

PATOLOGIA GENERALE 2

Prof: Gentile–2/11/2023- Sbobinatori: Carmine Buffone & Azzurra Mandolito – Revisionatore: Sofia De Bei

LEZIONE 21

DIATESI EMORRAGICHE DA ALTERAZIONI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

I deficit dei fattori della coagulazione possono essere di due tipi:

- Ereditari: Quindi genetici, con patologie quali emofilia A/B, Willebrand...
- Acquisiti: Se ad esempio si forma un anticorpo autoimmune che inibisce l'attività di un certo fattore in seguito a legame, o a causa di una ridotta sintesi di proteine, oppure una riduzione dell'emivita delle proteine.

I deficit ereditari o acquisiti virtualmente di ogni fattore della coagulazione sono stati riportati come cause di diatesi emorragiche. Il sanguinamento dovuto al deficit dei fattori della coagulazione si manifesta in genere con grandi ecchimosi o ematomi post traumatici o con prolungato sanguinamento, a causa della mancata formazione del tappo emostatico, da una ferita o dopo un intervento chirurgico. A differenza delle emorragie della trombocitopenia, le emorragie dovute a deficit dei fattori di coagulazione colpiscono spesso il tratto gastrointestinale, quello urinario e le articolazioni sottoposte a carico (emartrosi, es: ginocchia con artrosi negli emofilici).

I deficit ereditari più comuni e importanti dei fattori della coagulazione colpiscono il fattore VIII (emofilia A) e il fattore IX (emofilia B). In questa sede si tratteranno anche i deficit di vWF (malattia di Willebrand), poiché questo fattore influisce sulla coagulazione e sulla funzione piastrinica. Molti dei sintomi di Emofilia A/B e Willebrand sono simili perché le alterazioni alla base delle patologie riguardano tutte la via estrinseca della coagulazione. La diagnosi delle diverse patologie si fa andando a dosare il fattore specifico che potrebbe essere alterato. Il fattore di Willebrand a differenza del fattore VIII e IX, non è solo importante per la coagulazione del sangue ma anche per l'adesione e aggregazione piastrinica.

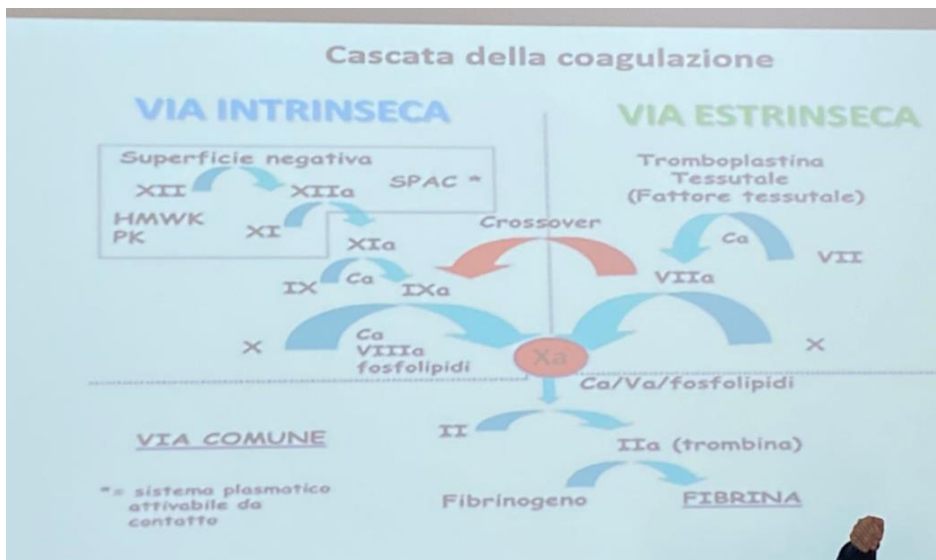
I deficit acquisiti in genere coinvolgono diversi fattori di coagulazione e possono essere causati da una sintesi proteica diminuita o da un'emivita ridotta delle proteine. La carenza di vitamina K altera la sintesi della vitamina C e dei fattori II, VII, IX, X con conseguente ripercussioni sulla coagulazione. Molti fattori della coagulazione sono prodotti nel fegato e una sintesi inadeguata si osserva spesso in caso di gravi patologie del parenchima epatico. Al contrario, nelle CID, più fattori di coagulazione vengono consumati determinando la loro carenza. Il deficit congenito di un solo fattore è possibile, ma è un evento raro. È in genere provocato dagli autoanticorpi inibitori.

I deficit acquisiti in genere coinvolgono diversi fattori:

COMPLESSO FATTORE VIII-vWF:

L'emofilia A e la malattia di von Willebrand, due delle più comuni malattie emorragiche ereditarie, sono causate da difetti qualitativi o quantitativi del complesso fattore VIII-vWF. Prima di descrivere queste patologie, è utile ricordare la struttura e la funzione di queste proteine, che coesistono nel plasma come parti di un complesso più grande. Il fattore VIII è un cofattore essenziale del fattore IX, il quale converte il fattore X in fattore Xa. È prodotto dalle cellule endoteliali, mentre il fattore di von Willebrand (vWF) è prodotto sia dalle cellule endoteliali sia dai megacariociti, che rappresentano la fonte di vWF presente negli alfa granulociti piastrinici. Una volta secreto nel sangue, il fattore VIII si lega e viene stabilizzato dal vWF, un'interazione che aumenta l'emivita del fattore VIII da circa 2,4 a circa 12 ore. Questo è molto importante perché in alcune forme della malattia di von Willebrand si hanno anche alterazioni dell'emivita del fattore VIII, quindi il PTT è allungato a causa della carenza di vWF che non stabilizza il fattore VIII.

