



Fabio Celotti

Patologia Generale e Fisiopatologia

III Edizione



Accedi ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuo lettore!**



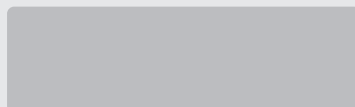
COLLEGATI AL SITO
EDISES.IT

ACCEDI AL
MATERIALE DIDATTICO

SEGUI LE
ISTRUZIONI

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e accedere ai contenuti digitali.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'**accesso ai contenuti digitali** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito **edises.it**
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



I contenuti digitali sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere all'**Ebook**, ovvero la versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

Fabio Celotti

Patologia Generale e Fisiopatologia

Edizione III



9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2031 2030 2029 2028 2027 2026

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto

Fotocomposizione:
Fotocomposizione TPM S.a.s - Città di Castello (PG)

Stampato presso:
PrintSprint S.r.l. – Napoli

per conto della
EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

www.edises.it
assistenza.edises.it

ISBN 978 88 3623 217 8

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma *assistenza.edises.it*.

Autori

Nicoletta Basilico

Università degli Studi di Milano La Statale

Daniela Bonofiglio

Università della Calabria

Mario Catanzaro

Responsabile prostate cancer unit,
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei
tumori di Milano

Lavinia Casati

Università degli Studi di Milano La Statale

Fabio Celotti

Università degli Studi di Milano La Statale

Luca Celotti

Psicologo – Psicoterapeuta cognitivo e
cognitivo-comportamentale, Milano

Lorenzo Chiariotti

Università degli Studi di Napoli Federico II

Alessandra Colciago

Università degli Studi di Milano La Statale

Sarah D'Alessandro

Università degli Studi di Milano La Statale

Dario De Biase

Università di Bologna

Paola Gazzaniga

Università di Roma Sapienza

Paolo Magni

Università degli Studi di Milano La Statale

Katia Domenica Mangano

Università di Catania

Barbara Nador

Specialista in cardiologia, Dirigente Medico
di I livello presso l'Unità Operativa di
Cardiologia della ASST Fatebenefratelli,
Milano

Silvia Parapini

Università degli Studi di Milano La Statale

Federica Perego

Università degli Studi di Milano La Statale

Alessandro Rimessi

Università degli Studi di Ferrara

Massimiliano Ruscica

Università degli Studi di Milano La Statale

Carlo Sequi

MD, già primario Pio Albergo Trivulzio,
Milano

Felice Strollo

MD, Referente Ambulatorio di
Endocrinologia e Diabetologia, Casa di Cura
Madonna delle grazie, Velletri (RM)

Donatella Taramelli

Università degli Studi di Milano La Statale

Sonya Vasto

Università degli Studi di Palermo

Stefano Veraldi

Università degli Studi di Milano La Statale

Marco Zambellini Artini

MD, Medico Chirurgo Odontoiatra,
Specialista in Ortodonzia e Gnatologia,
Milano

Revisione e coordinamento:

Fabio Celotti *Università degli Studi di Milano La Statale*

Hanno collaborato alla precedente edizione:

Angela Maria Acquaviva, Anna Maria Aglianò, Sebastiano Andò, Angelo Bignamini, Yolanda Corbett, Serena Delbue, Maria Clorinda Mazzarino, Antonella Miglietta, Filippo Nador, Paola Negri Cesi, Antonia Pravettoni, Pompeo Volpe

Prefazione

Questo libro è nato con l'intento principale di ottemperare a quelle che ritengo siano le esigenze didattiche degli studenti della Facoltà di Farmacia ma anche di altri corsi che sono inseriti nell'ambito delle Scienze Mediche. Infatti, nel volume vengono trattati, oltre ai tradizionali argomenti di Patologia Generale, anche i principali temi di Fisiopatologia degli organi e degli apparati al fine di permettere allo studente una migliore comprensione del meccanismo d'azione e dell'uso clinico dei farmaci e di fornire le basi per un proficuo colloquio con il medico.

La Terza Edizione del libro *Patologia Generale e Fisiopatologia* si è resa necessaria a causa della rapida evoluzione delle scienze mediche, ma nel contempo ha permesso di introdurre alcune modifiche strutturali atte a facilitare, almeno per alcuni argomenti, una rapida acquisizione degli elementi fondamentali permettendo però di accedere facilmente a descrizioni più dettagliate. Pensiamo che l'introduzione dei codici QR che rimandano a sezioni del libro presenti solo online possa essere funzionale a questo scopo. È stata anche introdotta un'Appendice dal titolo *Brevi linee guida* che costituisce un *vademecum* pratico e riassume le indicazioni cliniche e terapeutiche delle patologie con le quali il farmacista si interfaccia più frequentemente (ad es. diabete, sindrome metabolica, ipertensione, ulcera peptica, ecc.) mettendo anche in evidenza le analisi di laboratorio essenziali che frequentemente il paziente mostra al farmacista che rappresenta spesso il primo operatore sanitario contattato dal paziente.

