

Università degli Studi “Magna Græcia” di Catanzaro

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Cattedra di Patologia Clinica

Direttore Prof. Elio Gulletta

Dal Corso di Ematologia della  
American Society of Clinical Pathologists (ASCP)  
B. Ciesla, M. Taghizadeh

**AGGIORNAMENTI IN EMATOLOGIA**  
**dalla conta cellulare ai CD**

**Edizione a cura della dott.ssa Alessandra SCUTERI**  
**Medico-Chirurgo, Specialista in Patologia Clinica**

**PRODUZIONE E FUNZIONE CELLULARE  
MORFOLOGIA WBC/RBC/PLT  
VALORI NORMALI DELLE CELLULE DEL SANGUE,  
CONTA DIFFERENZIALE DEI GLOBULI BIANCHI**

**PRODUZIONE CELLULARE E FUNZIONE**

**Ematopoiesi**

durante la vita fetale avviene a livello del sacco vitellino, fegato, milza  
dopo la nascita, a livello del midollo osseo (BM)  
cellularità, rapporto midollo/grasso  
cellule progenitrici ematopoietiche  
linfopoiesi  
pool di deposito

Identificazione delle cellule ematopoietiche

principi base di identificazione per la classificazione dei globuli bianchi e globuli rossi

aspetto della cromatina nucleare  
caratteristiche citoplasmatiche  
dimensione e forma cellulare  
rapporto nucleo/citoplasma  
presenza di nucleoli

**MORFOLOGIA DEI GLOBULI BIANCHI**

**Leucociti (WBC)**

GRANULOCITI

Funzioni:

neutrofil  
eosinofili  
basofili

sei stadi di maturazione (promieloblasto, mieloblasto, promielocita, mielocita, metamielocita, granulocita)

LINFOCITI

funzione  
stadi maturativi linfocitari  
linfoblasto – prolinfocita - linfocita  
T linfocita - Immunità cellulare  
B linfocita - Immunità umorale

MONOCITI

funzione  
stadi maturativi monocitari: monoblasto / promonocita/ monocita

PLASMACELLULE

funzione  
stadi maturativi delle plasmacellule:  
plasmablasto/proplasmacita/plasmacellule

## **MORFOLOGIA DEI GLOBULI ROSSI**

### **Eritrociti**

eritropoietina  
funzione dell'emoglobina  
emivita, forma e dimensione degli eritrociti  
-120 giorni  
-90 femtolitri (fl)  
-deformabilità  
reticolociti  
maturazione eritroide normoblastica  
pronormoblasto (rubiblasto)  
normoblasto basofilo (prorubicita)  
normoblasto policromatofilo (rubicita)  
normoblasto ortocromatico (metarubicita)  
reticolocita  
eritrocita maturo

## **MORFOLOGIA DELLE PIASTRINE**

### **Piastrine**

Funzione  
Stadi maturativi piastrinici  
Megacarioblasto  
Promegacariocita  
Megacariocita  
Piastrina

### **Conte totali su sangue (CBC)**

#### **Definizione**

Numero di:

Quantità di:

Volume cellulare compattato:

Misurazioni quantitative degli eritrociti:   Indici eritrocitari: MCV,MCH,MCHC

#### **CBC**

WBC (globuli bianchi), RBC(globuli rossi)

PLT (piastrine)

Emoglobina (Hgb)

Ematocrito (Hct)

