

RIPETIZIONE ARGOMENTI EMATOLOGIA PARTENDO DA ALCUNE DOMANDE D'ESAME

DIFFERENZE TRA MEN Rh E MEN ABO

Una differenza è l'antigene causale della malattia: nell'Rh è solitamente l'antigene D, più raramente possono essere coinvolti sistemi antigenici minori (come Kidd, Duffy, ecc.), mentre nell'ABO sono gli antigeni A, B e 0. Successivamente va ricordato che nelle Rh la condizione predisponente è il parto, bastano 0,1 ml di sangue fetale commisto a quello materno per poter avviare la produzione di IgM anti GR del figlio che, trasformati in IgG3 alla successiva gravidanza con figlio incompatibile per gruppo Rh, potranno lisare i GR in un momento successivo. Nella MEN ABO la malattia si manifesta esclusivamente nel neonato (invece che anche nel feto), perché gli antigeni eritrocitari A e B sono espressi anche su altre cellule oltre a quelle del sangue (come quelle del tratto gastrointestinale). La MEN Rh si manifesta con massiva iperbilirubinemia che, se supera i 20 mg/dl, può portare a ittero dei nuclei della base (gravissimo) e si può evidenziare con un Coombs indiretto per cercare gli anticorpi sierici; in aggiunta si ricordi che questa può essere provocata da pratiche che mettono a contatto sangue materno e fetale come l'amniocentesi. La MEN ABO si manifesta con un ittero perinatale (che può anche essere fisiologico a causa della inefficienza epatocitaria delle prime ore di vita) che può essere ristabilita con irradiazione con lampade a luce fredda; essa si constata tramite un Coombs diretto per cercare gli anticorpi adesi alla membrana eritrocitaria.

Cosa sono i criteri CRAB e che significa CRAB

I criteri CRAB sono i criteri diagnostici per il mieloma multiplo: è necessario che siano verificati tutti per porre diagnosi e che almeno uno di questi criteri sia positivo per identificare un mieloma multiplo sintomatico che necessiti trattamento. Con CRAB si intende:

- C – ipercalcemia, con valori superiori a 10,5 mg/dl
- R – insufficienza renale, con creatinina sierica superiore a 2 mg/dl
- A – anemia, con valori di Hb inferiori a 10 g/dl
- B – lesioni ossee (bone), dimostrate tramite imaging

Differenze tra mieloma multiplo e macroglobulinemia di Waldenström

Mancano le lesioni osteolitiche e la più frequente manifestazione clinica è la sindrome da iperviscosità.

ANALOGIE TRA LE DUE MALATTIE: entrambe neoplasie monoclonali da proliferazione di cellule B, infiltrato midollare di natura plasmacellulare a causa dell'aumentata proliferazione, iperproduzione di gammaglobuline IgM nel plasma

Perché si hanno lesioni ossee nel mieloma multiplo

Il dolore osseo è la principale modalità di esordio del mieloma multiplo: i dolori sono caratteristicamente a carico delle ossa con midollo emopoietico (ossa lunghe, rachide, bacino) ma sono caratteristiche anche lesioni a livello del cranio (lesione rotonda a margini netti). Normalmente viene mantenuto equilibrio tra l'attività osteoclastica e quella osteosintetica, la prima rappresentata dall'interazione tra RANK e RANK-L e la seconda dall'osteoprotegerina: molti processi mantengono l'omeostasi tra i due ma è necessario ricordare che il rilascio di citochine aumenta l'attività di RANK-L e inibisce quella dell'osteoprotegerina. Nel mieloma multiplo, a causa dell'aumento smodato di tutta una serie di citochine (tra cui TNF- α e IL-6), si ha aumento della funzione osteoclastica da cui deriva il danno osseo.

Macroglobulinemia di Waldenström

Definizione: Linfoma non Hodgkin a cellule B indolente, detto anche linfoma linfoplasmocitico, con accumulo midollare di elementi clonali linfoplasmocitoidi e plasmacellulari secernenti IgM (95% dei casi) oppure IgA/IgG/non secernenti (5% dei casi).

Epidemiologia: Malattia dell'anziano >60 anni e possibile correlazione con HCV

Fisiopatologia: >90% dei casi presenta mutazione del gene MYD88, che porta all'evoluzione di una MGUS (gammopatia monoclonale di incerto significato) in Waldeström.

Clinica: La maggior parte dei pazienti è asintomatica, laddove si presentano manifestazioni cliniche è importante ricordare che la più frequente è la sindrome da iperviscosità, ma tutte possono rientrare in 3 quadri generali:

da espansione del clone neoplastico: con epatosplenomegalia, linfadenomegalia, quadri di anemia ipocromica dovuti ad aumentata iniezione di epcidina.

da componente monoclonale circolante: sindrome da iperviscosità (con danni a carico delle mucose di naso e bocca, emorragie retiniche e associazione a malattia di von Willebrand), crioglobulinemie (con fenomeno di Raynaud, acrocianosi e ulcere distali), malattia emolitica da agglutinine fredde.

da deposizione tissutale di IgM monoclonali: neuropatia periferica, amiloidosi AL, insufficienza renale.