Accenno alla lezione precedente sulle vie della coagulazione... Si ricorda che nella via intrinseca il cofattore VIII insieme a Ca^{2+} e fosfolipidi permette al fattore IX, che viene attivato, di attivare il fattore X in fattore X attivato

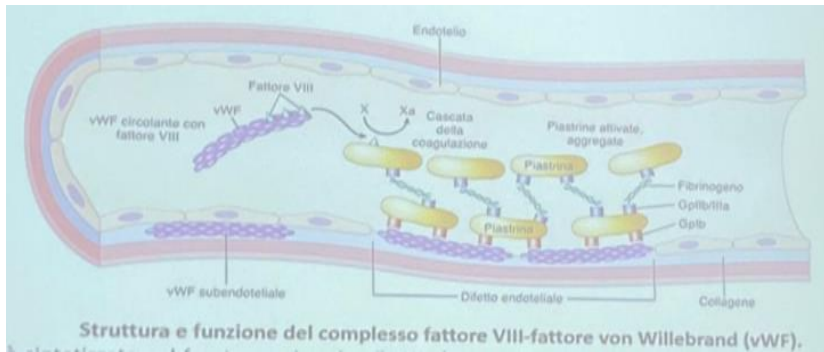


Il vWF secreto in circolo dalle cellule endoteliali (è presente anche nelle piastrine) esiste in forma di multimeri contenenti fino a 100 subunità che possono superare 20×10^6 dalton di peso molecolare. Una parte del vWF secreto è anche depositata nella matrice subendoteliale, dove si trova pronta a promuovere l'adesione

piastrinica se il rivestimento endoteliale è compromesso. Oltre al fattore VIII, il vWF interagisce con diverse altre proteine coinvolte nell'emostasi, incluso collagene, eparina e glicoproteina della membrana piastrinica.

La più importante funzione emostatica di vWF è di promuovere l'adesione delle piastrine alla matrice subendoteliale. Ciò avviene attraverso il legame a ponte tra la glicoproteina piastrinica IB-IX, il vWF e i componenti della matrice, quali il collagene. Il vWF può promuovere l'aggregazione piastrinica anche legandosi alle integrine GpIIb/IIIa attivate; questa modalità può rivestire particolare importanza in condizione di stress di taglio elevato (come si verifica nei piccoli vasi).

I livelli di proteine dei fattori VIII e vWF si misurano tramite tecniche immunologiche. La funzione del fattore VIII è misurata mediante test della coagulazione che mescolano il plasma del paziente e il plasma deficitario di fattore VIII (test di miscela) per poi dosare il PTT fin quando non si corregge, questo permette di misurare il fattore VIII. La funzione del vWF è valutata con il test di agglutinazione da ristocetina. Quest'ultimo viene eseguito aggiungendo plasma del paziente a piastrine normali fissate in formalina in presenza di ristocetina, una piccola molecola che lega e attiva il vWF. La ristocetina induce i multimeri polivalenti del vWF a legarsi alla glicoproteina piastrinica Ib-IX e a formare "ponti" tra le piastrine. L'aggregazione piastrinica che ne risulta (Agglutinazione) riflette l'attività di vWF del campione



Il fattore VIII è sintetizzato nel fegato e nei reni, e il vWF è sintetizzato nelle cellule endoteliali e nei megacariociti. Le due molecole associate formano un complesso nel sangue circolante. Il vWF è anche localizzato nella matrice subendoteliale dei vasi sanguigni

e negli alfa-granuli delle piastrine. In seguito a lesione endoteliale, l'esposizione del vWF subendoteliale causa l'adesione delle piastrine, principalmente attraverso la via del recettore piastrinico rappresentato dalla glicoproteina Ib (GpIb). Il vWF circolante e quello rilasciato dagli alfa-granuli delle piastrine. Le piastrine attivate formano aggregati a funzione emostatica; il fibrinogeno partecipa all'aggregazione attraverso il legame a ponte con il recettore piastrinico GpIIb/IIIa. Il fattore VIII partecipa alla cascata coagulante come cofattore per l'attivazione del fattore X sulla superficie delle piastrine attivate. Essendo un processo a cascata si possono evincere le conseguenze importanti della mancanza di uno o più dei diversi fattori.

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

È una delle più comuni malattie emorragiche ereditarie della specie umana, con una frequenza dell'1% circa negli Stati Uniti. La tendenza all'emorragia è in genere lieve e spesso non si nota finché non ne rivela la presenza uno stress emostatico, quali pratiche chirurgiche o odontoiatriche. I sintomi più comuni che spingono il paziente a recarsi dal medico sono sanguinamento spontaneo delle mucose (per esempio, epistassi, eccessivo sanguinamento delle ferite o menorragia). In genere è trasmessa come malattia autosomica dominante, ma esistono anche rare varianti a trasmissione autosomica recessiva.

La malattia di von Willebrand è clinicamente e molecolarmente eterogenea. Sono state descritte centinaia di varianti, per poche delle quali è stato dimostrato formalmente che provocano malattia. Si riconoscono 3 categorie, ciascuna con una gamma di fenotipi.

Le malattie di von Willebrand di tipo 1 e di tipo 3 si associano a deficit quantitativi di vWF (il corpo ne produce di meno a causa di mutazioni puntiformi che o determinano una rapida clearance o interferiscono con la maturazione della proteina). Il tipo 1, una patologia autosomica dominante caratterizzata da un deficit di vWF di entità lieve o moderata, costituisce il 70% di tutti i casi. Si osservano comunemente penetranza incompleta ed espressività variabile, ma in genere sono associate alla forma lieve della malattia. La malattia di tipo 1 si associa a uno spettro di mutazioni, fra cui sostituzioni puntiformi che interferiscono con la maturazione della proteina del vWF o che portano a una rapida clearance dal plasma.