### **Valutazioni microscopiche:**

Differenziazione dei WBC:           Tipi/morfologia dei WBC, RBC, PLT

## VALORI NORMALI DI UNA CONTA COMPLETA SU SANGUE

### Fattori di conversione

$$\underline{1\text{mm}^3 = 1\ \mu\text{l} = 10^{-6}\ \text{litri}}$$

$$\underline{1 \times 10^6 = 1\ \text{litro}}$$

<u>Convenzionale</u>	<u>Standard Internazionale</u>
<b>WBC</b> 4.4- 11 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	x 10 <sup>9</sup> /l
<b>RBC M</b> 4.5-5.8 x10 <sup>6</sup> / $\mu$ l	x 10 <sup>12</sup> /l
<b>F</b> 4.1- 5.1 x10 <sup>12</sup> /l	x 10 <sup>12</sup> /l
<b>HGB M</b> 14-17 g/dl	140-170 g/l
<b>F</b> 12.3-15.3 g/dl	123-153 g/l
<b>HCT M</b> 42-50%	.45-.50 l/l
<b>F</b> 36-45%	.36-.45 l/l
<b>MCV</b> 80-100 fl	idem
<b>MCH</b> 27-31 pg	idem
<b>MCHC</b> 32-36%	idem
<b>RDW</b> 11.5-14.5%	
<b>PLT</b> 150-400 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	x 10 <sup>9</sup> /l

### VALORI CRITICI ( adulti)

	<u>BASSI</u>	<u>ALTI</u>
<b>WBC</b>	3.0 x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	25.0 x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l
<b>HCT</b>	20%	55%
<b>PLT</b>	50 x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	1000 x10 <sup>3</sup> / $\mu$ l

### VALORI NORMALI DELLE SOTTOPOPOLAZIONI DEI GLOBULI BIANCHI

	<u>Valore %</u>	<u>Valore assoluto</u> (x 10 <sup>9</sup> /l)
Neutrofili segmentati	50-75	2200- 8250
Neutrofili a banda	2-10	88-1100
Linfociti	20-44	880-4840
Monociti	2-9	88-990
Eosinofili	1-5	44-550
Basofili	0-2	0-220

## **EMATOLOGIA AUTOMATIZZATA**

### **Analizzatori Coulter Counter**

VCS, STKS, MAXM; 5 part diff (cinque popolazioni)

S-STKR, S-Plus V, S-Plus IV; 3 part diff (tre popolazioni)

principi del Coulter

Impedenza elettrica

Metodo VCS: volume, conduttività, luce laser (che associa alla doppia corrente elettrica, continua e alternata ad alta frequenza, la diffusione o scatter di luce laser)

Modalità:

Citofluorimetro, focalizzazione idrodinamica, scatterplot, istogrammi, segnalazioni di anormalità.

### **Valutazione dei risultati ottenuti da apparecchiature automatizzate per la conta delle cellule del sangue.**

Normale scatterplot dei globuli bianchi

Normali istogrammi per globuli rossi e piastrine

Revisione iniziale: autorizzare o non autorizzare, questo è il ???

rapporto emoglobina : ematocrito approssimativamente è di 1:3 ?

Delta check eseguito ?

WBC scatterplot, istogrammi rossi/piastrine

analizzare tutti i parametri, autorizzare solamente i risultati normali.

### **Segnalazioni di allarmi all'operatore**

allarmi definitivi

- allarmi alti o bassi
- allarmi sospetti

Allarme revisione R

### **Algoritmo per analizzare i valori alterati**

WBC anormali

RBC anormali

Piastrine anormali

## **ELABORARE PROCEDURE PER VERIFICARE LE SEGNALAZIONI DI ANORMALITA' FORNITE DALLA STRUMENTAZIONE AUTOMATICA PER LA CONTA DELLE CELLULE DEL SANGUE**

### **Anormalità per la popolazione dei globuli bianchi**

#### **Globuli bianchi elevati (ma < a $99.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ )**

#### **Anormalità globuli bianchi R "flag" ( no valori globuli bianchi)**

##### **Provvedimenti risolutivi**

se il delta check non è utilizzabile, riverificare  
eseguire differenziazione dei globuli bianchi  
se si ripete, se ancora...., eseguire manualmente la conta totale e differenziale dei globuli bianchi

#### **Anormalità per la popolazione dei globuli rossi/ allarme revisione R**

##### **Provvedimenti risolutivi**

Valutazione delle caratteristiche morfologiche dei globuli rossi

#### **Anormalità per la popolazione piastrinica**

#### **PLT < $50.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$**

#### **PLT allarme di revisione R**

##### **Provvedimenti risolutivi**

verificare la conta delle piastrine mediante striscio di sangue periferico  
Aggregati piastrinici Cause: inaccurata conta piastrinica

##### **Provvedimenti risolutivi**

riesaminare lo striscio per la presenza di aggregati piastrinici  
rianalizzare campioni in EDTA e sodio citrato  
utilizzare tubi con EDTA o sodio citrato  
rivedere il vetrino: in EDTA, ancora presenti aggregati piastrinici ?  
no- ok riportare le piastrine

- si- utilizzare il citrato, no sono presenti aggregati piastrinici?  
Utilizzare tubi con sodio citrato,aggiustando il valore con l' anti-coag.

