)
- 2) Ipercellularità midollare con iperplasia trilineare
- 3) Mutazione di JAK2 (V617F o esone 12)

Criterio minore

Ridotti livelli di eritropoietina sierica

**Diagnosi di PV se 3 criteri maggiori o
primi 2 criteri maggiori e criterio minore**

Policitemia vera: diagnosi differenziale con le altre eritrocitosi

- Anamnesi
- Emocromo
- Eritropoietina
- Emogasanalisi arteriosa (PO₂, COHb) e venosa (P50)
- Mutazioni *JAK2* (V617F) e esone 12 *JAK2*
- Sideremia, transferrina, ferritina
- Ecografia addome
- Radiografia torace
- Accertamenti ulteriori in base al sospetto clinico (spirometria, polisonnografia ecc.)

Eritrocitosi acquisite: eritrocitosi secondarie

Indotte da ipossia (eritrocitosi appropriata):

- **Malattie polmonari**
- Shunt cardiaco dx-sx
- Alta quota
- **Fumo di sigaretta, avvelenamento da CO**
- **Sindrome apnee notturne**
- Stenosi arterie renali

Indipendenti da ipossia (eritrocitosi inappropriata):

- Androgeni/eritropoietina
- Post-trapianto di rene
- Cisti renali
- **Neoplasie** (emangioblastoma cerebellare, meningioma, feocromocitoma, leiomioma uterino, adenoma paratiroidei, carcinoma epatocellulare, carcinoma renale)

Policitemia vera: complicanze

Rischio a 15 anni:

- Rischio di trombosi: 27%
- Rischio di mielofibrosi: 6%
- Rischio di leucemia: 7%

Policitemia vera: terapia

Basso rischio
Nessun fattore

Alto rischio
≥ 1 fattore

Salasso
(mantenere Hct < 45%)
+ASA
(se non controindicata)

Citoriduzione:

- **Idrossiurea**
- Interferone
(approvato per intolleranti HU, donne età fertile, storia tumori cutanei)
- Ruxolitinib (approvato solo per pts resistenti o intolleranti a HU)
+ASA (se non controindicata)

POLICITEMIA VERA: INTOLLERANZA AD ONCOCARBIDE

STOMATITE E ULCERE ORALI¹

Le ulcere orali sono associate a dolore e bruciore e possono portare a difficoltà di alimentazione e conseguente diminuzione del peso e deterioramento dei denti



ULCERE CUTANEE¹

Possono essere singole o multiple¹

Localizzazione

Negli arti inferiori distali¹

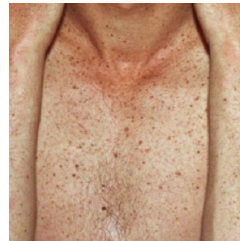
Nella regione perimalleolare o peritibiale¹

Occasionalmente su viso e mani²

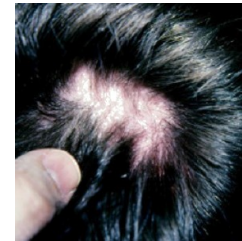


IPERPIGMENTAZIONE^{1,2}

Della pelle, delle unghie e della mucosa

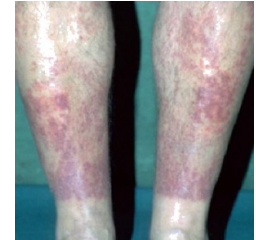


ALOPECIA² Parziale o diffusa



ERITRODERMA²

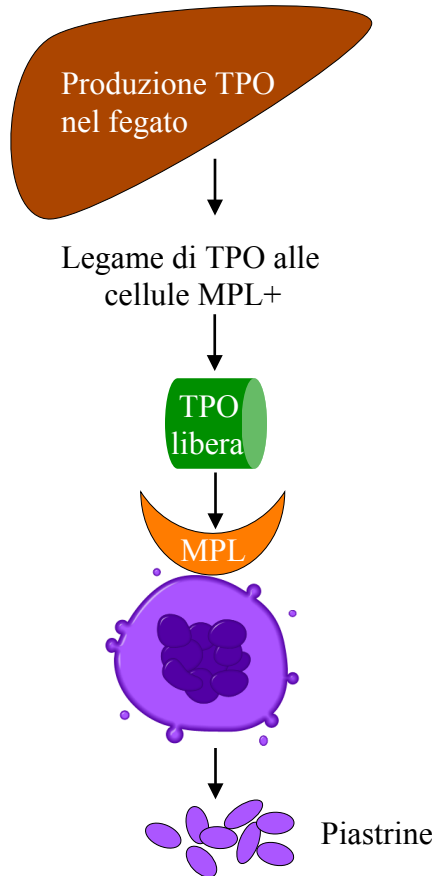
Lesioni della pelle di tipo eritematoso (pelle rossa²)