La malattia di tipo 3 è un disturbo autosomico provocato da delezioni o mutazioni frameshift che coinvolgono entrambi gli alleli, determinando riduzione o assenza di sintesi di vWF. Poiché il vWF stabilizza il fattore VIII in circolo, anche i livelli di fattore VIII sono ridotti nella malattia di tipo 3 e il disturbo emorragico associato è spesso grave.

La malattia di von Willebrand di tipo 2 è caratterizzata da un deficit qualitativo del vWF; ci sono diversi sottotipi, il più comune dei quali è il 2A. Essa viene ereditata come malattia autosomica dominante. Il vWF è espresso in quantità normali, ma si presentano mutazioni missenso che provocano un difettoso assemblaggio dei multimeri. Di conseguenza, i multimeri di grandi e medie dimensioni, che sono le forme funzionalmente più attive di vWF, non sono presenti nel plasma.

La malattia di von Willebrand di tipo 2 rappresenta il 25% di tutti i casi e si associa a sintomi lievi o moderati. Il vWF quindi c'è, tuttavia non funziona.

I pazienti con malattia di von Willebrand hanno difetti nella funzionalità piastrinica nonostante una normale conta piastrinica. Il livello plasmatico di vWF attivo, misurato come attività del cofattore ristocetico è ridotto. Poiché un deficit di vWF diminuisce la stabilità del fattore VIII, la malattia di von Willebrand di tipo 1 e 3 è associata a PTT prolungato. Perfino nelle famiglie in cui si ha la segregazione di un singolo allele difettoso del vWF si riscontra spesso un'ampia variabilità nell'espressione clinica.

Ciò è dovuto in parte alla presenza di geni modificanti che influenzano i livelli circolanti di vWF, che variano notevolmente nella popolazione normale. I soggetti con malattia di von Willebrand di tipo 1 o 2 sottoposti a stress emostatico (operazioni odontoiatriche o chirurgiche), possono essere trattati con desmopressina (che stimola il rilascio di vWF), infusioni di concentrati plasmatici contenenti i fattori VIII e vWF oppure con vWF ricombinante. Al contrario, alcuni rari pazienti con malattia di tipo 3 debbono essere sottoposti a terapia, per profilassi, con concentrati plasmatici e infusioni di fattore VIII per prevenire gravi emorragie "similemofofilia". La desmopressina è un ormone che rientra inoltre nella patogenesi del diabete insipido oltre ad esserne il trattamento.

EMOFILIA A (Deficit di fattore VIII)

L'emofilia A, la malattia ereditaria più comune associata a grave emorragia, è provocata da mutazioni nel fattore VIII, un cofattore essenziale per il fattore IX nella cascata coagulativa. L'emofilia A viene trasmessa come un tratto recessivo legato al cromosoma X, quindi colpisce principalmente i maschi e le femmine allo stato omozigote. Sono stati descritti anche rari casi di femmine eterozigoti con gravi sintomi emorragici, probabilmente dovuti all'inattivazione del cromosoma X portatore dell'allele normale del fattore VIII nella maggioranza delle cellule (Lyonizzazione sfavorevole). Circa il 30% dei pazienti non ha una storia familiare; la malattia di tali pazienti è dovuta a una nuova mutazione. L'emofilia A si manifesta con un'ampia variabilità clinica che correla esattamente con il livello di fattore VIII attivo. In clinica se ne distinguono di 3 tipi:

- Forme gravi:
- Forme moderate:
- Forme lievi

I pazienti con un livello inferiore all'1% del normale sviluppano una patologia grave; livelli tra il 2 e 5% del normale sono associati a sintomi moderati; e pazienti con 6-50% di attività sviluppano una malattia lieve. La variabilità del deficit di fattore VIII è in gran parte spiegabile dall'eterogeneità delle mutazioni coinvolte. La maggior parte dei deficit più gravi è causata da un'inversione a carico del cromosoma X che abolisce completamente la sintesi del fattore VIII. Meno comunemente, l'emofilia A severa è dovuta a mutazioni puntiformi del gene del fattore VIII che compromettono la funzionalità della proteina. In tali casi, i livelli di fattore VIII, dosati con metodi immunologici, possono essere normali. Le mutazioni che consentono la sintesi di una quota di fattore VIII attivo sono associate con quadri lievi o modesti di malattia.

In tutti i casi sintomatici si ha un facile sviluppo di ecchimosi ed emorragie massive dopo traumi o interventi chirurgici. Inoltre, si hanno frequenti emorragie "spontanee" in zone vulnerabili a trauma, in particolare le articolazioni, dove prendono il nome di emartri. Le emorragie ricorrenti nelle articolazioni causano deformità progressive che possono essere invalidanti. Le petecchie sono tipicamente assenti.

Per quanto riguarda la diagnosi, i pazienti affetti da emofilia A presentano un allungamento del PTT e un PT normale, risultati che indicano un'anomalia della via intrinseca della coagulazione. La diagnosi viene posta con il dosaggio specifico del fattore VIII. La diatesi emorragica rispecchia il ruolo preminente del complesso del fattore VIIIa/fattore IXa nell'attivazione del fattore X in vivo. La precisa ragione per cui, negli emofilici, il sanguinamento si localizza in particolari sedi (articolazioni, muscoli e SNC) rimane dubbia.

Il trattamento dell'emofilia A si basa sull'infusione di fattore VIII ricombinante. Circa il 15% dei pazienti affetti da emofilia A grave sviluppa tuttavia anticorpi che si legano e inibiscono il fattore VIII, probabilmente perché la proteina è percepita come corpo estraneo in quanto sconosciuto al sistema immunitario. Recentemente sono stati sviluppati anticorpi bispecifici che legano il fattore IXa al fattore X; questi anticorpi bypassano la necessità del fattore VIII attivato e sono particolarmente efficaci nei pazienti con anticorpi inibitori del fattore VIII.