Allo scopo di assecondare le impostazioni didattiche e scientifiche che caratterizzano le diverse sedi universitarie e i diversi corsi di Laurea a cui il libro è rivolto (ad es. Farmacia, CTF) nella preparazione di questa Edizione del libro sono stati coinvolti docenti di diverse sedi universitarie oltre a quella di Milano (Roma, Ferrara, Napoli, Bologna, Padova, Catania, Cosenza). Sono stati coinvolti anche alcuni medici specialisti al fine di acquisire competenze cliniche su alcuni specifici argomenti.

Il libro non intende sostituire il ruolo del medico, bensì supportare il laureato in Farmacia nell'approccio al paziente consigliando, spiegando ed educando anche alla prevenzione e alla diagnosi precoce.

Sono perfettamente conscio che nel libro non tutti gli argomenti potenzialmente utili ai futuri farmacisti e agli studenti di corsi in cui si studiano argomenti di interesse sanitario sono stati adeguatamente trattati; l'equilibrio tra completezza e concisione in un contesto di continuo aggiornamento scientifico è sempre difficile da raggiungere.

Spero che il libro possa rappresentare per gli studenti uno strumento utile per costruire solide basi di conoscenza dei fenomeni patologici, sulle quali integrare successivamente ulteriori informazioni provenienti da altri corsi universitari e da adeguate attività di aggiornamento scientifico, imparando al tempo stesso a filtrare e selezionare criticamente la grande quantità di informazioni biomediche attualmente disponibile.

Ringrazio tutti coloro che hanno collaborato alla stesura e/o alla revisione dei capitoli e l'Editore che ha messo a disposizione validi supporti grafici ed editoriali che in molti modi mi hanno aiutato a portare a termine la revisione dell'opera.

Fabio Celotti

Indice generale

Capitolo 1

Fisiopatologia del danno cellulare

Alessandra Colciago, Fabio Celotti

■ Danno reversibile: modificazioni adattative	4
Stress acuto	4
Stress cronico	5
■ Danno cellulare: noxae patogene e bersagli cellulari	16
Danno cellulare da ipossia	17
Danno da radicali liberi	18
■ Morte cellulare	21
Danno cellulare irreversibile (letale)	21
Necrosi	22
Apoptosi	23
Altri meccanismi di morte cellulare programmata	28
QR1-01 Eziologia e patogenesi: altri esempi	
QR1-02 Citoscheletro e malattie associate	
QR1-03 Accumuli di glicogeno, mucopolisaccaridi e pigmenti organici	
QR1-04 Ialinosi, degenerazione fibrinoide e degenerazione mucosa	
QR1-05 Danno da riperfusione dopo terapia trombolitica nell'infarto acuto del miocardio	
QR1-06 Aspetti morfologici dell'infarto	

Capitolo 2

Risposta del tessuto al danno Infiammazione - immunità innata - riparo

Nicoletta Basilico, Sarah D'Alessandro, Katia
Domenica Mangano, Donatella Taramelli

■ Infiammazione acuta	33
Fase vascolare: alterazioni del flusso e del calibro vascolare	33
Fase vascolare: aumento della permeabilità vasale	34
Fase cellulare: intervento dell'immunità innata e formazione dell'essudato infiammatorio	34
Effetti sistemici dell'infiammazione acuta	59
Esito della risposta infiammatoria acuta	61

■ Guarigione e riparo tissutale	61
Rimozione dell'essudato infiammatorio e ruolo dei macrofagi	62
Rigenerazione tissutale	64
Riparazione fibrosa	64
Guarigione delle ferite dermo-epidermiche	69
Fattori locali e sistemici che influenzano il riparo delle ferite	71
Aspetti patologici del riparo delle ferite	72
■ Infiammazione cronica	72
Caratteristiche generali	72
Eziologia della risposta infiammatoria cronica	72
Caratteristiche istologiche	73
Principali cellule dell'infiammazione cronica	73
Infiammazione cronica di tipo granulomatoso	74
QR2-01 Caratteristiche e funzioni dell'istamina	
QR2-02 Sintesi e funzioni del monossido di azoto	
QR2-03 Caratteristiche dei neutrofili	
QR2-04 Caratteristiche degli ascessi	
QR2-05 Mediatori plasmatici: il sistema delle chinine e il sistema della coagulazione-fibrinolisi	
QR2-06 Cellule staminali nel riparo tissutale	

Capitolo 3

Immunità: risposte immunitarie specifiche

Nicoletta Basilico, Silvia Parapini,
Federica Perego, Donatella Taramelli

■ Caratteristiche del sistema immunitario naturale e acquisito	78
Immunità naturale	78
Immunità specifica	79
Cellule e organi del sistema immunitario	81
■ Generazione della risposta immunitaria specifica	86
Riconoscimento dell'antigene	86
Generazione della diversità dei recettori dei linfociti B e T	87
■ Risposta anticorpale o umorale	89
Struttura degli anticorpi	89
Legame degli anticorpi agli antigeni	92
Attivazione dei linfociti B e produzione di anticorpi	93
Funzioni effettrici degli anticorpi	95

■ Risposta cellulare	97
Molecole del complesso maggiore di istocompatibilità	97
Elaborazione e presentazione dell'antigene ai linfociti T	99
Il recettore dei linfociti T	102
Riconoscimento dell'antigene e attivazione dei linfociti T	102
Linfociti T helper CD4 ⁺	103
Linfociti T regolatori CD4 ⁺	106
Citotossicità mediata da linfociti T CD8 ⁺ e cellule NK	107
Memoria immunologica	109
La cooperazione T-B nella risposta immunitaria specifica	109
QR3-01 Anticorpi monoclonali	
QR3-02 La famiglia degli interferoni	
QR3-03 Altri tipi di linfociti T helper, CD4 ⁺	
QR3-04 Caratteristiche dei linfociti T regolatori	