PLT (e/o WBC) x 1.11- piastrine corrette  
Globuli bianchi elevati ( >  $99.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$ )  
Cause: inaccurati RBC e HCT, meno probabile l'accuratezza di PLT

##### **Provvedimenti risolutivi**

diluire il sangue 1:10 con isotonica, ripetere  
calcolare per avere un'accurata WBC  
RBC-WBC= accurata RBC  
Eseguire microematocrito  
Ricalcolare MCV,MCH,MCHC  
Eseguire manualmente la conta differenziale dei globuli bianchi

### **Crioglobuline**

Cause: elevato MCV, inaccurato MCH, MCHC emoglobina x 3 diverso dall'ematocrito, valutazione inaccurata dei globuli bianchi, piastrine

##### **Provvedimenti risolutivi**

Scaldare i tubi con EDTA a 37°C, ripetere

Globuli Rossi Nucleati ( >10/100 sulla conta dei Gl. Bianchi)

Cause: inaccuratezza nella conta dei Gl. bianchi

Soluzione:

Applica la formula:  $\frac{\text{WBC non corretti} \times 100}{100 - \#n \text{ RBCs}} = \text{WBC corretti}$

### **WBC anormali ( < 1.0 x 10<sup>3</sup> / $\mu$ L)**

#### Step risolutivi

Allestire uno strisco da buffy coat

Valutare 25 o 50 cell diff

### **Lipemia**

Causa: inaccurati dosaggi di Hgb, MCH, MCHC

Soluzione: determina Hgb usando Plasma Blank Correction Method

centrifugare un'aliquota, rimuovere il plasma, dosa plasma Hgb, applica la formula corretta

Hgb = Iniziale

WB Hgb - ( plasma Hgb Bianco x (1 - iniziale Hct )

**100**

corretti MCH, MCHC

oppure

determina Hgb usando plasma-bydiluent replacement method

centrifugare aliquota, rimuovere esatto volume di plasma, rimpiazza uguale volume di diluente, mescola e dosa di nuovo Hgb

corretti MCH, MCHC

### **LIMITI DELLA DIFFERENZIAZIONE AUTOMATICA**

misclassificazione occasionale dei tipi dei globuli bianchi e degli stadi maturativi

inabilità ad identificare importanti cambiamenti morfologici ed inclusioni nei globuli bianchi

granulazioni tossiche/ vacuolizzazioni, corpi di Dohle, Pelger-Huet, Chediak-Higashi.

Inabilità a riconoscere importanti variazioni morfologiche degli eritrociti

A & P, policromasia, inclusioni, rouleaux.

# EMOGLOBINA STRUTTURA E FUNZIONE

## CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

### La normale cellula rossa

composizione  
deformabilità

### **Emoglobina**

#### Eme

ferro localizzato nell'anello protofirinic  
la transferrina cede ferro ai precursori delle cellule rosse

#### Globina

le catene globiniche sono ereditate come prodotti genici  
durante la vita fetale: emoglobina F,  $\alpha_2\gamma_2$ , è l'emoglobina maggiormente  
presente

emoglobina degli adulti:

Hgb A  $\alpha_2\beta_2$  95%

Hgb A<sub>2</sub>  $\alpha_2\delta_2$  2-3 %

Hgb F  $\alpha_2\gamma_2$  1-2%



## CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

### Morfologica

basata sulla dimensione delle cellule e il loro contenuto di emoglobina utilizzando come indice gli eritrociti