Diagnosi: L'aumento delle IgM da solo non basta a porre diagnosi, è necessario fare, in tutti i casi in cui è sospetta questa patologia, biopsia osteomidollare che, se riscontra un infiltrato midollare di plasmacellule o elementi linfoplasmocitoidi superiore al 10%, assicura la diagnosi. Si deve sospettare sempre questa patologia quando si trovano i segni di una sindrome da iperviscosità

Terapia: I pazienti asintomatici non vengono trattati ma solo monitorati: quelli sintomatici possono essere trattati con plasmaferesi (la modalità più veloce per allontanare gli eccessivi cloni midollari) oppure con rituximab, da solo o combinato ad agenti alchilanti/analoghi purinici. I pazienti in ricaduta vengono trattati con buoni risultati con bortezomib (inibitore del proteasoma, utilizzato anche contro mieloma multiplo)

Prognosi: Normalmente la prognosi è buona in casi di malattia indolente, con una elevata sopravvivenza a 5/10 anni

Differenza tra poliglobulie e policitemia vera

In entrambe si trova aumento dei GR circolanti (e quindi aumento dell'ematokrito) ed anche aumento dell'Hb, ma nella prima si trova un aumento dell'EPO mentre nella seconda no, si hanno solo alterazioni nella linea proliferativa midollare

Struttura di JAK2 e mutazioni che possono attivarla

JAK2 ha 3 domini: uno catalitico, uno inibitorio e uno di legame alla porzione intracitoplasmatica del recettore di fattori di crescita emopoietici. Le mutazioni si verificano sempre nel dominio inibitorio, per cui si ha la perdita dell'inibizione e la spinta proliferativa. Nel 95% dei casi si ha una mutazione nell'esone 14, mutazione V617F, nel rimanente 5% la mutazione ha luogo nell'esone 12 con lo stesso effetto dell'altra.

Crioglobulinemie di III tipo

Le crioglobulinemie sono malattie caratterizzate dalla capacità di precipitare reversibilmente a temperature inferiori di 37°C. Secondo la classificazione di Brouet se ne distinguono 3 tipi, sulla base del tipo di componenti coinvolte: quelle di III tipo sono caratterizzate dalla presenza di due immunoglobuline con capacità crioglobuliniche, entrambe policlonali (a differenza del tipo II), di cui una è IgM ed una è IgG. Esse si possono associare anche a manifestazioni infettive, flogistiche ed autoimmuni. La terapia

del tipo II e III, a differenza del tipo I che necessita solo di un controllo alla linfoproliferazione, è da un lato votata al controllo della produzione anticorpale attraverso immunosoppressori (corticosteroidi e finanche ciclofosfamide e/o rituximab) e dall'altro all'eradicazione della patologia infettiva sottostante, spesso rappresentata da infezione da parte di HCV.

Linfoma di Burkitt

È un linfoma non Hodgkin a cellule B scoperto dal suo eponimo negli anni '60, nella cui eziopatogenesi è ampiamente coinvolto l'EBV e che si riscontra soprattutto in Africa. Tumore particolarmente aggressivo, che presenta un indice di replicazione, Ki-67, elevatissimo. Se ne riconoscono 3 varianti:

forma endemica: caratteristica dell'Africa, coinvolge l'età infantile, spesso associata a deformazione delle ossa faciali e ad infezione da EBV

forma sporadica: diffusa in Europa ed America del Nord, colpisce bambini e giovani adulti, interessando sedi extranodali, soprattutto addominali. Il coinvolgimento di EBV si riscontra nel 35-50% dei casi

forma associata ad infezione da HIV: ha prevalentemente interessamento nodale e il coinvolgimento di EBV è del 30-35% dei casi.

Ad un esame del midollo si ritrova un interessamento al massimo del 30%, oltre questa quota non è linfoma di Burkitt ma è una LAL di tipo L3. Gli aspetti citogenetici rivelano interessamento dell'oncogene c-myc: la più frequente è la t(8;14), seguita da t(2;8) e t(8;22). Queste proteine di fusione portano c-myc vicino ai geni per le catene pesanti o leggere delle Ig. Prima di iniziare la terapia è necessaria una profilassi del SNC e poi si effettua un protocollo denominato CODOX-M.

Protocolli R-CHOP e CODOX-M, in che linfomi si usano e perché

Il protocollo R-CHOP si compone di: R – rituximab, C – ciclofosfamide, H – adriamicina, O – vincristina (oncovin), P – prednisone. Si usa nei linfomi non Hodgkin a causa della loro elevata aggressività, non si usa nel Burkitt, mantellare e linfoblastico.

Il protocollo CODOX-M si compone di: C – ciclofosfamide, O – vincristina, DOX – doxorubicina, M – methotrexate. Si usa nel linfoma di Burkitt perché è uno schema intensivo votato all'abbassamento della malattia a livello nodale.

Microdrepanocitosi

Conosciuta anche come anemia di Silvestroni-Bianco, è una malattia dovuta ad una condizione genomica di doppia eterozigosi, nella quale coesistono un tratto β -talassemico e un tratto falcemico. La gravità della patologia è correlata alla gravità del tratto talassemico (condizioni β^0 sono nettamente più gravi), mentre nella clinica si apprezza soprattutto una presentazione più accentuata della sintomatologia falcemica.

Cos'è il salasso ipovolemico

Il salasso ipovolemico è una terapia depletiva votata alla riduzione del numero dei globuli rossi circolanti ed anche di condizioni di piastrinosi: la si utilizza normalmente nella terapia della policitemia vera, per conseguire l'obiettivo di riportare al 45% l'ematocrito.

Nilotinib e dasatinib

Sono due farmaci a bersaglio molecolare che hanno come target la proteina di fusione BCR-ABL: per tale motivo sono impiegati prevalentemente nel trattamento della LMC, quando questa è risultata resistente al precedente trattamento con Imatinib. In aggiunta a ciò, impieghi di dasatinib sono anche quelli nei casi di leucemia linfoblastica acuta nella variante con cromosoma Philadelphia positiva.

Trapianto allogenico e GVHD

Quando, dopo un trapianto allogenico, i linfociti T trapiantati non riconoscono i tessuti sani del ricevente come self, danno luogo ad una intensa risposta immunitaria che si definisce Graft Versus Host Disease. La forma acuta si manifesta dopo circa 30-60 giorno dal trapianto e si presenta con un eritema localizzato alle regioni palmari e plantari, con quadri di epidermolisi bollosa e con ittero col estatico e diarrea; la forma cronica insorge dopo il terzo mese dal trapianto e si manifesta con quadri sovrapponibili a quelli delle malattie autoimmuni; esiste anche la overlap syndrome, nella quale coesistono le due forme.