Prima dello sviluppo della terapia a base di fattore VIII ricombinante, migliaia di emofilici erano trattati con concentrati di fattore VIII di derivazione plasmatica, alcuni dei quali contenenti il virus HIV, e molti di essi hanno sviluppato l'AIDS. Il rischio di trasmissione dell'HIV è stato eliminato, ma purtroppo un'intera generazione di emofiliaci non se ne è potuta giovare. Sono in corso anche studi per mettere a punto una terapia genica dell'emofilia.

EMOFILIA B (Malattia di Christmas, deficit di fattore IX)

La grave carenza di fattore IX provoca un disturbo clinicamente indistinguibile dal deficit di fattore VIII (Emofilia A). Ciò non deve sorprendere, dato che il fattore VIII e il IX agiscono sinergicamente per attivare il fattore X. Nell'emofilia B è stato riscontrato un gran numero di mutazioni a carico del gene del fattore IX. Come l'emofilia A, essa viene ereditata come un tratto recessivo legato cromosoma X e mostra vari gradi di severità clinica. In circa il 15% dei pazienti, la proteina del fattore IX è presente ma non è funzionale. Analogamente all'emofilia A, il PTT è prolungato e il PT è normale. La diagnosi della malattia di Christmas (così chiamata dal nome del primo paziente affetto) è possibile tramite il dosaggio dei livelli di fattori IX. Il trattamento dell'emofilia B si basa sull'infusione di fattore IX ricombinante. L'emofilia B è molto meno frequente rispetto alla A.

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID)

La CID è un'alterazione tromboemorragica acuta, subacuta o cronica caratterizzata dall'eccessiva attivazione della coagulazione e dalla formazione di microtrombi nel microcircolo. Ha una clinica che assomiglia alla porpora trombotica trombocitopenica o alla sindrome emolitico-uremica. Si presenta come complicanza secondaria a molti disturbi. A volte la coagulopatia si localizza in uno specifico organo o tessuto e solitamente non è una patologia idiopatica, bensì è secondaria ad altri disturbi. In conseguenza alla diatesi trombotica, vi sono consumo di piastrine, fibrina e fattori della coagulazione e, secondariamente, attivazione della fibrinolisi. Il quadro clinico della CID può presentarsi con segni e sintomi collegati a ipossia tissutale e infarto causati da microtrombi e/o un'emorragia dovuta alla deplezione dei fattori necessari all'emostasi e all'attivazione dei meccanismi fibrinolitici.

Digressione: Nelle terapie per leucemie a basso/medio rischio si fa una terapia d'associazione con 2 farmaci, il triossido di arsenico insieme all'acido retinoico, mentre le leucemie più gravi e aggressive richiedono purtroppo la chemioterapia insieme a terapia con acido retinoico per interrompere il processo proliferativo nel più breve tempo possibile.

La coagulazione in vivo viene avviata dall'esposizione del fattore tissutale, che attiva il fattore VII. L'effetto più importante dei complessi fattore tissutale/fattore VII è l'attivazione del fattore IX, il quale a sua volta attiva il fattore X. L'attivazione del fattore X conduce alla formazione della trombina, l'autore principale della coagulazione. Nei siti in cui l'endotelio è interrotto, la trombina converte il fibrinogeno in fibrina, invia segnali di ritorno per attivare i fattori IX, VIII, e V, stimola il cross-linking della fibrina, inibisce la fibrinolisi e attiva le piastrine; tutto questo favorisce la formazione di un coagulo stabile.

Per prevenire la coagulazione incontrollata, questo processo deve essere strettamente limitato al sito della lesione tissutale. È da notare che, quando la trombina in eccesso viene allontanata nel torrente circolatorio e incontra i vasi non lesionati, viene convertita in una molecola a funzione anticoagulante tramite il legame alla **trombomodulina**, una proteina presente sulla superficie delle cellule endoteliali. Il complesso trombina-trombomodulina attiva la proteina C, un importante inibitore dei fattori V e VIII. Gli altri fattori di coagulazione attivati vengono rimossi dalla circolazione dal fegato e, come si ricorderà, il sangue contiene anche alcuni fattori fibrinolitici, tra cui la **plasmina**. Questi e altri fattori aggiuntivi intervengono normalmente e garantiscono un equilibrio, in modo che la coagulazione avvenga solo nella sede desiderata e per il tempo necessario.

Dopo questa breve introduzione, è più facile capire come una **CID** possa essere conseguenza dell'attivazione patologica della coagulazione o di un'alterazione dei meccanismi inibitori che regolano la formazione del coagulo. Poiché quest'ultimo meccanismo è raramente implicato nell'insorgenza della CID, focalizzeremo la nostra attenzione sulle anomalie dell'inizio della coagulazione. Sono due i meccanismi principali che scatenano una CID:

- 1) **La liberazione in circolo di fattore tissutale o di altri procoagulanti.**
- 2) **Il danno diffuso da cellule endoteliali.**

I procoagulanti come il fattore tissutale possono derivare da varie fonti, come la placenta in caso di complicanze ostetriche e/o i tessuti lesionati da traumi o ustioni. Anche il muco rilasciato da alcuni adenocarcinomi può insorgere da procoagulante attivando direttamente il fattore X.

La lesione endoteliale può iniziare la CID in diversi modi. Le lesioni che causano la necrosi delle cellule endoteliali espongono la matrice subendoteliale, provocando l'attivazione delle piastrine e la cascata coagulativa. Tuttavia, anche lesioni endoteliali minime possono promuovere l'attività. Un mediatore della lesione endoteliale è il TNF, che è implicato nella CID associata a sepsi. Il TNF induce le cellule endoteliali a esprimere il fattore tissutale sulla superficie cellulare e a diminuire l'espressione della trombomodulina, spostando gli equilibri che governano l'emostasi verso la coagulazione.