### Parametri normali dei globuli rossi

neonati: MCV 100-116 fl

adulti: MCV 80-100 fl

MCH 27-32 pg

MCHC 32-36 %

RDW: (red cell distribution width):

➤ esprime la misura di variazione di volume dei globuli rossi

➤ valore di riferimento 11.5-14.5%

### ANEMIE MICROCITICHE/IPOCROMICHE

**MCV < 80 fl MCHC <32%**

### Anemia da carenza di ferro

sintomi

➤ pallore, affaticamento, vertigini

dati di laboratorio: ↓ RBC, Hgb, Hct, MCV

↑ RDW

### Striscio di sangue periferico

microcitosi, ipocromia, cellule bersaglio, ellissocitosi

### Chimica clinica

↓ ferro sierico, TIBC ↑, ferritina ↓

### **Anemia sideroblastica**

dati di laboratorio: ↓ RBC, Hgb, Hct, MCV

### Striscio di sangue periferico

dismorfismo, corpi di pappenheimer

### Chimica clinica

Normale o ↑ ferro sierico

Normale o ↑ TIBC

### Midollo osseo

sideroblasti ad anello

### **Saturnismo**

### Anemia da patologie croniche

## **LE TALASSEMIE**

Disordini genetici su base ereditaria caratterizzati dalla presenza di una piccola % o assenza di catene alfa o beta necessarie per produzione di emoglobina

### **Patterns ereditari**

eterozigosi  
stato di portatore, un gene anormale  
omozigosi  
gene anormale ereditato da entrambi i genitori  
grave anemia

### **Alfa talassemia**

quattro varianti cliniche

- idrope fetale
- malattia da emoglobina H
- portatore
- portatore silente

### dati di laboratorio

↓↓ MCV, ↓ Hgb/Hct, normale o ↑ RBC, RDW ↑  
aniso/poichilocitosi marcata, micro/ipocromia, inclusioni dei globuli rossi

### **Beta talassemia**

2 importanti varianti cliniche

- beta talassemia major
- beta talassemia minor

dati di laboratorio (beta talassemia minor):

↓↓ MCV, ↓ H\*H, normale o ↓ RBC, RDW ↑, micro/ipocromia

## **ANEMIA MACROCITICA**

MCV > 100 fl MCHC normale

### **Anemia megaloblastica**

Gruppo di anemie risultanti dalla difettosa sintesi del DNA

Cause:

deficit vitamina B12  
deficit acido folico

### **anemia perniziosa**

risultante dalla combinazione di deficit di fattore intrinseco e diminuzione di vitamina B12

Dati di laboratorio:

↑ MCV, ↑ RDW, pancitopenia

### **Macroцити, macro/ovalociti, polimorfonucleati ipersegmentati**

**Midollo osseo: si osserva ipercellularità, variazioni/mutazioni megaloblastiche**

### **Anemia macrocitica non- megalocitica**

**Indici macrocitici possono essere osservati in associazione con**

chemioterapia  
reazione emolitica compensata

reticolocitosi  
epatopatie  
ipotiroidismo

### **ANEMIE NORMOCROMICHE NORMOCITICHE**

Normale MCV e MCHC

La gran parte di queste forme sono rappresentate da anemie emolitiche o anemie causate da processi invasivi

### **Anemie causate da difetti di membrana**

#### **Sferocitosi ereditaria**

alterazioni a carico della spectrina

eritrociti perdono deformabilità attraverso la milza, le membrane sono deformate, vi è emolisi.

↓ Hgb, Hct, ↑ MCHC  
policromasia, sferocitosi  
fragilità osmotica ↑ 0,45% NaCl

#### **Dati di laboratorio:**

#### **Ellissocitosi ereditaria**

alterazioni a carico della spectrina

nel sangue periferico si osservano ellissociti in una percentuale  $\geq$  al 75%.

## DIFETTI INTRACORPUSCOLARI

### Emoglobinopatie

#### **Emoglobina S**

sostituzione di una valina con acido glutammico in sesta posizione della catena beta.