Per dar luogo ad una GVHD è necessario che il tessuto trapiantato contenga linfociti T, che il ricevente non sia immunocompetente e che abbia delle molecole HLA assenti nel portatore. Un limitante del trapianto allogenico è l'età del ricevente, con cut-off a 70 anni, età oltre la quale il rischio di sviluppare GVHD aumenta considerevolmente per motivi ancora poco chiari, oltre a provocare aumento della tossicità del regime di condizionamento: per ridurre l'incidenza di GVHD i pazienti trapiantati ricevono cicli di ciclosporina A in aggiunta a methotrexate fino a 6-9 mesi dopo il trapianto. In caso di insorgenza della patologia il regime terapeutico è rappresentato da somministrazioni di immunosoppressori.

Linfoma indolente con esempi

Si definisce indolente una malattia linfoma tosa la cui sopravvivenza si può valutare in anni indipendentemente dal trattamento. Generalmente i linfomi indolenti associano all'esordio ritardato e soft una minore possibilità di eradicazione completa della malattia e, in alcuni casi, si assiste al viraggio in forme aggressive (spesso capita con il linfoma follicolare ed anche con il linfoma diffuso a grandi cellule B).

Prima causa di morte nel mieloma multiplo

La causa infettiva è la prima causa di morte in pazienti affetti da mieloma multiplo. Questo accade perché questi pazienti hanno un eccesso di Ig, ma sono monoclonali e quindi, avendo identità isotipica (stesse catene leggere) e idiotipica (stesse catene pesanti), non sono efficaci contro la stragrande maggioranza dei patogeni.

Linfomi con tutte le varianti istologiche e le relative traslocazioni

LINFOMI HODGKIN: tipo classico (varianti a sclerosi nodulare [+ frequente], cellularità mista, deplezione linfocitaria [abbastanza raro ma molto aggressivo], ricco in linfociti) e a predominanza linfocitaria [caratteristiche cellule "pop corn"]

LINFOMI NON HODGKIN:

a cellule B: linfoma diffuso a grandi cellule [t(3;14) o t(2;22)], protocollo R-CHOP; linfoma linfoblastico [molto aggressivo, presenta caratteristiche citogenetiche delle LAL: t(12;21), t(1;19), variante Philadelphia positiva con variante della proteina di fusione più aggressiva p190]; linfoma di Burkitt t(8;14), t(2;8), t(8;22), protocollo CODOX-M; linfoma mantellare [molto aggressivo] t(11;14), protocollo R-HyperCVAD; linfoma follicolare [normalmente indolente] t(14;18), ma può presentare varianti con t(2;18) e t(18;22), nessuna terapia; linfoma marginale MALT con t(11;18), t(14;18) e t(1;14), se H.pylori positivo si fa terapia con antibiotici e inibitori di pompa protonica, se H.Pylori negativo con immunosoppressori; linfoma marginale splenico non ha causa genetica ma correlata ad infezione da HCV, terapia con splenectomia; linfoma marginale nodale è associato ad infezione da HCV, terapia con uno o più immunoterapici associati a rituximab, se la malattia è HCV positiva si associano anche antivirali; linfoma a piccoli linfociti è simile a LLC; macroglobulinemia di Waldenström può essere correlata ad HCV e avere modificazioni nel gene MYD88.

a cellule T: linfoma anaplastico a grandi cellule in variante ALK positiva [con t(2;5) e trattamento con antracicline] e ALK negativa [con t(6;7)]; linfoma angioimmunoblastico con alterazioni a partire da cellula CD4+; linfoma a cellule T periferiche NOS con

delezioni in 5q, 10q e 12q, l'associazione con EBV che dà variante più aggressiva; micosi fungoide e sindrome di Sèzary.

Approccio terapeutico al mieloma multiplo

Precedentemente si faceva o un protocollo MP (melphalan+prednisone) o un VAD (vincristina, adriamicina, desametasone). Ad oggi si valuta se il paziente è eleggibile o meno per una ASCT (chemioterapia ad alte dosi e trapianto con cellule staminali autologhe): se lo è si procede alla distruzione delle cellule mielomatose tramite VTD (verteib -> bortezomib, inibitore del proteasoma, talidomide e desametasone) poi si raccolgono le cellule staminali dal sangue periferico e si infondono con fattori di crescita e ciclofosfamide, successivamente si pratica un condizionamento con melphalan per distruggere il midollo per poi reinfondere le staminali del paziente e procedere verso mantenimento. Se il paziente non è eleggibile per ASCT si associa ad un protocollo MP un VRT (verteib, revlimid -> lenalidomide, talidomide).

Protocolli terapeutici CODOX-M e CVAD

Il protocollo CODOX-M si compone di: C – ciclofosfamide, O – vincristina, DOX – doxorubicina, M – methotrexate e si usa nel linfoma di Burkitt; il CVAD (o meglio R-HyperCVAD) è un protocollo composto da rituximab ± ciclofosfamide, vincristina e desametasone nel ciclo A e da rituximab ± methotrexate e citosina arabinoside nel ciclo B: questo protocollo lo si usa nel linfoma mantellare.

Lenalidomide

È un derivato della talidomide ed ha un meccanismo d'azione piuttosto ampio, dimostrando un notevole effetto citotossico diretto su cellule tumorali, una forte azione antiangiogenetica e antiosteoclastogenetica ed anche un effetto immunomodulante. Oltre a ciò presenta molti effetti collaterali in meno del suo capostipite e per questo viene impegnato nella terapia del mieloma multiplo, delle sindromi mielodisplastiche 5q negative e della mielofibrosi idiopatica.