Inoltre, il TNF aumenta l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali e pertanto favorisce l'adesione dei leucociti, che danneggiano le cellule endoteliali attraverso il rilascio di radicali liberi e di protesi preformate. Il danno endoteliale diffuso può anche essere prodotto da **deposizione di complessi antigene-anticorpo** (per esempio, colpo di calore, ustioni) o di **microrganismi** (per esempio, meningococchi, rickettsie).

La CID è comunemente una conseguenza di **complicanze ostetriche, neoplasie maligne, sepsi e traumi importanti**. I fattori scatenanti, in queste patologie, sono spesso numerosi e correlati tra loro. Per esempio, nelle infezioni batteriche le endotossine possono inibire l'espressione endoteliale della trombomodulina direttamente o indirettamente stimolando le cellule immunitarie a produrre TNF, e possono anche attivare il fattore XII.

I **complessi antigene-anticorpo** che si formano in risposta all'infezione possono attivare la via classica del complemento, dando luogo a frammenti che possono secondariamente causare attivazione piastrinica e granulocitaria.

Nei traumi massivi, nella chirurgia estesa e nelle ustioni gravi, il meccanismo principale di attivazione è il rilascio di procoagulanti, come il fattore tissutale. Nelle complicanze ostetriche, i procoagulanti derivati dalla placenta dalla ritenzione di feto morto o dal liquido amniotico possono entrare nella circolazione. Anche l'ipossia, l'acidosi e lo shock, che spesso coesistono nei pazienti gravi, possono causare danno endoteliale diffuso e le infezioni secondarie possono comportare ulteriori complicanze. Nell'ambito dei tumori, la leucemia promielocitica acuta e gli adenocarcinomi del polmone, del pancreas, del colon e dello stomaco sono quelli più frequentemente associati alla CID.

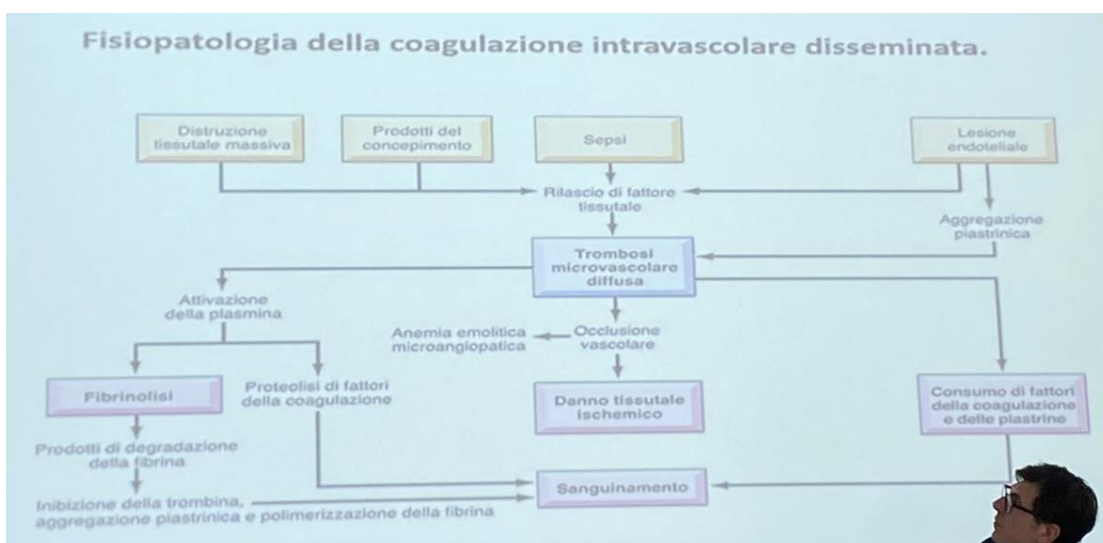
Le conseguenze possibili della CID sono duplici.

- **Deposizione diffusa di fibrina nel microcircolo.** Ciò provoca un'ischemia degli organi più severamente colpiti o più vulnerabili e un'anemia emolitica microangiopatica che deriva dalla frammentazione dei globuli rossi nel passaggio attraverso il microcircolo ristretto.
- **Consumo di piastrine e di fattori della coagulazione e dell'attivazione della via fibrinolitica, che provoca diatesi emorragica.** La plasmina, oltre a dissolvere i coaguli di fibrina, inattiva anche i fattori V e VIII, riducendone ulteriormente la concentrazione. Inoltre, i prodotti della degradazione della fibrina derivati dalla fibrinolisi inibiscono l'aggregazione piastrinica, la polimerizzazione della fibrina e la trombina.

MORFOLOGIA

I trombi in genere si riscontrano, in ordine di frequenza decrescente, nel cervello, nel cuore, nei polmoni, nei reni, nei surreni, nella milza e nel fegato, ma possono colpire qualunque tessuto. Nei reni interessati dalla CID si evidenziano piccoli trombi nei glomeruli che possono provocare soltanto edema reattivo delle cellule endoteliali o, nei casi gravi, microinfarti o anche necrosi bilaterale della corticale. Numerosi trombi di fibrina si possono riscontrare nei capillari alveolari, talvolta associati a edema polmonare ed essudati di fibrina, con formazione di "membrane ialine", e dare un quadro analogo alla sindrome da distress respiratorio acuto.

Nel sistema nervoso centrale, i trombi di fibrina possono causare microinfarti. A livello della corteccia surrenalica i trombi possono causare emorragia surrenale massiva. A seguire un'immagine



riassuntiva di ciò che abbiamo già spiegato.