Capitolo 4

Immunopatologia - immunoprofilassi

Nicoletta Basilico, Sarah D'Alessandro, Katia Domenica Mangano, Donatella Taramelli

■ Immunopatologia	111
Reazioni di ipersensibilità	111
Tolleranza immunologica e patologie autoimmuni	121
■ Immunoprofilassi	128
I vaccini	128
Reverse vaccinology	133
Adiuvanti e immunomodulanti	133
Il calendario vaccinale	133
QR4-01 Familiarità dell'atopia	
QR4-02 Uso degli anticorpi monoclonali nelle patologie allergiche	
QR4-03 Esempi di reazioni di ipersensibilità di II tipo	
QR4-04 Delezione clonale di linfociti T attivati	

Capitolo 5

Sindromi di immunodeficienza congenita e acquisita

Katia Domenica Mangano, Fabio Celotti

■ Sindromi da carenza dell'immunità innata	135
Alterazioni quantitative e qualitative dei neutrofili	135
Alterazioni dei monociti/macrofagi	136

Sindromi da carenza ereditaria delle proteine del complemento	136
■ Sindromi da carenza dell'immunità specifica	136
Sindromi da carenza dei linfociti B	137
Sindromi da carenza dei linfociti T	138
Sindromi di immunodeficienza secondaria	140

Capitolo 6

Malattie muscoloscheletriche e connettivali

Fabio Celotti

■ Malattie articolari	147
Osteoartrite	147
Artrite reumatoide	150
Spondilite anchilosante	153
Artropatie reattive	154
Artriti infettive	154
Febbre reumatica o reumatismo articolare acuto	154
Gotta	154
■ Malattie connettivali su base immunologica	155
Lupus eritematoso sistemico	155
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	156
Sclerosi sistemica progressiva o sclerodermia	158
Sindrome di Sjögren	159
Miopatie infiammatorie	159
Vasculiti	159
QR6-01 Meccanismi patogenetici dell'artrite reumatoide	
QR6-02 Quadro clinico dell'artrite reumatoide	
QR6-03 Ruolo di HLA-B27 nella patogenesi della spondilite anchilosante	
QR6-04 Ruolo patogenetico degli anticorpi e fattori genetici, ambientali e ormonali coinvolti nel LES	
QR6-05 Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	
QR6-06 Quadro clinico della sclerosi sistemica	
QR6-07 Quadro clinico ed elementi patogenetici di dermatomiosite, polimiosite e miosite da corpi inclusi	

Capitolo 7

Trasformazione neoplastica

Alessandra Colciago, Dario De Biase

■ Classificazione e terminologia	161
■ Proprietà dei tumori	162
Caratteristiche morfo-funzionali delle cellule tumorali: tumori benigni e maligni	162

Invasività e metastatizzazione	165
Angiogenesi	170
■ Cancerogenesi	172
Principi generali	172
Il ciclo cellulare normale	172
Fasi della cancerogenesi	174
■ Geni implicati nella trasformazione tumorale: proto-oncogeni, oncogeni, geni oncosoppressori	176
Meccanismi di attivazione degli oncogeni	177
Inibizione di geni oncosoppressori	181
Altri geni coinvolti nel controllo della progressione neoplastica	185
Influenze epigenetiche sulla trascrizione di geni coinvolti nella cancerogenesi	186
■ Cancerogenesi chimica	186
Asbesto	189
■ Cancerogenesi da corpo estraneo	189
■ Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti e ultraviolette	190
■ Cancerogenesi da microrganismi	190
Virus oncogeni a RNA	191
Virus oncogeni a DNA	192
<i>Helicobacter pylori</i>	194
■ Infiammazione cronica e tumori	194
■ Sistema immunitario e tumori	195
■ Relazione tumore-ospite	196
■ Grado e stadio del tumore	197
■ Tecniche diagnostiche	197
Marcatori tumorali	197
■ Epidemiologia dei tumori	198
■ Prevenzione e screening dei tumori	199
QR7-01 Sottoclassificazione dei tumori su base morfologica	
QR7-02 I telomeri	
QR7-03 Possibile utilizzo delle metalloproteasi in terapia	
QR7-04 Localizzazione delle metastasi	
QR7-05 Morfologia dei vasi neoformati	
QR7-06 Fattori antiangiogenici	
QR7-07 Test di mutagenesi	
QR7-08 Meccanismo d'azione di Tax e HBZ	
QR7-09 Risposta infiammatoria nell'infezione da <i>H. pylori</i>	