Linfomi aggressivi

Parlare del Burkitt e mantellare

Cause di poliglobulia secondaria

Sono poliglobulie secondarie ad una aumentata secrezione di EPO, che può verificarsi quando ci si trova con una ridotta pO₂, per cui la si riscontra in persone che vivono a grandi altezze, forti fumatori e in quadri di malattia dell'apparato respiratorio o cardiovascolare. Altre poliglobulie possono essere secondarie a tumori secernenti EPO (paraneoplastica)

Criteri diagnostici della policitemia vera

È necessario riscontrare entrambi i criteri maggiori ed almeno uno dei minori oppure un solo criterio maggiore ed almeno due dei minori.

Criteri maggiori: aumento dell'Hb (>18,5 g/dl M e >16,5 g/dl F) e/o aumento dell'ematocrito; presenza della mutazione V617F o della mutazione in esone 12 di JAK2

Criteri minori: iperplasia midollare rilevata con biopsia osteomidollare; EPO sierica ridotta; crescita in vitro di colonie eritroidi del paziente in assenza di EPO

In quale leucemia troviamo una CID

Possiamo avere una CID nella leucemia promielocitica acuta (M3), di cui rappresenta la prima causa di morte. La M3 è associata ad un cariotipo caratteristico dato dalla t(15;17) che porta ad una proteina ibrida di fusione PML/RAR α : la presenza di questa proteina di fusione rende la patologia molto sensibile al trattamento con ATRA (acido all trans

retinoico) in associazione ad antracicline o, più recentemente, a basse dosi di triossido di arsenico.

Differenze tra i sintomi clinici della LMA e della LLA

La LMA si presenta con febbre o segni di infezione, astenia e affaticabilità (derivanti dall'aumento delle citochine), emorragie, petecchie, episassi, ecchimosi e gengivorragie. Solitamente una LLA si presenta con splenoepatomegalia, linfoadenomegalia (che può diventare tanto importante da provocare una sindrome da compressione della cava), lesioni ossee (da aumento delle citochine e altri mediatori dell'infiammazione), localizzazioni oculari con edema papillare, caratteristici segni al SNC (segni cerebellari e di meningismo) ed eventualmente al testicolo (soprattutto nelle recidive). La sindrome da spiazzamento è comune a LMA e LLA.

Reazione trasfusionale ritardata

Occasionalmente un paziente i cui test pretrasfusionali sono negativi può essersi comunque sensibilizzato precedentemente ad un antigene eritrocitario, per cui se riceve sangue presentante quel dato antigene la frazione di IgG darà luogo ad una risposta caratterizzata da emolisi con riduzione dell'ematocrito e modesto aumento della bilirubina e febbre. La reazione emolitica non è severa come nella reazione emolitica acuta e tende ad autolimitarsi, presentando distruzione delle sole cellule ematiche trasfuse e ritorno dei valori di Hb ai livelli pretrasfusionali.

Test di emocompatibilità

È un test che si fa prima di ogni trasfusione: si mette una quota del sangue del donatore in contatto con una quota del siero del ricevente e si cercano eventuali reazioni di agglutinazione. È un test che serve a scongiurare l'eventualità di una reazione trasfusionale e si procede alla trasfusione quando questo test risulta negativo.

Mieloma micromolecolare e non secernente

Nel mieloma micromolecolare si ha aumento della secrezione non di un'intera Ig ma solo delle sue catene leggere. Nella forma non secernente (molto rara, dato che nel 90-95% dei casi il mieloma è secernente) si accumulano le Ig ma non in circolo, perché non vengono secrete.

Come si valutano le catene leggere nel mieloma non secernente

Visto che in questa forma le Ig non vengono secrete l'unica possibilità è cercarle nelle urine, dato che esse vengono filtrate e non rimangono in circolo.

Cause di trombocitemie secondarie

Le trombocitemie secondarie (trombofilie secondarie) sono condizioni favorite dall'età avanzata, gravidanza, puerperio, obesità e neoplasie: tutte presentano un aumento del rischio trombotico soprattutto dopo interventi chirurgici. Si devono ricordare anche la sindrome da anticorpi antifosfolipidi e le malattie mieloproliferative: la sindrome da anticorpi antifosfolipidi può portare nelle donne suscettibilità ad aborti ripetuti ed è dovuta alla formazione di anticorpi contro combinazioni di fosfolipidi, ad esempio la cardiolipina. Nelle malattie mieloproliferative (come la policitemia vera e la trombocitemia essenziale) c'è un aumentato rischio degli eventi trombotici.

Complicanze della trombocitemia essenziale

Eventi trombotici o anche emorragie (l'aumento della produzione delle piastrine può portare all'adesione su quelle circolanti del fattore di Von Willebrand che diminuisce nel siero e può portare a fenomeni emorragici); evoluzione in mielofibrosi o LMA (tipo M7 secondo classificazione FAB).

Test di Coombs nelle anemie

Essendo un test di agglutinazione di anticorpi lo si usa solo in quelle anemie che presentano una componente autoimmune: nelle AEA sarà positivo il Coombs diretto, nelle MEN Rh sarà positivo l'indiretto, nelle MEN ABO sarà positivo il diretto.

Crioglobulinemie

Sono malattie in cui si trovano ad elevate concentrazioni sieriche immunoglobuline che precipitano reversibilmente a temperature inferiori a 37°C, definite crioglobuline. Tanto maggiore è la quantità di crioglobuline presenti tanto maggiore sarà anche la temperatura di precipitazione. La classificazione secondo Brouet riconosce 3 tipi: il tipo I è rappresentato da una sola componente monoclonale rappresentata per la maggior parte da IgM, più raramente da IgG o IgA o addirittura da un solo tipo di catena leggera e la si riscontra in pazienti con mieloma multiplo o macroglobulinemia di Waldenström. Il tipo II deriva dalla combinazione di una Ig monoclonale, normalmente IgM o IgA, con una policlonale. Normalmente nessuna delle due componenti può precipitare da sola a basse temperature. Nel tipo III c'è una forma mista con due o più Ig policlonali in cui la IgM ha capacità anticorpali contro l'IgG e si associa a modesta precipitazione. In questa classificazione si devono ricordare anche le crioglobulinemie miste essenziali, che sono forme di vasculite idiopatica con deposizione di crioglobuline simili al tipo II o al tipo III, spesso associate ad infezione da HCV o a LNH. Normalmente la clinica è assente, ma, laddove si manifesti, si può presentare alle parti distali del corpo o con la triade di Meltzer (atralgia, astenia e porpora [caratteristicamente nel periodo invernale che iperpigmenta le zone interessate]). La terapia, quando necessaria, si compone di immunosoppressori associati a terapie contro l'agente eziologico e/o a plasmaferesi.