#### Emoglobina C

sostituzione di una lisina con acido glutammico in sesta posizione della catena beta.

## DIFETTI DEL METABOLISMO DEGLI ERITROCITI

### **Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD)**

La G6PD è essenziale per le reazioni biochimiche necessarie a proteggere i globuli rossi dagli stress ossidativi. Se la G6PD è deficitaria, le catene globiniche vanno incontro a denaturazione dando luogo alla formazione dei corpi di Heinz e provocando emolisi.

#### **Dati di laboratorio:**

↓ Hgb ed Hct, marcata ma al limite con la sopravvivenza

↓ Striscio di sangue periferico  
policromasia, cellule dentate

Chimica clinica

↓ aptoglobina, ↑ LDH, ↑ BUN

Corpi di Heinz

Risultano evidenti con la colorazione brillant cresyl blue

## DIFETTI EXTRACORPUSCOLARI

L'emolisi è evidente in pazienti con:

- porpora trombotica trombocitopenica (TTP)
- coagulazione intravascolare disseminata (DIC)
- gravi ustioni
- uremia
- leucemia
- protesi valvolari.

## **MATURAZIONE GRANULOCITARIA DISORDINI QUALITATIVI DEI GLOBULI BIANCHI LEUCEMIE CRONICHE**

### **Maturazione granulocitaria**

Stadi maturativi:

- mieloblasto
- promielocita
- mielocita neutrofilo
- eosinofilo
- basofilo
- metamielocita neutrofilo
- eosinofilo

#### **basofilo**

- neutrofilo a banda
- eosinofilo a banda
- basofilo a banda
- neutrofilo
- eosinofilo
- basofilo

### **Disordini qualitativi dei globuli bianchi**

#### **Alterazioni settiche**

Caratterizzate da risposte ad infezioni o processi infiammatori che possono includere una leucocitosi e “ spostamento a sinistra”  
allo striscio di sangue periferico si osservano alcuni bianchi immaturi, principalmente forme a banda e metamielociti.

#### **Reazione leucemoide**

si tratta di una risposta esagerata ad un'infezione, con presenza di uno o più globuli bianchi nei vari stadi maturativi  
globuli bianchi > 20.000 ma < a 50.000  
allo striscio di sangue periferico potrebbe sembrare una forma iniziale di leucemia, tuttavia i blasti non sono usualmente presenti.

#### **Alterazioni citoplasmatiche acquisite nei neutrofili**

granulazioni tossiche  
grossi granuli sono uniformemente distribuiti in tutto il citoplasma.  
vacuolizzazioni tossiche  
aree pulite di varie dimensioni, rappresentanti rotture di granuli e rilascio di lisozima.  
corpi di Dohle  
inclusioni citoplasmatiche, di diametro 1-3  $\mu$ , di un pallido colore blu, localizzate alla periferia del citoplasma.

#### **Alterazioni citoplasmatiche ereditarie**

##### **Malattia di Chediak-Higashi**

Malattia autosomica recessiva nella quale neutrofili, monoliti, linfociti ed i precursori del midollo osseo contengono granuli citoplasmatici giganti.

##### **Anomalia di May-Hegglin**

Disordine associato con trombocitopenia, inclusioni simil-Dohle nel citoplasma dei neutrofili  
(possono essere presenti anche nei monociti, eosinofili e basofili).

### **Anomalia di Alder's**

Disordine genetico caratterizzato dalla presenza di grossolani e bruni granuli citoplasmatici (costituiti da mucopolisaccaridi) nei neutrofilo, linfociti e monociti

### **Alterazioni ereditarie nucleari dei neutrofilo**

#### **Pelger Huet**

anomalia congenita nella quale i granulociti sono iposegmentati  
i lobi si presentano a forma di manubrio o ad arachidi, e spesso vengono confusi come forme a banda  
funzione e sopravvivenza cellulare normale

### **Normale morfologia linfocitaria**

nucleo 80%, ovale o rotondo  
citoplasma blu  
striature lineari della cromatina  
raggruppamenti di cromatina a livello della membrana nucleare