1. Bulte C, et al., Int J Dermatol. 2021;60(7):810-817. Immagini di pazienti con PV gentilmente concesse da: Prof. Dr. med. Rudolf Stadler, Director, Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie, Johannes Westling Klinikum Minden, University Clinic, Ruhr-Universität, Bochum - 2. Idrossiurea. Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

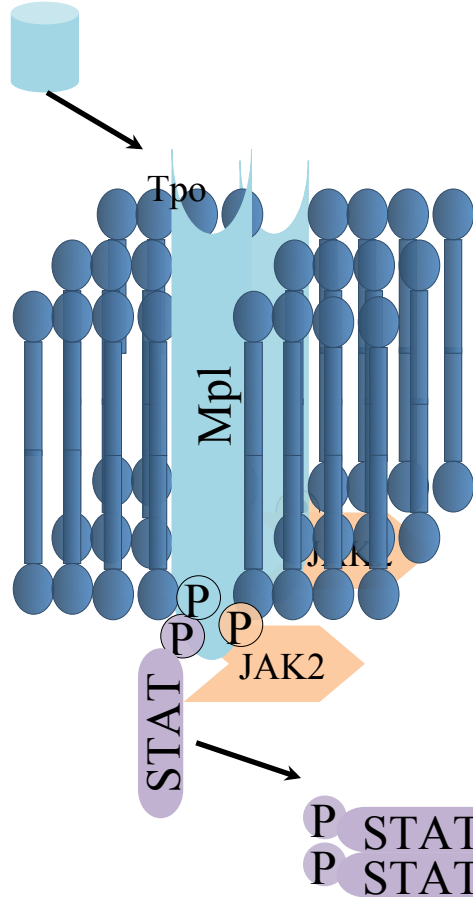
- PLT normali: $150-450 \times 10^9/L$
- Vita media PLT: 10 giorni
- 1/3 delle PLT nella milza
(=quota marginata)
- Produzione media giornaliera
di PLT: 1×10^{11}

REGOLAZIONE DELLA MEGACARIOCITOPOIESI

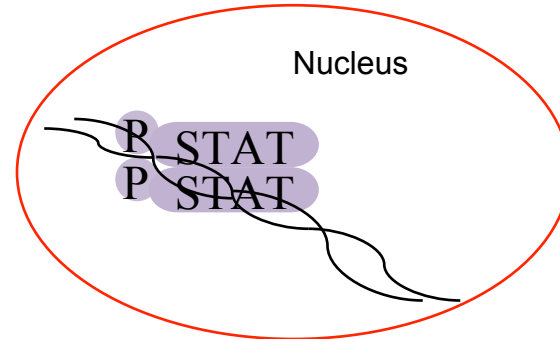


- L'ormone principale che regola la megacariocitopoiesi è la trombopoietina (TPO)
- Il recettore per la TPO (chiamato MPL) è espresso da: cellule staminali CD34+, megacariociti, piastrine
- La TPO è prodotta costitutivamente nel fegato, la regolazione dipende dai livelli di TPO libera

MEGACARIOCITOPOIESI: TRASDUZIONE DEL SEGNALE



- Legame di TPO a MPL
- Dimerizzazione MPL
- Attivazione JAK2
- Fosforilazione di STAT
- Traslocazione di STAT a livello del nucleo
- Trascrizione geni bersaglio



Per valori di piastrine superiori a:
 $450 \times 10^9/L$

1. Piastrinosi secondarie
(o reattive)
2. **Piastrinosi primitive**
3. Trombocitosi
ereditarie

Frequenza

PRIMO STEP : ESCLUDERE LE PIASTRINOSI SECONDARIE

Transitorie:

- Emorragie
- Rebound dopo ↓ PLT
- **Infezione-infiammazione**
- Risposta allo stress

Permanenti:

- **Carenza marziale**
- Post-splenectomia
- **Tumori**
- **Infiammazioni croniche**
- Emolisi
- Reazione a farmaci (es. vincristina, ATRA, citochine, fattori di crescita)

PIASTRINOSI: QUALI ESAMI?