Triade di Meltzer

Atralgia, astenia e porpora

Come si fa diagnosi di LH

Linfoadenomegalia asimmetrica, epatosplenomegalia, calo ponderale superiore al 10% negli ultimi sei mesi, febbre ondulante soprattutto serale, prurito sine materia, profusa sudorazione. La diagnosi di certezza si fa tramite biopsia escissionale di uno o più linfonodi, la stadiazione con PET è preferita a quella con la TAC

Terapia di LH

Con LH classico in stadio I senza fattori di rischio si fanno due cicli di ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Desametasone), con LH classico in stadio I con almeno un fattore di rischio si fanno 6 cicli di ABVD, con LH classico in fase avanzata si fanno 6-8 cicli di BEACOPP (Bleomicina, Etoposide, Adriamicina, Ciclofosfamide, Oncovin -> Vincristina, Procarbazine, Prednisone) oppure 8 cicli di ABVD. Nel LH a predominanza linfocitaria (LHPL) si fa ASCT oppure, se il tumore è in stadio avanzato, si fa terapia simile a LH classico.

Recettore per il fattore intrinseco

A livello della seconda porzione del duodeno il complesso B12-proteina R viene degradato dagli enzimi pancreatici e, in quell'ambiente, la B12 si lega al fattore intrinseco secreto dalle cellule parietali gastriche. A livello dell'ileo distale questo complesso viene captato da una struttura che comprende la cubilina e la proteina amnionless che è presente tra i villi intestinali e riconosce le proteine in questione: successivamente,

l'internalizzazione è favorita dalla megalina. All'interno dell'enterocita viene staccato il fattore intrinseco e la B12 si lega alla transcobalammina II che la veicola all'epatocita.

Come si valuta la carenza del fattore VII

Si pone sospetto di carenza del fattore VII in seguito ad episodi di sanguinamento di varia entità negativi per altri test per malattie emorragiche. Esami di laboratorio rivelano un aumentato PT (maggiore di 11-13 secondi) con un PTT normale (28-40 secondi): successivamente si può andare a dosare il fattore VII presente nel sangue (ricordare che solo una piccola quota è attivata, la maggior parte è in forma inattiva) e si può valutare anche il cariotipo, ricordando che di solito è presente una mutazione in 13q

Micosi fungoide

È il più frequente LNH a localizzazione cutanea, normalmente non molto aggressiva e piuttosto rara. La malattia si distingue in tre stadi: premicotico, in cui si trovano lesioni eritrodermiche/desquamate per lo più al tronco con esami diagnostici negativi e linfociti clonali; micotico, con infiltrato superficiale circondato da cellule infiammatorie, lesioni dello stesso tipo dello stadio precedente anche se in maggior numero e caratteristicamente estese al volto e positività agli esami; nodulo-tumorale, con l'infiltrazione che ha raggiunto il derma profondo, le lesioni che sono divenute nodulari e presentano contemporaneamente anche lesioni degli stadi precedenti. Le lesioni nodulari possono ulcerare e dar luogo a processi di sovrinfezione e di linfadenopatie satelliti. La prognosi dipende dallo stadio della malattia e dalla sua estensione (indice prognostico buono è la diffusione a meno del 10% della superficie cutanea): alcuni casi presentano il viraggio ad una forma più aggressiva, la malattia di Sèzary, che si presenta con eritrodermia, linfadenopatie e presenza di cellule neoplastiche nel sangue periferico.

Trombofilia

La trombofilia è una predisposizione alla trombosi dovuta a cause ereditarie (trombofilia primaria, TP) o acquisite (trombofilia secondaria, TS). Le cause di TP possono essere mutazioni a carico di antritrombina, proteina C e proteina S che rappresentano gli anticoagulanti naturali dell'organismo; un'altra mutazione riguarda il fattore V (o di Leiden) che, quando è mutato si fa inattivare in minor misura dalla proteina C e risulta più attivo in circolo aumentando il rischio trombotico. Questa è un'alterazione autosomica dominante che può essere presente in forma di omozigote o eterozigote e rappresenta l'alterazione più comune, seguita dal deficit di fattore II che, nella forma eterozigote, aumenta da 2 a 4 volte la possibilità di sviluppare trombosi venosa. Le cause di TS sono rappresentate soprattutto dalla trombocitemia essenziale, oltre che da condizioni favorite dall'età avanzata, gravidanza, puerperio, obesità e neoplasie.

Qual è la percentuale di incidenza di trombosi in omozigoti ed eterozigoti per la mutazione del fattore di Leiden

La percentuale è aumentata di 5-10 volte per gli eterozigoti e di 50-100 volte per gli omozigoti.

Anemia megaloblastica

È un tipo di anemia con compromissione dell'eritrocitopoiesi (quindi del II tipo): il deficit di B12 e/o di tetraidrofolato (THF) porta ad un deficit della sintesi di DNA che comporta un asincronismo maturativo ed una insufficiente produzione delle guaine mieliniche dovuta al fatto che, mancando la B12, essa non può intervenire nella trasformazione del succinil-CoA in malonil-CoA, portando alla carenza di produzione di mielina. Dato il ritardo maturativo e l'asincronia proliferativa si otterranno GR di dimensioni aumentate, in scarso numero perché molti non giungono a maturazione, con un contenuto di Hb

normale o aumentato: il tutto si esplica con un aumento del MCV, reticolocitopenia, MCH normale o diminuito, MCHC normale o aumentato. Il prototipo delle anemie megaloblastiche è l'anemia perniciosa.