Caratteristiche cliniche:

L'esordio della CID può essere **fulminante**, come nella sepsi o nell'embolia da liquido amniotico, o **insidioso e ad andamento cronico**, come nei casi di carcinomatosi o di ritenzione di feto morto. Non è possibile descrivere in dettaglio tutti i possibili quadri clinici; tuttavia, alcune caratteristiche comuni sono degne di descrizione. Queste comprendono **anemia emolitica microangiopatica; dispnea, cianosi, insufficienza respiratoria; convulsioni e coma; oliguria e insufficienza renale acuta; insufficienza circolatoria e shock improvvisi o progressivi**.

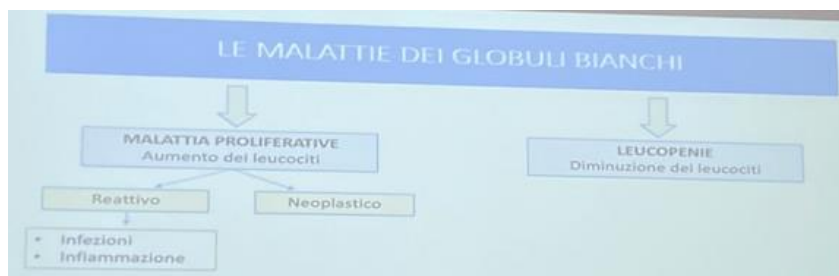
Solitamente, la CID acuta, (per esempio) associata a complicanze ostetriche o traumi maggiori, è dominata dalla diatesi emorragica, mentre la CID cronica, come avviene nei pazienti neoplastici, tende a presentarsi con complicanze trombotiche. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica e sugli esami di laboratorio, tra cui la misura dei livelli di fibrinogeno, la conta piastrinica, il PT, il PTT, e i prodotti di degradazione della fibrina, in particolare, i D-dimeri.

La prognosi è estremamente variabile e dipende, in larga parte, dalla patologia di base. L'unico trattamento risolutivo è quello di rimuovere o trattare la causa scatenante. Il trattamento richiede un'attenta condotta, poiché ci si muove tra gli opposti rischi della trombosi e dell'emorragia, come tra Scilla e Cariddi. La somministrazione sia di anticoagulanti, sia di procoagulanti è stata proposta nel contesto di specifici quadri, ma non senza controversie.

MALATTIE DEI GLOBULI BIANCHI:

Le malattie dei globuli bianchi possono essere classificate in due ampie categorie:

- Le malattie proliferative, in cui si verifica un aumento dei leucociti.
- Le leucopenie, in cui si verifica una diminuzione dei leucociti.



L'aumento dei leucociti può essere reattivo o neoplastico. Le proliferazioni reattive nell'ambito delle infezioni o dei processi infiammatori, quando numerosi leucociti sono necessari per una risposta efficace dell'ospite, sono

abbastanza comuni. Le patologie neoplastiche, sebbene meno frequenti, sono molto più rilevanti dal punto di vista clinico.

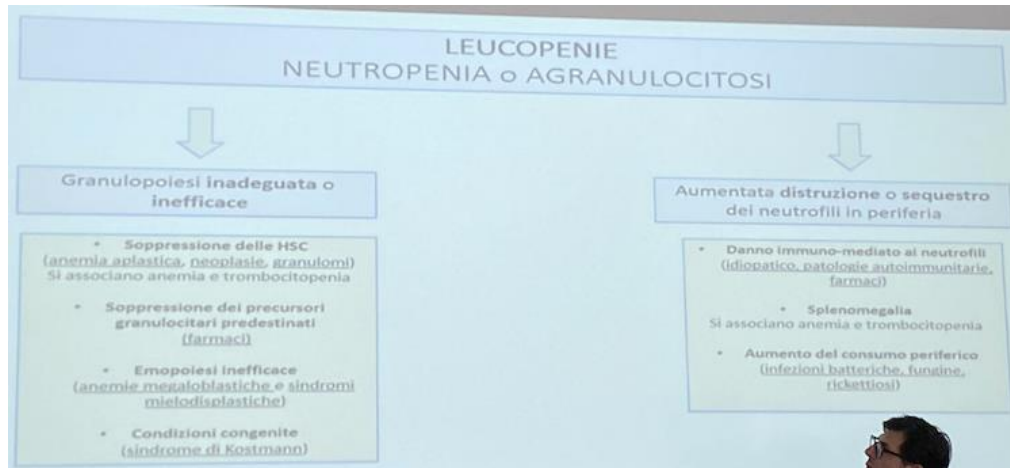
LEUCOPENIE: NEUTROPENIA O AGRANULOCITOSI

Il numero dei leucociti circolanti può diminuire in varie condizioni patologiche. Una conta leucocitaria eccessivamente bassa (leucopenia) è generalmente la conseguenza di un ridotto numero di neutrofili (neutropenia, granulocitopenia). La granulopatia è più frequente e spesso è associata a una ridotta funzione granulocitaria.

La **linfopenia** è meno frequente. Oltre che nelle immunodeficienze congenite, viene osservata nelle fasi avanzate dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), in seguito a terapia con farmaci glucocorticoidi o citotossici, nelle patologie autoimmuni, in caso di malnutrizione e in alcune infezioni virali acute. In quest'ultimo caso la linfopenia deriva in realtà dalla distribuzione linfocitaria piuttosto che da una diminuzione del numero dei linfociti.

Le infezioni virali acute inducono produzione di interferoni di tipo I, che attivano i linfociti T e modificano l'espressione di proteine di superficie che regolano la migrazione delle cellule T.