### **Anormale morfologia linfocitaria**

trasformazioni a causa di stimoli antigenici o metastatici  
variabilità quantitative del citoplasma piuttosto che del pattern nucleare cromatinico  
i linfociti reattivi possiedono un basso rapporto nucleo/citoplasma  
possono essere superiori a 16 $\mu$  di diametro

#### **Alterazioni di linfociti reattivi osservate in:**

Mononucleosi infettiva

- Condizione causata dal virus di Epstein-Barr
- Comunemente osservata nei giovani adulti i quali lamentano malessere, infiammazione della gola e febbre

citomegalovirus

sensibilità ai farmaci

epatite virale

### **Monociti reattivi**

dimensioni 25-40  $\mu$   
abbondante citoplasma  
più nucleoli evidenti  
presenza di granulazioni

## RASSEGNA DELLE LEUCEMIE

### Introduzione

definizione di leucemia

effetti delle cellule leucemiche

- midollo osseo
- sangue periferico
- infiltrazioni leucemiche in altri organi

frequenza delle leucemie

eziologia

confronto fra forme acute e forme croniche

### caratteristiche

inizio

progressione

sintomi

WBC numero

WBC tipologia

Auer rods

Epatosplenomegalia

Anemia e

trombocitopenia

### acute

improvviso

rapida

severi

variabile

immaturi

possibili

assente - moderata

usualmente osservata

### croniche

lento

lenta

leggero-moderati

elevato

più maturi

mai osservati

usualmente severa

variabile

## LA LEUCEMIA CRONICA

### Caratteristiche comuni

affetti ne sono pazienti di età avanzata

decorso lento

globuli bianchi estremamente aumentati

i pazienti possono essere asintomatici

### **Leucemia mielocitica cronica**

sintomi:

- milza ingrandita, anoressia, fragilità midollare, pallore, stanchezza.

dati di laboratorio:

- WBC > 50.000/mm<sup>3</sup>
- Striscio di sangue periferico mostra l'intero spettro di cellule bianche immature, elevato numero di mielociti, basofili, eosinofili, con blasti < al 10%
- N/N anemia

chimica clinica:

- aumento di acido urico

midollo osseo:

- rapporto mieloide/eritroide 10:1

cromosoma Philadelphia, t 9:22

fosfatasi alcalina leucocitaria (LAP) la colorazione è diminuita, differenzia la leucemia mieloide cronica dalla reazione leucemoide.

### **Leucemia linfatica cronica**

sintomi:

- riferite caratteristiche comuni precedentemente citate
- linfonodi aumentati di volume

alterazioni dei linfociti B, provocando uno stato di immunocompromissione approssimativamente 10% sviluppano AIHA

dati di laboratorio: striscio di sangue periferico: pattern monotono caratterizzato nel 100% da linfociti-numerose cellule ombra

## **LEUCEMIE ACUTE DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI**

### **Tecniche diagnostiche per differenziare le neoplasie ematologiche**

microscopia

- classificazione morfologica
- citochimica

immunofenotipizzazione di superficie utilizzando anticorpi monoclonali

- cluster di differenziazione (CD)
- riconoscere anticorpi sulla superficie di medesime molecole raggruppati in medesimi cluster

enzimi intracellulari

citogenetica

microscopia elettronica

### **FREQUENZA DELLE LEUCEMIE ACUTE**

#### **Bambini 10%**

tra 1/3 e 1/2 di tutte le malattie pediatriche

seconda causa più comune di morte fra 1-15 anni

leucemia linfocitica acuta osservata nel 80-90% delle leucemie pediatriche, con un picco fra i 2-6 anni di età

leucemia mielocitica acuta compresa fra 10-20% delle leucemie pediatriche

#### Adulti 90%

1 su 25 neoplasie

leucemia mielocitica acuta è la forma predominante negli adulti per l'80%  
l'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età

### **DATI DI LABORATORIO NELLE LEUCEMIE ACUTE**

#### Ricerche su sangue periferico

WBC la conta è variabile

- Usualmente fra  $10-100 \times 10^{12}/L$ , tuttavia possono essere più alti, normali, o  $< 2 \times 10^{12}/L$