Cause di anemia megaloblastica

Malattie autoimmuni con anticorpi rivolti contro la parete gastrica o il fattore intrinseco, dieta incongrua per l'apporto di B12 e/o folati, condizioni di aumentato assorbimento come la gravidanza o l'accrescimento, cause iatrogene (da FANS, methotrexate, bactrim), danno epatico da alcool o cirrosi, botriocefalosi.

Botriocefalosi

Infestazione parassitaria da parte di un cestode della famiglia dei botriocefali, normalmente presente nel pesce crudo o poco cotto: è piuttosto frequente nel nord Europa e nei paesi baltici e porta ad un quadro di anemia megaloblastica, dato il tropismo del parassita per i GR, dopo una latenza che può durare anche qualche mese.

RDW

Il red-cell distribuion width, o ampiezza di distribuzione eritrocitaria, è un parametro che permette di definire quanto sia omogeneo il volume degli eritrociti in uno striscio di sangue. Alterazioni in aumento del RDW sono indicative di anisopoichilocitosi.

Imatinib

È un farmaco a bersaglio molecolare con attività contro ABL, KIT e PDGFR, utilizzato nella terapia di alcune neoplasie come la LMC, LLA Philadelphia positiva e il tumore stromale gastrointestinale (GIST) a causa della sua attività inibitoria della funzione tirosina chinasi di detti enzimi, nei quali si inserisce nella tasca in cui è alloggiato l'ATP.

Terapia e complicanze terapeutiche dei LH

Terapia per LH classico in stadio I/II senza fattori di rischio: 2 cicli di ABDV; LH classico in stadio I/II con almeno un fattore di rischio: 6 cicli di ABDV; LH classico in stadio avanzato: 6-8 cicli di BEACOPP oppure 8 cicli di ABDV; LHPL: o simile alla strategia per LH classico oppure si sottopone a ASCT. Le complicanze sono rappresentate dalla possibilità di sviluppare un diverso tumore dopo 10 dal trattamento, ci sono complicanze cardiovascolari rappresentate dalle coronaropatie, polmonari da interstiziopatie, endocrine con perdita della libido, impotenza, sterilità e/o tireopatie, infettive con infezioni da Herpes Zoster.

Anemie emolitiche da autoanticorpi

Sferocitosi ereditaria: è una condizione a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da 4 possibili alterazioni: carenza combinata di anchirina e spectrina (frequente), carenza di spectrina (rara), carenza di proteina di banda 3 (dà emazie pinzettate), carenza di proteina 4.2 (soprattutto in oriente e Giappone). Si presenta con eritrociti non discoidali, più fragili e con minore resistenza osmotica e, dato che sono meno deformabili, possono dar luogo ad emolisi extravascolare. Il paziente è storia familiare della malattia, può presentare ittero e splenomegalia ed arrivare a complicanze quali le infezioni da Parvovirus B19, asintomatiche in pazienti immunocompetenti ma che possono essere condizioni favorevoli a una crisi aplastica in un individuo affetto; litiasi biliare (da mancata captazione della bilirubina, come nella sindrome di Gilbert [da deficit di enzima glucuronil-trasferasi] che portano a stasi e ittero postepatico) e crisi megaloblastiche. Si somministrano acido folico ed emazie concentrate.

Deficit di Glucosio 6 fosfato deidrogenasi: è una condizione con trasmissione legata all'X, in cui i GR vengono prodotti con un deficit parziale o assoluto dell'enzima G6PDH:

il tutto porta alla mancata sintesi di NADPH, conseguente precipitazione dell'Hb e GR che non resistono agli stress ossidativi. Si identificano 3 classi di patologia a seconda del grado di attività dell'enzima, con la classe I ad attività minore del 5%, la classe II ad attività minore del 10% e la classe III ad attività tra il 10 e il 60%. Esistono anche 3 manifestazioni cliniche: l'emolisi acuta da farmaci, conosciuta anche come primachina sensibile, dal nome dell'antimalarico che per primo fu correlato alla malattia, il favismo, correlato a dallo stress prodotto dall'ossidazione di L-DOPA a dopachinone e l'anemia emolitica cronica.

Emoglobinuria parossistica notturna: rara condizione in cui i GR hanno una ridotta resistenza all'azione del complemento e per questo subiscono la lisi, provocata da un difetto del gene Pig-a che normalmente produce il glicofosfatidil inositolo (GPI) che ancora le proteine di superficie alla membrana. La lisi produce urine di colore scuro e, ad aumentata gravità del danno, aumentano gli accessi litici a cui va incontro il paziente.

Test di Coombs per AEA da anticorpi caldi e freddi

La forma ad anticorpi caldi può colpire tutte le età ed ha un picco dopo la 6° decade di vita, nelle forme giovanili ha decorso acuto, in quelle degli anziani è cronico. Possono essere patologie idiopatiche o secondarie ad altre malattie: la patologia dà un'emolisi extravascolare ed è positivo prima il Coombs diretto e poi quello indiretto, per la saturazione degli antigeni di membrana che porta alla presenza degli anticorpi anche nel siero del paziente. Gli antigeni implicati sono quelli del gruppo Rh.

La malattia da anticorpi freddi presenta delle agglutinine che reagiscono contro gli antigeni dei sistemi I o i a temperature inferiori a 37°C: il decorso nei bambini e nei giovani è acuto ma autolimitante ed in genere associato ad infezioni da Mycoplasma pneumoniae. La positività è al Coombs diretto monospecifico per la frazione del complemento implicata.