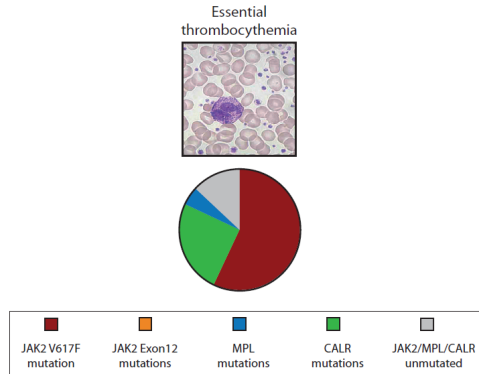
- Anamnesi
- VES, Proteina C reattiva (PCR), elettroforesi proteine
- Sideremia, transferrina, ferritina
- Ricerca sangue occulto feci
- Ecografia addome
- Radiografia torace
- Accertamenti ulteriori in base al sospetto clinico

- **Trombocitemia essenziale**
- Policitemia vera
- Mielofibrosi primaria
- Leucemia mieloide cronica
- Sindromi mielodisplastiche

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE: PATOGENESI

3 geni driver (tutti attivano JAK/STAT):

- Mutazione *JAK2* V617F: 50-60% dei casi
- Mutazioni di *CALR*: 20-25% dei casi
- Mutazioni di *MPL* (generalmente W515): 5-10% dei casi
- 10% dei pazienti non hanno nessuna mutazione (tripoli-negativi)



TROMBICITEMIA ESSENZIALE: EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

- Incidenza: 0.6-2.5 casi per 100.000 persone all'anno
- Rapporto M/F: 1:2
- Età mediana alla diagnosi: 50-60 anni

- 1/2 dei pazienti asintomatici
- Emorragie 25-30%
epistassi, gengivorragia, emorragie tratto gastroenterico
- Trombosi 15-20%
infarto miocardio, angina pectoris, ictus, TIA, arteriopatie periferiche, TVP o tromboflebiti superficiali
- Sintomi vasomotori 35%
cefalea, vertigini, ronzi, parestesie, disturbi visus, fenomeno di Raynaud
- Splenomegalia 15%

Criteri maggiori

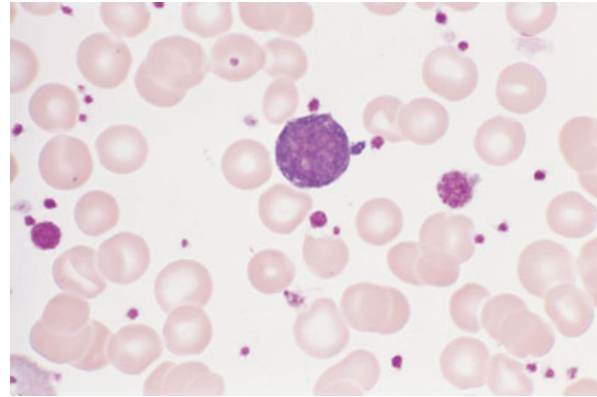
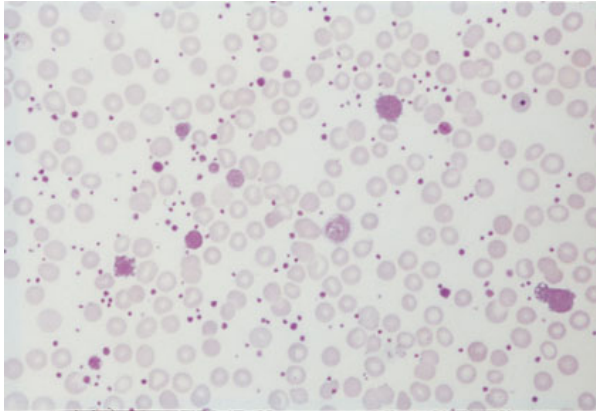
- 1) Piastrinosi stabile $> 450.000/\mu\text{L}$
- 2) Proliferazione della linea megacariocitica alla BOM, con fibrosi $<$ grado 2
- 3) Esclusione di LMC, PV, PMF, MDS e altre neoplasie mieloidi
- 4) Presenza di mutazione dei geni *JAK2*, *CALR* o *MPL*

Criterio minore

Presenza di un marcatore clonale o esclusione di trombocitosi reattiva

Diagnosi di TE se sono presenti tutti e 4 i criteri maggiori o i primi 3 maggiori e il minore

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE: STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO



TROMBOCITEMIA ESSENZIALE: TERAPIA

Basso rischio
Nessun fattore

Follow-up +ASA
(se non controindicata)

Alto rischio
≥ 1 fattore

Citoriduzione:

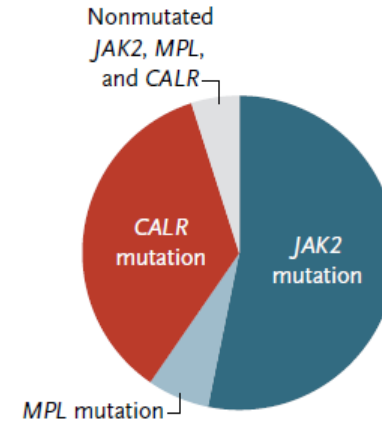
- **Idrossiurea**
- **Interferone** (pazienti giovani)
- **Anagrelide** (<40 aa 1° linea, 2° linea)

+ASA

(se non controindicata)

MIELOFIBROSI IDIOPATICA: PATOGENESI

- Mutazione **JAK2 (V617F)**: 50-60% dei casi
- Mutazioni **CALR**: 25-30% dei casi
- Mutazioni **MPL**: 5-10% dei casi
- Tripli-neg: 5-10%



MIELOFIBROSI PRIMITIVA: EPIDEMIOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

- Incidenza: 0.5-1.5 casi per 100.000 persone all'anno
- Rapporto M/F: 1:1
- Età mediana alla diagnosi: 60-70 anni

- 1/3 asintomatici, 2/3 sintomi sistemici (febbre, calo ponderale, sudorazioni notturne)

- splenomegalia: 85-100%

- epatomegalia: 50-70%

- anemia: 50-70%

- piastrinopenia: 35-40%

- piastrinosi: 30%

- leucocitosi: 50%

- screzio leucoeritroblastico

MIELOFIBROSI PRIMITIVA: DIAGNOSI ICC 2022

Major criteria

1. Presence of megakaryocyte proliferation and atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grade 2 or 3
2. Not meeting criteria for ET, PV, Bcr-Abl pos CML, MDS, or other myeloid disorders
3. Presence of *JAK2*, *CALR* or *MPL* mutation or, in the absence of these mutations, presence of another clonal marker** or absence of reactive myelofibrosis

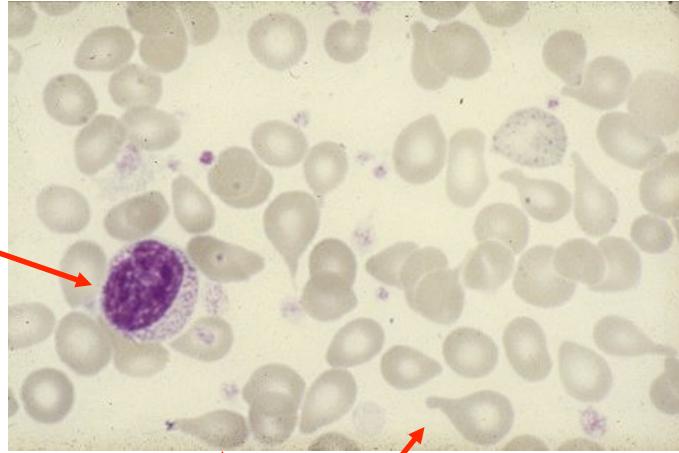
Minor criteria

1. Leukoerythroblastosis
2. Increased LDH
3. Anemia
4. Palpable splenomegaly
5. Leukocytosis $\geq 11 \times 10^9/L$

Diagnosi di PMF se sono presenti tutti e 3 i criteri maggiori + 1 minore

Mielofibrosi primaria: striscio di sangue periferico

Screzio mieloide



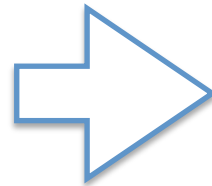
Dacriociti

SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE: QUALI ESAMI?

ELEMENTI DI SOSPETTO:

- ALTERAZIONI DELL'EMOCROMO
- LEUCOCITOSI, ERITROCITOSI, PIASTRINOSI
- LEUCOPENIA, ANEMIA, PIASTRINOPENIA
- INCREMENTO LDH
- SPLENOMEGALIA
- COULTER: ELEMENTI IMMATURI DELLA LINEA MIELOIDE
- DACRIOCITI
- SINTOMI COSTITUZIONALI

ESCLUSE CAUSE SECONDARIE



EMATOLOGO

INVIARE ALL'EMATOLOGO SE...

- LEUCOCITOSI
- ERITROCITOSI
- PIASTRINOSI
- AUMENTO LDH
- SPLENOMEGALIA
- SINTOMI COSTITUZIONALI

EMATOLOGO



MEDICO DI BASE

GRAZIE PER L'ATTENZIONE