> 60% blasti osservati

- bastoncelli di Auer possono essere osservati nei mieloblasti, promielociti, e monoblasti in alcune forme di leucemie acute non linfocitiche

anemia normocromica/normocitica

trombocitopenia

#### Ricerche su midollo osseo

ipercellularità, con blasti >30%

alterazioni displastiche e megaloblastiche



## **LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)**

### **FAB classificazione morfologica delle ALL**

L1: blasti piccoli ed omogenei, scarso citoplasma, nuclei regolari, indistinti o assenti nucleoli

L2: blasti grandi, eterogenei, abbondante citoplasma, i nuclei possono essere irregolari variamente incisi o clivati, uno o più distinti nucleoli

L3: blasti di grandi dimensioni e vacuolizzati con ampio citoplasma basofilo, equivalente leucemico del linfoma di Burkitt

### **Immunofenotipi**

linfoblasti B derivati

- 4 sottoclassi che includono precursori delle cellule B, e cellule B mature ALL

ALL a cellule T

Null-cell

### **Tecniche per la classificazione delle ALL**

PAS: Colorazione citochimica per dimostrare la presenza di glicogeno nelle cellule

CD marker di superficie:

CD 10    antigene comunemente associato ad ALL (CALLA)

CD 19    pan -B

CD 7    pan-T

transferasi deossinucleotidil-terminale (TdT)

immunoglobuline di superficie (sIg)

immunoglobuline citoplasmatiche (C  $\mu$ )

## **DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI CRONICI (MPDs)**

### **Definizione**

Disordini primari del midollo osseo, che causano una anormale proliferazione di cellule eritroidi, mieloidi, e/o precursori megacariocitoidi, associati a fibrosi midollare.

### Somiglianze nell'ambito delle MPDs:

- difetto della cellula staminale multipotente
- variabile quantità di ematopoiesi extramidollare
  - spleno-epatomegalia
- simili presentazioni cliniche
- transizione verso altre forme comuni di MPDs
- tendenza a terminare in leucemia acuta (AML)

## **POLICITEMIA VERA**

### **Definizione:**

La policitemia assoluta si associa ad eritrocitosi (Hct >50%), aumento di volume degli eritrociti e paniperplasia.

### **Presentazione clinica:**

Patologia dell'anziano, caratterizzata da lieve-moderata splenomegalia, complicazioni da iperviscosità e trombocitosi predisponente a trombosi, emorragie dovute a alterazioni piastriniche.

### **Parametri di laboratorio:**

- aumento di volume degli eritrociti
- normale saturazione arteriosa di ossigeno
- incremento della fosfatasi alcalina leucocitaria
- a livello del midollo osseo: paniperplasia, moderata fibrosi
- progressione verso mielofibrosi idiopatica o leucemia mielocitica acuta

## **MIELOFIBROSI IDIOPATICA**

### **Definizione:**

Caratterizzata da trasformazione fibrosa della matrice midollare, abnorme proliferazione di precursori mieloidi e megacariocitoidi

i megacariociti abnormi rilasciano fattori di derivazione piastrinica (PDGF) i quali provocano a livello midollare proliferazione dei fibroblasti e produzione di collagene.

### **Presentazione clinica:**

sudorazione notturna, febbre e perdita di peso  
splenomegalia, epatomegalia  
petecchie, ecchimosi, sanguinamenti gastrointestinali ed urogenitali

### **Parametri di laboratorio:**

N/N anemia (moderata)  
Pronunciata anisocitosi ed poichilocitosi  
Emazie a forma di lacrima (dacriociti)  
leucoeritroblastosi  
piastrine variabili, spesso elevate e abnormi  
megacariociti di piccole dimensioni  
fibrosi marcata a livello midollare  
fosfatasi alcalina leucocitaria generalmente aumentata

## **TROMBOCITEMIA ESSENZIALE**

### **Definizione:**

Disordine neoplastico caratterizzato da un marcato aumento di piastrine.