Anemia falciforme

Conosciuta anche come drepanocitosi, è una emoglobinopatia da deficit di produzione dell'Hb (III gruppo), in cui c'è stata una sostituzione E6V (glutammato in posizione 6 N-terminale che diventa valina) chiamata HbS che porta, con bassa pO₂, alla formazione di cristalli birifrangenti che precipitano a causa della bassa solubilità della molecola di Hb. È un'anemia normocromica normocitica che può arrivare anche a quadri di emolisi, per cui si caratterizza con iperbilirubinemia indiretta e reticolocitosi, il quadro clinico può presentare dolorose crisi occlusive, crisi di sequestrazione da infarti splenici, crisi cerebrali vascolari. La quota di HbS presente in circolo, anche in un paziente asintomatico, è di circa il 40-45%.

HbE

All'N-terminale si trova una mutazione E26K, che la rende elettroforeticamente simile all'HbA₂. Gli omozigoti presentano microcitosi e lieve anemia: è importante la doppia eterozigosi con tratto β talassemico e HbE perché presenta un quadro sovrapponibile a β talassemia intermedia.

Hb Lepore

È un tipo anormale di Hb che ha formula globinica $\alpha_2(\delta\beta)_2$, prodotta da un ineguale appaiamento meiotico con formazione di una proteina ibrida di fusione $\delta\beta$. In condizioni di omozigosi non vengono prodotte né le catene β né le catene δ , per cui non si avrà né HbA né HbA₂ ma solamente HbF e Hb Lepore e si avrà un quadro clinico simile alla β talassemia maior. In condizioni di eterozigosi si avrà un quadro simile alla β talassemia minor.

Fattori prognostici di LLC

Stadiazione RAI: stadio 0 (linfocitosi oltre 15.000/mm³) nel sangue e nel midollo, stadio 1 (come 0 + linfadenomegalia) [questi due stadi sono a basso rischio], stadio 2 (come 0 + epatosplenomegalia) [rischio intermedio], stadio 3 (come 0 + anemia al di sotto di 11g/dl), stadio 4 (come 0 + piastrinosi) [questi ultimi due sono ad alto rischio].

Stadiazione secondo Binet: gruppo A (meno di 3 linfonodi ingrossati, anemia, piastrinosi) [basso rischio], gruppo B (3 o più linfonodi ingrossati, anemia, piastrinosi) [rischio intermedio], stadio C (anemia e piastrinopenia) [alto rischio].

Indagini sul cariotipo: delezione 13q è associata a prognosi favorevole solo se isolata, la delezione 17q è associata a refrattarietà nei confronti della chemioterapia e prognosi sfavorevole.

Metodica utilizzata per valutare le alterazioni del cariotipo

Precedentemente si utilizzava il bandeggio, che necessitava di cellule in metafase, attualmente si usa la FISH che necessita di cellule in profase ed è più comoda, malgrado servano delle specifiche sonde per eseguirla e quindi si deve sapere cosa si va a cercare.

Cosa praticare ad un paziente che ha avuto ripetuti infarti splenici

Vaccinazioni contro i cocchi capsulati (pneumococco, meningococco, Haemophilus).

Rene da mieloma

È uno dei quadri dell'insufficienza renale nel mieloma multiplo: le catene leggere attraversano il filtro renale e raggiungono il tubulo contorto distale, dove si crea un eccesso di queste e il sistema di filtro, non potendole riassorbire tutte, le fa precipitare. Questo provoca una risposta infiammatoria che porta all'atrofia dei tubuli. Gli altri due quadri dell'insufficienza renale da mieloma sono il deposito di catene leggere a livello della membrana basale (raro) che porta ad insufficienza renale cronica e l'amiloidosi a livello mesangiale che provoca una sindrome nefrosica.

Come si presentano le lesioni osteolitiche del mieloma

A stampo e a margini netti.

Varianti del mieloma in cui non c'è il picco di immunoglobuline ematico

Micronodulare e non secernente.

A quale tipo di linfoma è associata l'infezione cronica da HCV

LNH marginale splenico e marginale nodale.

Crioglobulinemie associate ad HCV di che tipo sono

Tipo II e tipo III secondo Brouet.

Che tipo di alterazione renale si ha nella macroglobulinemia di Waldenström

Sindrome nefrosica con proteinuria.

Che differenza c'è tra LH a prevalenza linfocitaria e classico

Nel LHPL c'è una quota molto minore rispetto al LH classico di cellule di R-S e di cellule H, mentre abbondano le cellule pop-corn.

Gammopatia monoclonale

Disordine linfoproliferativo cronico, con produzione di una Ig monoclonale. Nel caso della MGUS devono essere rispettati questi criteri: paziente asintomatico; se la componente monoclonale è una IgG il valore non deve superare i 3,5 g/dl; se la componente monoclonale è una IgA il valore non deve superare i 2 g/dl; la proteinuria di Bence-Jones deve essere assente o inferiore a 1 g/die; lesioni osteolitiche assenti; assenza di anemia,

ipercalcemia, insufficienza renale; ad un esame midollare la quota plasmacellulare non deve superare il 10%.

Cosa facciamo per vedere se una mamma D- sta reagendo ad un figlio D+

Test di Coombs indiretto.

Proteinuria di Bence-Jones

Presenza di catene leggere monoclonali in eccesso nelle urine delle 24 ore. Si può effettuare un test al calore che è poco sensibile e poco specifico, perché non dà la certezza che le catene leggere trovate siano monoclonali: il test di certezza è l'immunofissazione.

Massa bulky

Una massa bulky mediastinica è una massa di diametro trasverso massimo superiore ad 1/3 del diametro trasverso toracico misurato a livello di T5, mentre una massa bulky addominale è una massa di diametro massimo superiore a 10 cm. L'indagine diagnostica è un Rx in posizione posteroanteriore e laterolaterale.