Capitolo 8

Malattie genetiche e dello sviluppo

Lavinia Casati, Dario De Biase, Lorenzo Chiariotti, Fabio Celotti

■ Definizioni di genetica classica	202
■ Mutazioni	203
Mutazioni cromosomiche	204
Mutazioni puntiformi	208
Polimorfismi a singolo nucleotide	210
Effetti delle mutazioni	211
■ Malattie genetiche	212
Malattie cromosomiche	212
Malattie mendeliane o monogeniche	216
Malattie con eredità multifattoriale	224
Malattie mitocondriali	225
■ Tecniche diagnostiche in genetica	225
■ Disturbi dello sviluppo	230
Malformazioni	231
Deformazioni	234
Nascita di un feto morto	234
Aborto spontaneo	235
Prematurità e malattie neonatali	235
QR8-01 Classificazione degli alleli	
QR8-02 Non disgiunzione e ritardo in anafase	
QR8-03 Diagnosi prenatale della sindrome di Down	
QR8-04 Analisi del DNA	
QR8-05 Agenti teratogeni chimici	
QR8-06 Ciclo vitale del <i>Toxoplasma gondii</i> , effetti dell'infezione e test sierologici	
QR8-07 Conseguenze e prevenzione dell'infezione da virus <i>Rubella</i>	
QR8-08 Punteggio di Apgar	

Capitolo 9

Basi epigenetiche delle malattie

Lavinia Casati, Dario De Biase, Lorenzo Chiariotti, Fabio Celotti

■ Modificazioni epigenetiche	238
Metilazione del DNA	238
Modificazione degli istoni	240
Small non coding RNA	242
■ Epigenetica e patologie umane	243
Epigenetica e tumori	244
Epigenetica ed invecchiamento	245
Epigenetica ed influenze ambientali	246
Epigenetica, stress e patologie neuropsichiatriche	247
Farmaci epigenetici	248
■ Biomarcatori epigenetici	249

Capitolo 10

Patologia da agenti ambientali*Sonya Vasto, Alessandra Colciago*

■ Lesioni da agenti fisici	252
Lesioni meccaniche	252
Annegamento	253
Lesioni generate dal calore	253
Lesioni generate dal freddo	255
Lesioni generate dall'elettricità	255
Lesioni generate da radiazioni	256
Danni causati da altitudini elevate	257
■ Lesioni da agenti chimici e da farmaci	258
Inquinamento ambientale	258
Esposizione a metalli pesanti	260
Danni causati da farmaci	261
Danni causati da farmaci da abuso e droghe	261
Danni da alcol	263
Danni da fumo	263
QR10-01 Ferite da arma da fuoco	
QR10-02 Legge di Ohm	
QR10-03 Effetti tossici degli inquinanti ambientali	

Capitolo 11

Disturbi della nutrizione*Paolo Magni, Daniela Bonofiglio*

■ Meccanismi omeostatici che regolano appetito e bilancio energetico	266
■ Composizione corporea e valutazione nutrizionale	267
■ Esigenze nutrizionali	270
Linee guida in campo nutrizionale	271
■ Patologie da malnutrizione per difetto e per eccesso	272
Patologie da denutrizione	273
Malattie correlate allo stato vitaminico	275
Disturbi associati a carenza di minerali e oligoelementi	285
Sovrappeso e obesità	288
■ Disturbi del comportamento alimentare	293
Anoressia nervosa	294
Bulimia nervosa	294
Disturbo da binge-eating	294
■ Nutrizione, integrazione alimentare, nutraceutica, farmaci	295
Nutraceutica	295
Interazione tra nutrienti e farmaci	297
QR11-01 Interazioni tra vie nervose e ormonali che regolano il comportamento alimentare	

QR11-02 Altre metodiche di valutazione della composizione corporea	
QR11-03 Valore nutrizionale degli alimenti	
QR11-04 Kwashiorkor e marasma	
QR11-05 Intossicazione da vitamina A	
QR11-06 Vitamina D e suoi recettori	
QR11-07 Altre reazioni biochimiche che coinvolgono l'acido ascorbico	
QR11-08 Segni clinici dello scorbuto	
QR11-09 Patologie da carenza di tiamina	
QR11-10 Epidemiologia dell'obesità	
QR11-11 Approcci terapeutici all'obesità non dietetico-comportamentali	
QR11-12 Altri DCA	

Capitolo 12

Malattie del sistema vascolare, del cuore e del pericardio*Barbara Nador, Fabio Celotti*

■ Malattie arteriose	299
Cenni di anatomia delle arterie	299
Arteriosclerosi e aterosclerosi	300
■ Dislipidemie	308
Trasporto dei lipidi nel sangue	308
Valutazione dei livelli circolanti di lipidi e lipoproteine	312
Eziopatogenesi	312
Cenni di terapia	312
■ Cardiopatía ischemica	313
Angina pectoris	314
Infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST (STEMI)	317
Sindrome di morte cardiaca improvvisa	320
Malattie ischemiche croniche del cuore	321
Ischemia cardiaca non su base aterosclerotica	321
■ Insufficienza cardiaca	321
Tipi di insufficienza cardiaca	324
Segni e sintomi	325
Cenni di terapia	326
■ Cuore polmonare	326
■ Patologia ischemica degli arti inferiori	327
■ Altre patologie ischemiche su base aterosclerotica	328
Arterie cerebrali	328
Arterie intestinali	328
Arterie renali	328
Aneurismi aortici e altre patologie dell'aorta	328
■ Altre malattie arteriose	329
Arteriosclerosi e arteriolosclerosi	329