### **Presentazione clinica:**

episodi emorragici e trombotici  
splenomegalia

### **Parametri di laboratorio:**

N/N anemia  
Trombocitosi marcata  
Leucocitosi  
A livello midollare:  
▪ Paniperplasia con massiva megacariocitosi  
fosfatasi alcalina leucocitaria normale

## **AIDS**

### Alterazioni ematologiche

nel 60% dei casi anemia  
nel 40% trombocitopenia  
nel 50% neutropenia

### **Alterazioni marcate:**

diminuizione di linfociti CD4

### **Test microbiologici:**

emoculture per funghi e micobatteri  
colture buffy coat per citomegalovirus

### Altro

Neoplasie comuni: linfoma non-Hodgkin, sarcoma di Kaposi

Studio sul midollo:

- Apparentemente non patognomonico
- Incremento o normale cellularità
- Infezioni da parvovirus associate con giganti pronormoblasti

## **DISCRASIE PLASMACELLULARI**

### **Mieloma multiplo**

#### **Parametri di laboratorio/ scoperte cliniche:**

Patologia tipica dell'età adulta con un picco d'incidenza tra i 50 e 60 anni

Alterazioni predominanti sono sofferenze ossee ed osteoporosi

Alterazioni midollari

Incremento della viscosità ematica con alterazioni a livello cardiaco;  
emorragie gastrointestinali, delirio, coma

Alterazioni renali, proteina di Bence-Jones

Gammopatia monoclonale associata ad diminuizione della concentrazione sierica di IgG, IgA, IgM.

Ipercalcemia

Formazione di rouleaux osservate allo striscio di sangue periferico

Occasionale leucopenia causata dalla sostituzione a livello midollare da plasma cellule neoplastiche.

## **MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTROM**

### **Parametri di laboratorio/ scoperte cliniche:**

Assenza di coinvolgimento osseo o lesioni osteolitiche

Gammapatia monoclonale IgM

Iperviscosità, alterazioni cardiache

Manifestazioni neurologiche

Linfocitosi atipica, spesso formazioni plasmacitoidi immature

Formazione di rouleaux osservate allo striscio di sangue periferico

## **SINDROMI MIELODISPLASTICHE (MDS)**

### **Classificazione FAB**

1. Anemia refrattaria (RA)
2. Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS)
3. Anemia refrattaria con eccesso di blasti (RAEB)
4. Anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (RAEB-t)
5. Leucemia mielomonocitica cronica (CMML)

<b>Classificazione FAB</b>	<b>Tipo cellulare Predominante</b>	<b>Positività Citochimica</b>	<b>Caratteristiche</b>
M 1 (AML) Leucemia Mieloblastica senza maturazione	Mieloblasti Tipo I e II 1-4 nucleoli	Perossidasi SBB, PAS	Pochi Auer rods Tipo I senza granuli Tipo II con granuli
M 2 (AML) Leucemia Mieloblastica con maturazione	Mieloblasti, Promielociti, Mielociti	Perossidasi SBB, PAS	Frequenti Auer rods
M 3 (APL) Leucemia Promielocitica Ipergranulare	Promielociti Ipergranulari	Sudan Black B Perossidasi	Associata a CID t(15:17) WBC
M 4 (AMML) Leucemia Meielomonocitica	Granulociti e Monociti a diverso grado di maturazione	Cloacetato- esterasi SBB, Perossidasi	Auer rods Monociti Cell. Mieloidi
M 4E	Variante della M4 con Eosinofilia		
M 5a (AMonoL) Leucemia Monoblastica	Monoblasti grandi ed indifferenziati	Esterasi non specifica (NSE)	Infiltrazione tissutale
M 5b (AMonoL) Leucemia Monocitica	Monoblasti, Promonociti, Monociti		
M 6 Eritroleucemia	> 50% delle cellule nucleate del midollo sono precursori Eritroidi > 30% delle cellule nucleate non eritroidi sono Mieloblasti	PAS	Pancitopenia, Sideroblasti ad anello. - Mielosi eritremica - Eritroleucemia - AML crisi blastica