Sindrome del 5q-

È una sindrome mielodisplastica con una particolare alterazione citogenetica, la delezione del braccio lungo del cromosoma 5 ed è l'unica alterazione del cariotipo specifica per la sindrome mielodisplastica, altrimenti priva di marcatori specifici. Questo cariotipo si associa a prognosi favorevole e al trattamento con lenalidomide. Altre alterazioni citogenetiche riscontrabili in questa patologia sono la 7q- (prognosi sfavorevole), mutazioni di TET2 (prognosi favorevole), mutazioni di EZH2 e di RAS (prognosi sfavorevole).

Clinica della LMC

Il paziente si può presentare del tutto asintomatico ma ad un esame del sangue si trovano cellule immature in circolo. Nella fase cronica, oltre all'asintomaticità, si può osservare splenomegalia che porta a sazietà precoce o a senso di pesantezza epigastrica, mentre durante la fase accelerata può presentarsi febbre o febbre di basso grado e calo ponderale negli ultimi 4 mesi.

Anemia emolitica da protesi valvolare

Anemia emolitica, aumento bilirubina indiretta, aumento dell'LDH, riduzione aptoglobulina.

Anemie del I gruppo

Sono caratterizzate da deficit degli eritroblasti e di norma sono reticolocitopeniche, normocitiche, normocromiche. Possono essere congenite o acquisite: tra le congenite si annovera l'*anemia di Blackfan-Diamond*, disordine a trasmissione non standardizzata, può essere sia dominante che recessivo, che presenta tutti i segni caratteristici dell'anemia e, se in un momento di anemia severa (Hb <8) si pone il fonendoscopio sui focolai del paziente, si può apprezzare su tutta l'aia cardiaca un soffio sistolico dato dalla maggiore viscosità del sangue. Si tratta con cortisonici.

Tra le acquisite bisogna distinguere tra acute e croniche: le acute possono dipendere da infezione virale o da farmaci, per le croniche bisogna sapere che 1/3 di esse sono dovute a timomi.

Quale deficit coagulativo non implica variazioni nella PTT e nel PT

Deficit del fattore XIII della coagulazione.

Anticorpo di Donath-Landsteiner

Anticorpo emolitico presente nella emoglobinuria parossistica a freddo: è una immunoglobulina IgG contro l'antigene P presente sulla superficie delle emazie e responsabile di emolisi quando le cellule vengono riscaldate.

Concentrazione tossica di adriamicina

Maggiore di 400mg/m²; porta a cardiotossicità.

Malattia da catene pesanti α

La malattia delle catene pesanti α è una forma di HCD (malattia da catene pesanti) caratterizzata dalla produzione di catene pesanti α monoclonali, in assenza di catene leggere: colpisce i giovani adulti (20-30 anni) e i pazienti presentano i sintomi del malassorbimento quali la diarrea, la perdita del peso e il dolore addominale. Sono spesso presenti infezioni parassitarie e il segno più frequente è l'infiltrazione della mucosa del digiuno da parte delle plasmacellule. La diagnosi si basa sull'identificazione delle catene pesanti alfa libere, in assenza di catene leggere, individuate con l'immunolettroforesi; L' α -HCD deve essere differenziata dal LNH per la fascia di età tipica dell' α HCD e si devono differenziare anche le altre cause di malassorbimento a livello dell'intestino tenue, in particolare la celiachia. Il trattamento iniziale consiste nell'eradicare le infezioni concorrenti: per i pazienti affetti dalla malattia sintomatica, che non rispondono adeguatamente agli antibiotici, si raccomanda un trattamento chemioterapico simile a quello usato per il LNH. In presenza di masse voluminose, può rendersi necessaria la resezione chirurgica.

Emofilia A

Malattia emorragica da difetto quantitativo o qualitativo del fattore VIII, provocata da disordine ereditario recessivo X-linked: ci possono essere casi di disattivazione di uno o due dei cromosomi sessuali X nelle femmine e questo è un processo chiamato lyonizzazione che può rendere una donna portatrice (e quindi asintomatica) in una portatrice sintomatica a causa dell'inattivazione del cromosoma sano. Le manifestazioni cliniche derivano dal grado di attività del fattore VIII e possono variare dagli ematomi agli ematriti, alle emorragie cerebrali e mucosali, all'ematuria: dagli anni '60 sono stati prodotti concentrati del fattore VIII che arginano la malattia, anche se possono provocare risposte anticorpali.

Morbo di Cooley e terapia

Conosciuto anche come β talassemia maior, è un disordine genetico che provoca ridotta o mancata sintesi di catene β , che porta ad eccesso di catene α circolanti che possono precipitare e lisarsi ed aumento dell'HbF in circolo. Il quadro può essere dipendente da una omozigosi o doppia eterozigosi per mutazioni talassemiche e di Hb Lepore. La condizione della malattia è gravissima e presenta un'anemia estremamente severa a partire dai 6 mesi di vita (dopo lo shunt dell'HbF con l'HbA), ritardo dello sviluppo sessuale, malformazioni ossee con tipico aspetto del cranio a spazzola e facies orientaloide. La terapia prevede il mantenimento di un'Hb tra una trasfusione e l'altra di almeno 9 g/dl e la prevenzione delle complicanze legate alla terapia trasfusionale, tra cui l'accumulo di ferro e i disordini metabolici che ne derivano.

α talassemie

Sono malattie derivanti dal deficit di almeno uno dei geni delle catene α dell'Hb, la cui gravità aumenta con il diminuire dei geni correttamente funzionanti. Quando nessuno dei geni è funzionante si ha l'idrope fetale, incompatibile con la vita, che porta alla formazione di Hb Bart che ha affinità con l'ossigeno 10 volte superiore e tende a cederlo di meno portando ipossia; quando un solo gene funziona si ha la malattia da HbH, con formazione di tetrameri di catene β che tendono a precipitare e a dare emolisi; nel caso in

cui due geni siano funzionanti si ha un tratto atalassemico con lieve anemia ipocromica; se i geni funzionanti sono tre si ha un portatore silente della malattia con un aspetto clinico normale.