Tali modificazioni causano il sequestro di cellule T attivate nei linfonodi e un'aumentata aderenza alle cellule endoteliali, fattori che contribuiscono entrambi alla linfopenia.



Quindi abbiamo due tipologie di leucopenie dovute a neutropenia: o una **granulopoiesi inadeguata (o inefficace)**, ad esempio troviamo il danno a livello della cellula staminale (una

soppressione), o **aumentata distruzione o sequestro dei neutrofili in periferia**, questo avviene quando hai delle patologie autoimmuni, splenomegalia o infezioni batteriche, fungine, rickettsiosi.

Alcuni farmaci chemioterapici, infatti, come gli agenti alchilanti e gli antimetaboliti, determinano un'agranulocitosi dose-dipendente. Poiché tali farmaci causano una soppressione generalizzata dell'emopoiesi, anche la produzione di eritrociti e piastrine diminuisce. Alcuni antibiotici, anticonvulsivanti, farmaci antinfiammatori, farmaci antipsicotici e diuretici danno una reazione idiosincrasica.

Una reazione idiosincrasica è una risposta anormale o inusuale a una sostanza o a un agente, che si verifica in un individuo in modo particolare e non è tipica della maggior parte delle persone. Questa risposta atipica può essere causata da una predisposizione genetica o da fattori individuali che rendono l'individuo più suscettibile a reazioni insolite. Le reazioni idiosincrasiche possono verificarsi in vari contesti, come nell'assunzione di farmaci, nell'esposizione a sostanze chimiche, nell'alimentazione o in risposta a allergeni. Ad esempio, una persona potrebbe avere una reazione idiosincrasica a un farmaco comune, manifestando effetti collaterali insoliti o gravi che di solito non si verificano nella maggior parte dei pazienti. Allo stesso modo, alcune persone possono avere reazioni idiosincrasiche a determinati alimenti, sviluppando sintomi inusuali o allergie che non sono comuni. Queste reazioni sono spesso imprevedibili e possono essere difficili da diagnosticare o comprendere completamente. È importante consultare un professionista medico se si sospetta di avere una reazione idiosincrasica a una sostanza o a un agente specifico, in quanto possono richiedere attenzione medica adeguata.

Alcuni antipsicotici, come clorpromazina e da altre fenotiazine, determinano un effetto tossico sui precursori granulocitari nel midollo osseo.

I sulfamidici sono responsabili di una granulocitosi anticorpo-mediata.

Gravi neutropenie possono anche verificarsi come conseguenza della proliferazione monoclonale di grandi linfociti granulari (**Large Granular Lymphocytes, LGL**, la cosiddetta leucemia LGL).

Il meccanismo di questa neutropenia non è chiaro; la soppressione dei progenitori granulocitari da parte di fattori prodotti dalle cellule neoplastiche (generalmente cellule T citotossiche CD8+) è considerata il meccanismo più probabile.

Le alterazioni del midollo osseo variano a seconda della causa.

In caso di eccessiva distruzione di neutrofili negli organi periferici, il midollo è generalmente ipercellulato per l'aumento compensatorio dei precursori granulocitari.

L'ipercellularità si riscontra di norma anche nelle neutropenie causate da granulopoiesi inefficace, come accade nelle anemie megaloblastiche e nelle sindromi mielodisplastiche.

L'agranulocitosi causata da agenti che sopprimono o distruggono i precursori granulocitari è invece associata a ipocellularità midollare.

SINTOMATOLOGIA (NEUTROPENIA O AGRANULOCITOSI CLINICA)

- Malessere
- Brividi
- Febbre
- Marcata debolezza e affaticabilità
- Segni e sintomi relativi all'organo interessato dall'infezione

Nei casi più gravi, ovvero in pazienti immunodepressi e con conta dei neutrofili $< 500/\text{mmc}$ si può verificare lo shock settico, gravato da alta mortalità. In questi casi è fondamentale instaurare immediatamente una terapia antibiotica. Talvolta si ricorre all'utilizzo di fattori di crescita granulocitari.

Le infezioni sono una conseguenza frequente dell'agranulocitosi.

Ulcere necrotizzanti della gengiva, del pavimento della bocca, della mucosa orale, della faringe o di altre aree della cavità orale (angina granulocitaria) sono piuttosto caratteristiche.

Queste lesioni sono generalmente profonde, scavate e rivestite da membrane di tessuto necrotico di colore variabile dal grigio al nero-verdastro, da cui possono essere isolati numerosi batteri o funghi. Meno frequentemente, simili lesioni ulcerative possono interessare la cute, la vagina, l'ano o il tratto gastrointestinale.

Infezioni batteriche o fungine gravi e potenzialmente letali possono verificarsi nei polmoni, nelle vie urinarie e nei reni.

Il paziente neutropenico è estremamente suscettibile a infezioni fungine profonde causate da *Candida* e *Aspergillus*. Le sedi di infezione spesso mostrano una massiva crescita di microrganismi con scarsa risposta leucocitaria. Nei casi più drammatici i batteri crescono in colonie (botriomicosi) simili a quelle osservate nei terreni di coltura.

LEUCOCITOSI: aumento del numero di leucociti nel sangue

La conta leucocitaria nel sangue periferico è influenzata da diversi fattori, tra cui:

- Entità dei pool cellulari di precursori (mieloidi e linfoidi) e di cellule di riserva nel midollo osseo, nel timo, nel sangue circolante e nei tessuti periferici.
- Velocità di rilascio in circolo delle cellule dalle suddette sedi.
- Proporzione delle cellule che aderiscono alla parete dei vasi sanguigni in un determinato momento (pool marginale).
- Velocità con cui le cellule passano dal sangue ai tessuti.
- Influenza di citochine, fattori di crescita, molecole di adesione.