Vasculiti	330		
Fenomeno di Raynaud	330		
■ Malattie delle vene	331		
Trombosi venosa	331		
Vene varicose	333		
■ Ipertensione arteriosa	334		
Epidemiologia e fattori di rischio	334		
Eziopatogenesi	335		
Ipertensione essenziale	335		
Aspetti clinici	337		
Ipertensione secondaria	339		
Cenni di terapia	340		
■ Alterazioni del ritmo cardiaco	340		
Cenni sulla genesi e conduzione dell'impulso cardiaco	340		
Fisiopatologia delle aritmie	342		
■ Malattie valvolari	344		
■ Cardiopatía reumatica	345		
■ Endocardite	348		
Endocardite infettiva	348		
■ Protesi valvolari cardiache	349		
■ Malattie del miocardio	349		
Cardiomiopatie	349		
Miocarditi	350		
■ Tumori miocardici	350		
■ Malattie cardiache congenite	351		
■ Malattie pericardiche	351		
Pericardite	354		
■ Sintomi, segni ed esami strumentali	354		
Sintomi	354		
Segni	355		
Esami strumentali	355		
QR12-01 Coronarie			
QR12-02 Malattie del sistema linfatico			
QR12-03 Tumori vascolari e condizioni simil-tumoralì			
QR12-04 Endocarditi non batteriche			
QR12-05 Cardiomiopatie dilatativa, ipertrofica e restrittiva			
QR12-06 Miocarditi infettive e non infettive			
QR12-07 Tumori miocardici			
QR12-08 Malattie cardiache congenite			
QR12-09 Descrizione e patogenesi dei sintomi in ambito cardiologico			
QR12-10 Quadro riassuntivo dei segni fisici diagnostici delle malattie cardiovascolari			
QR12-11 Esami strumentali			
		Capitolo 13	
		Malattie polmonari, del mediastino e della pleura	
		<i>Fabio Celotti, Carlo Sequi</i>	
		■ Cenni morfofunzionali	358
		■ Approccio al paziente con patologia respiratoria	362
		Anamnesi nelle malattie respiratorie	362
		Sintomi e segni delle malattie respiratorie	362
		Test diagnostici nelle malattie respiratorie	362
		Alterazioni della funzione respiratoria e test di funzionalità polmonare	362
		Correlazioni cliniche	364
		■ Malattie delle vie respiratorie	366
		Raffreddore	366
		Malattie dei seni paranasali	367
		Malattie dell'orecchio medio	368
		Malattie della faringe	368
		Malattie della laringe	368
		■ Influenza	369
		■ Malattie infettive del polmone	372
		Polmoniti e broncopolmoniti	372
		La sindrome respiratoria acuta da Coronavirus-19	375
		Ascessi polmonari	376
		Infezioni da funghi e parassiti	376
		■ Malattie granulomatoze del polmone	376
		Tubercolosi	376
		Sarcoidosi	380
		■ Sindromi di sofferenza respiratoria	381
		Sindrome di sofferenza respiratoria del neonato	381
		Sindrome di sofferenza respiratoria acuta o dell'adulto	382
		Sindrome da aspirazione polmonare	383
		Atelettasia	383
		■ Malattie vascolari	384
		Emboli e infarti polmonari	384
		Ipertensione polmonare	384
		Cuore polmonare	384
		■ Malattie interstiziali (restrittive) del polmone	384
		Pneumoconiosi o malattie da polveri	386
		Polmoniti da ipersensibilità	387
		Collagenopatie e fibrosi polmonare	388
		■ Malattie ostruttive del polmone	388
		Bronchite cronica ed enfisema	388
		Asma bronchiale	391
		Bronchiectasie	394
		Fibrosi cistica	394

■ Tumori del polmone	395
■ Lesioni polmonari rotondeggianti e malattie mediastiniche	395
■ Lesioni polmonari rotondeggianti e malattie mediastiniche	395
■ Malattie e versamenti pleurici	396
■ Pneumotorace	396
QR13-01 Principali sintomi e segni fisici associati alle malattie respiratorie	
QR13-02 Meccanismo dell'atto respiratorio	
QR13-03 Scambio gassoso e test diagnostici	
QR13-04 Stadi classici di una polmonite lobare non trattata	
QR13-05 Sindrome da aspirazione polmonare e atelettasia	
QR13-06 Fisiopatologia e clinica dell'embolia polmonare	
QR13-07 Altre malattie polmonari e farmaci che possono produrre fibrosi	
QR13-08 Bronchiectasie e discinesie biliari primarie	
QR13-09 Tipi di tumori polmonari e loro prognosi	
QR13-10 Lesioni polmonari tondeggianti e malattie mediastiniche	

Capitolo 14

Malattie del tratto gastrointestinale e del peritoneo

Fabio Celotti, Marco Zambellini Artini (per le patologie del cavo orale)

■ Cenni morfofunzionali	397
Segni e sintomi	400
Analisi strumentali e di laboratorio	400
■ Malattie del cavo orale	400
Carie dentale	401
Parodontopatie	402
Ascessi dentali	402
■ Malattie dell'esofago	402
Esofagiti	403
Malattie associate a disfunzione motoria	404
Tumori	405
Altre malattie esofagee	405
■ Malattie dello stomaco	406
Ulcera peptica	408
Altri tipi di ulcere	414
Gastriti	415
Tumori dello stomaco	416
Malformazioni gastriche	417
■ Malattie dell'intestino tenue e crasso	417
Aspetti generali	417