MECCANISMI DI LEUCOCITOSI

1. Aumento della produzione midollare:

- Infiammazione acuta o cronica (dipendente da fattori di crescita)
- Paraneoplastica (Linfoma di Hodgkin, dipendente da fattori di crescita)
- Neoplasia mieloproliferativa (leucemia mieloide cronica, indipendente da fattori di crescita)

2. Aumento del rilascio dalle riserve del midollo:

- Infiammazione acuta (infezioni)
- Infiammazione cronica (molte cause)

3. Diminuzione della marginazione:

- Attività fisica
- Catecolamine

4. Diminuzione del passaggio dai vasi ai tessuti.

Elenco breve delle cause comuni di leucocitosi per ciascun tipo di leucocitosi:

LEUCOCITOSI Cause	
Tipo di leucocitosi	Cause
Leucocitosi neutrofila (neutrofilia)	<ul style="list-style-type: none">• Infezioni batteriche acute• Necrosi tissutale (infarto miocardico/ustioni)
Leucocitosi eosinofila (eosinofilia)	<ul style="list-style-type: none">• Malattie allergiche• Infestazioni parassitarie• Reazioni a farmaci• Neoplasie maligne (linfomi)• Disturbi autoimmuni (pemfigo)• Vasculiti
Leucocitosi basofila (basofilia)	<ul style="list-style-type: none">• Rara, sindrome mieloproliferativa
Monocitosi	<ul style="list-style-type: none">• Infezioni croniche (tubercolosi)• Endocardite batterica• Disturbi autoimmuni (LES)• Malattie infiammatorie intestinali
Linfocitosi	<ul style="list-style-type: none">• Stimolazione immunologica (vaccini)• Infezioni virali (EBV, Epatite, HIV)

Leucocitosi neutrofila:

- Infezioni batteriche o infiammazioni gravi.
- Stress fisico o emozionale.
- Reazioni allergiche.
- Condizioni infiammatorie croniche.

Leucocitosi eosinofila:

- Reazioni allergiche o asma.
- Parassitosi, come infezioni da vermi.
- Malattie autoimmuni.
- Alcune malattie del sangue.

Leucocitosi basofila:

- Malattie mieloproliferative, come la leucemia mieloide cronica.
- Altre condizioni patologiche del midollo osseo.
- Rarità, leucocitosi basofila è meno comune.

Monocitosi:

- Infezioni gravi o croniche, come la tubercolosi.
- Malattie autoimmuni, come il lupus.
- Malattie del sangue, come la leucemia mieloide cronica.
- Alcune malattie infiammatorie croniche.

Leucocitosi linfocitaria:

- Infezioni virali, come la mononucleosi infettiva.
- Malattie infettive croniche, come l'HIV.
- Alcune malattie autoimmuni, come la malattia di Hodgkin.

LINFOADENITE

(Patologia infiammatoria coinvolgente il sistema linfatico e, in particolare, il linfonodo)

Dopo l'iniziale sviluppo dai precursori negli organi linfoidi centrali (detti anche primari) - il midollo osseo per le cellule B e il timo per le cellule T - i linfociti entrano in circolo e, sotto l'influenza di specifiche citochine e chemochine, si dirigono verso tessuti linfoidi periferici (secondari), come linfonodi, milza, tonsille e placche di Peyer. I linfonodi contengono zone separate di cellule B e T, entrambe riccamente presidiate da fagociti e cellule presentanti l'antigene.

LINFOADENITE Aspecifica Acuta

Clinica

I linfonodi interessati da linfadenopatie acute sono gonfi e dolenti. Quando la linfadenite va incontro ad ascessualizzazione, il linfonodo da teso diviene fluttuante e la cute sovrastante si arrossa. Talvolta infezioni suppurative penetrano attraverso la capsula del linfonodo e si fanno strada verso la cute, producendo fistole.

La guarigione di tali lesioni è associata alla formazione di cicatrici.

LINFOADENITE Aspecifica Cronica

Nelle linfadenopatie croniche i linfonodi sono tipicamente di consistenza dura, dal momento che l'aumento delle loro dimensioni si verifica gradualmente ed è assente l'infiammazione acuta con danno tissutale associato.

La linfadenite cronica è particolarmente frequente nei linfonodi ascellari e inguinali, che drenano aree relativamente grandi del corpo e vengono a essere frequentemente stimolati da reazioni immunitarie a lesioni e infezioni di poco conto delle mani e dei piedi.

Nel contesto dello stesso linfonodo si possono riscontrare aspetti morfologici differenti.

LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA O SINDROME DA ATTIVAZIONE DEI MACROFAGI

È una patologia reattiva caratterizzata da citopenia e dà segni e sintomi di infiammazione sistemica correlata all'attivazione dei macrofagi.

PATOGENESI: Attivazione sistemica dei macrofagi e delle cellule T CD8+ citotossiche. I macrofagi attivati fagocitano i progenitori delle cellule ematiche nel midollo osseo e gli elementi figurati nei tessuti periferici. Il "mix" di mediatori rilasciati da macrofagi e linfociti sopprime l'emopoiesi e produce sintomi di infiammazione sistemica. Si avrà un quadro di shock con "tempesta citochinica" e "sindrome da risposta infiammatoria sistemica".

Clinica:

- Febbre
- Splenomegalia
- Epatomegalia

Istologia:

Emofagocitosi all'esame del midollo

Laboratorio:

- Anemia
- Piastrinopenia
- Aumentati livelli di ferritina
- Aumentati livelli di IL-2
- Aumento del livello di trigliceridi
- Incremento degli indici di funzionalità epatica
- Alterazione delle prove emocoagulative (CID)

Terapia:

- Farmaci immunosoppressori
- Chemioterapia "leggera"
- Anticorpi in grado di neutralizzare l'azione dell'interferone γ