Segni e sintomi	419
Enteriti infettive	420
Sindromi da malassorbimento	424
Patologie infiammatorie croniche dell'intestino	427
Malformazioni congenite e acquisite	430
Patologie vascolari dell'intestino	431
Occlusione intestinale	431
Patologie della motilità intestinale	432
Sindrome del colon irritabile	432
Tumori intestinali	432
■ Malattie dell'appendice	435
■ Malattie dell'ano	436
■ Malattie del peritoneo	437
Peritonite acuta	437

QR14-01 Strumenti diagnostici maggiormente utilizzati	
QR14-02 Regolazione degli sfinteri superiore e inferiore	
QR14-03 Altri tipi di esofagite	
QR14-04 Altre patologie esofagee	
QR14-05 Fasi della secrezione acida	
QR14-06 Gastropatie ipertrofiche	
QR14-07 Adenocarcinomi gastrici	
QR14-08 Tumori gastrici benigni	
QR14-09 Malformazioni congenite	
QR14-10 Segni e sintomi delle malattie gastrointestinali	
QR14-11 Test per la diagnosi di malassorbimento	
QR14-12 Malformazioni congenite e acquisite	
QR14-13 Ischemia intestinale e angiodisplasia	
QR14-14 Cause di occlusione intestinale	
QR14-15 Patologie della motilità intestinale	
QR14-16 Tumori dell'intestino tenue	
QR14-17 Polipi	
QR14-18 Cancro coloretale	
QR14-19 Altre patologie del peritoneo e del retroperitoneo	

Capitolo 15

Malattie del fegato, della cistifellea e del pancreas

Massimiliano Ruscica, Fabio Celotti

■ Cenni morfofunzionali	439
■ Segni e sintomi della patologia epatica	439
Metabolismo della bilirubina e ittero	439
Classificazione fisiopatologica degli itteri	442
■ Principali tecniche diagnostiche in patologia epatica	446

■ Patologia infettiva delle vie urinarie	506
Epidemiologia e fattori di rischio	507
Eziopatogenesi	507
■ Patologia prostatica	509
QR16-01 Caratteristiche strutturali e funzionali del rene	
QR16-02 Fattori che possono alterare i valori dell'azotemia	
QR16-03 Altri test di funzionalità renale	
QR16-04 Tipi di cilindri urinari	
QR16-05 Cause di proteinuria	
QR16-06 Malattie renali congenite	
QR16-07 Risposte subendoteliale e subepiteliale e formazione degli anticorpi	
QR16-08 Altre nefropatie a prevalenza nefritica	
QR16-09 Altre nefropatie a prevalenza nefrosica	
QR16-10 Autoregolazione delle arteriole afferenti ed effetti farmacologici	
QR16-11 Eventi patologici nella AKI	
QR16-12 Eventi patologici dell'uremia	
QR16-13 Tumori renali	

Capitolo 17

Alterazioni idroelettrolitiche e dell'equilibrio acido-base

Katia Domenica Mangano, Fabio Celotti

■ Accumulo di una eccessiva quantità di fluidi (edema)	512
Fisiopatologia dell'edema	513
■ Alterazioni di volume	514
Compartimenti del fluido corporeo	514
Regolazione di volume	514
Ipovolemia	515
Ipervolemia	515
Iponatriemia	517
Ipernatremia	517
■ Alterazione dello stato acido-base	518
Equilibrio acido-base	518
Sistemi tampone	518
Regolazione respiratoria dell'equilibrio acido-base	518
Acidosi e alcalosi	521
Diagnosi di laboratorio delle alterazioni dell'equilibrio acido-base semplici o miste	524
■ Alterazioni a carico del potassio	525
Ipokalemia	525
Iperkalemia	526
QR17-01 Calcolo della osmolalità plasmatica (Posm) e dell'osmolalità effettiva (Eosm)	

QR17-02 Sistemi di controregolazione neuromonali	
QR17-03 Meccanismi di funzionalità del rene	
QR17-04 Regolazione osmotica vs regolazione di volume	
QR17-05 Risposta dei chemocettori centrali e periferici	

Capitolo 18

Malattie del sistema endocrino

Felice Strollo, Fabio Celotti

■ Malattie ipotalamo-ipofisarie	529
Aspetti generali	529
Ipofunzione del sistema ipotalamo-ipofisario	531
Iperfunzione del sistema ipotalamo-ipofisario	532
Le malattie dell'ipofisi posteriore o neuroipofisi	534
■ Malattie della tiroide	535
Aspetti generali	535
Esami di laboratorio	538
Tireotossicosi e ipertiroidismo	538
Tiroiditi	541
Ipotiroidismo	542
Gozzo	542
Resistenza agli ormoni tiroidei	544
Neoplasie tiroidee	544
Malattie congenite della tiroide	545
Amiodarone e funzionalità della tiroide	545
■ Malattie delle ghiandole surrenali	546
Aspetti generali	546
Esami di laboratorio	549
Disfunzioni della corticale del surrene	550
Disfunzioni della midollare del surrene	553
■ Malattie del sistema riproduttivo	553
Aspetti generali	553
Malattie perinatali e neonatali (malattie della differenziazione sessuale)	554
Malattie puberali	560
Malattie dell'adulto	561
Malattie della senescenza	563
Tumori del sistema riproduttivo	564
■ Malattie del metabolismo minerale	566
Aspetti generali	566
■ Malattie associate ad alterazioni dei livelli di calcio e fosforo	573
Ipercalcemia	573
Ipocalcemia	574
Alterazioni dei livelli di fosfato	575
Alterazioni metaboliche che coinvolgono l'osso	575

■ Malattie del metabolismo glucidico	578
Aspetti generali	578
Diabete mellito	581
Sindromi ipoglicemiche	592
■ Neoplasia endocrina multipla (MEN) di tipo 1 e di tipo 2	592
QR18-01 Sintomi di ipopituitarismo	
QR18-02 Effetti degli ormoni tiroidei	
QR18-03 Esami specialisti in patologia tiroidea	
QR18-04 Rare cause di ipotiroidismo	
QR18-05 Resistenza agli ormoni tiroidei	
QR18-06 Sistema renina-angiotensina-aldosterone	
QR18-07 DHEA e DHEAS	
QR18-08 Regolazione endocrina del sistema riproduttivo	
QR18-09 Regolazione della fosfatemia	
QR18-10 Cause di ipercalcemia	
QR18-11 Ipocalcemia	
QR18-12 Varianti del MODY	
QR18-13 Danni prodotti dagli AGE	

Capitolo 19

Malattie metaboliche e da accumulo

593

Sonya Vasto, Fabio Celotti

■ Alterazioni del metabolismo purinico e pirimidinico	593
Iperuricemia, gotta e nefropatia da urati	593
■ Malattie da accumulo di ferro	596
■ Malattia di Wilson	597
■ Porfirie	598
■ Deficit di α_1-antitripsina	599
■ Amiloidosi e patologie da accumulo di proteine	600
■ Malattie metaboliche di origine genetica	600
Glicogenosi, malattie del metabolismo dei carboidrati e malattie da accumulo lisosomale	600
Malattie da alterato metabolismo e trasporto aminoacidico	600
Malattie da alterato trasporto di membrana	600
QR19-01 Effetti patologici dell'emocromatosi	
QR19-02 Effetti patologici dell'accumulo di rame	
QR19-03 Principali caratteristiche delle diverse forme di porfira	

Capitolo 20

Malattie del sistema nervoso centrale, periferico e della muscolatura scheletrica

Alessandra Colciago, Fabio Celotti

■ Malattie neurodegenerative	604
Malattie che coinvolgono la corteccia cerebrale	606
Malattie del sistema extrapiramidale	617
Malattie dei motoneuroni	622
Malattie da triplete	626
■ Malattie demielinizzanti	630
Sindromi demielinizzanti centrali	631
Neuropatie periferiche	633
■ Malattie della trasmissione neuromuscolare	636
Miastenia gravis	636
■ Malattie muscolari	638
Miopatie ereditarie	638
Miopatie congenite e acquisite	640
Miotonie e paralisi periodiche	640
■ Epilessia	640
Epidemiologia e fattori di rischio	640
Classificazione	640
Eziopatogenesi	641
Aspetti clinici	642
Epilessia ed elettroencefalogramma	645
Cenni di terapia	646
■ Malattie cerebrovascolari	646
Ischemia cerebrale focale (TIA e ictus)	646
Ischemia cerebrale diffusa	648
Demenza cerebrovascolare	648
■ Tumori cerebrali	648
■ Infezioni del SNC	649
Meningiti batteriche	649
Tromboflebite settica dei seni venosi	650
Infezioni virali	650
Altri agenti infettivi	650
■ Cefalee e disordini ad esse correlati	650
Cefalee primarie	651
QR20-01 Caratteristiche della demenza fronto-temporale	
QR20-02 Altre forme di MP	
QR20-03 Atassie	
QR20-04 Patogenesi e anatomia patologica della SM	
QR20-05 Aspetti clinici e opzioni terapeutiche della SM	
QR20-06 Leucodistrofie	

QR20-07	Altre forme miasteniche	
QR20-08	Miopatie congenite e acquisite	
QR20-09	Altre distrofie	
QR20-10	Processi patologici alla base dell'ictus	
QR20-11	Caratteristiche e sintomi dei tumori cerebrali	
QR20-12	Fattori predisponenti e meccanismi patogenetici delle meningiti batteriche	
QR20-13	Diagnosi e prognosi delle meningiti batteriche	
QR20-14	Patologie infettive sottodurali ed extradurali e ascessi cerebrali	
QR20-15	Infezioni virali del SNC	
QR20-16	Emicrania emiplegica familiare e MELAS	

Capitolo 21

Malattie del sangue, dei linfonodi, della coagulazione e immunoematologia

Alessandro Rimessi, Fabio Celotti

■ Cenni morfofunzionali	655
Emopoiesi	655
Eritropoiesi, emocateresi ed eritrociti	656
Granulociti e granulopoiesi	659
Monopoiesi	659
Linfopoiesi	659
Trombopoiesi	659
■ Principali tecniche diagnostiche dell'apparato in esame	660
Esame emocromocitometrico	660
Conteggio dei reticolociti	662
Conteggio dei leucociti e formula leucocitaria	662
Conteggio delle piastrine	663
Esame dello striscio periferico	663
Esame del midollo osseo	664
Esami citologici e citogenetica	664
■ Anemie	665
Classificazione delle anemie	665
Storia clinica nella valutazione di un paziente anemico	666
Sintomi e segni di anemia	666
Anemie microcitiche e ipocromiche	666
Anemie macrocitiche	671
Anemie emolitiche	675
Emoglobinopatie	681
Anemie aplastiche	688
■ Sindromi mielodisplastiche	689
■ Sindromi mieloproliferative	689
Policitemia vera	690

Trombocitosi essenziale	692
Mielofibrosi idiopatica	692
■ Leucemie acute e croniche	692
Leucemie acute	694
Leucemie croniche	695
■ Linfoadenopatie e linfomi	697
Generalità sulla patologia dei linfonodi	697
Linfoadenopatie	697
Splenomegalia	698
Linfomi	698
■ Malattie delle plasmacellule	702
Classificazione delle gammopatie monoclonali	702
Mieloma multiplo	704
■ Disturbi dell'emostasi	704
Fisiologia del processo emostatico	705
Meccanismi di attivazione piastrinica	706
Meccanismi coagulativi	706
Meccanismi anticoagulativi e fibrinolitici	706
Il meccanismo emostatico	708
Anamnesi e riscontri clinici nelle malattie emostatiche	709
■ Malattie vascolari	709
■ Malattie piastriniche	709
Trombocitopenia	710
Trombocitosi	710
Malattie piastriniche con alterazioni qualitative	710
■ Malattie della coagulazione	710
Malattie emorragiche su base ereditaria	711
Malattie emorragiche acquisite	713
■ Malattie trombotiche	715
Resistenza alla proteina C attivata (fattore di Leiden)	717
■ Malattie associate ad embolia	717
Emboli adiposi	717
Emboli di liquido amniotico	717
Emboli gassosi	718
Malattia da decompressione	718
■ Immunoematologia e patologia trasfusionale	718
Sistema dei gruppi sanguigni AB0	719
Sistema antigenico Rh	720
Trasfusioni di sangue	721
Terapia con componenti del sangue	721
Reazioni trasfusionali	723
Malattia emolitica del neonato	723
QR21-01 Neutrofilia e neutropenia	
QR21-02 Saturazione dell'emoglobina	
QR21-03 Altri esami di laboratorio e progressivo sviluppo di anemia sideropenica	

QR21-04	Anemie sideroblastiche	
QR21-05	Anemia perniciosa	
QR21-06	Metabolismo del complesso emoglobina-aptoglobina	
QR21-07	Talassemie con varianti strutturali	
QR21-08	Mutazioni di JAK2	
QR21-09	Altre mutazioni presenti nei linfomi	
QR21-10	Principali linfomi a cellule B	
QR21-11	Linfomi a cellule T	
QR21-12	Altre gammopatie monoclonali	
QR21-13	Meccanismi di attivazione piastrinica	
QR21-14	Meccanismi coagulativi	
QR21-15	Meccanismi anticoagulativi e fibrinolitici	
QR21-16	Test di screening per la valutazione dell'emolisi e della fibrinolisi	
QR21-17	Principali forme di trombocitopenia	
QR21-18	Malattie piastriniche ereditarie	
QR21-19	Altre sindromi di ipercoagulabilità primaria	
QR21-20	Altri sistemi antigenici dei GR	

Capitolo 22

Malattie dell'occhio e dell'orecchio

Fabio Celotti

■ Malattie dell'occhio	725
Cenni morfofunzionali	725
Esame della funzione visiva	727
Difetti di rifrazione	728
Malattie della palpebra e delle vie lacrimali	729
Malattie della congiuntiva e della cornea	730
Malattie dell'uvea	731
Malattie del cristallino	731
Malattie della retina	731
Malattie del nervo ottico	734
Malattia del chiasma e dei tratti ottici	734
Malattie delle vie ottiche e della corteccia occipitale	734
Malattie che alterano i movimenti oculari	735
■ Malattie dell'orecchio	735
Cenni morfofunzionali	735
Esame della funzione uditiva e vestibolare	737
Alterazioni della sensibilità uditiva	738
Malattie dell'orecchio esterno e medio	738
Malattie dell'orecchio interno	739
Sordità di tipo sensoriale	740
Cause centrali di sordità e di vertigine	740
QR22-01	Fattori eziologici della miopia
QR22-02	Vari tipi di glaucoma
QR22-03	Neuriti ottiche
QR22-04	Disturbi dei movimenti oculari e nistagmo

QR22-05	Esame audiometrico e della funzionalità vestibolare
QR22-06	Otite media
QR22-07	Geni coinvolti nella sordità sensoriale
QR22-08	Vie centrali acustiche e vestibolari

Capitolo 23

Malattie della cute

Stefano Veraldi, Fabio Celotti

■ Considerazioni anatomiche	742
■ Dermatiti	745
Dermatite atopica	745
Dermatite allergica da contatto	746
Dermatite irritante da contatto	747
Eczema nummulare	747
Dermatite da stasi	747
■ Malattie micotiche	747
Dermatofitosi	747
Candidiasi	748
Pityriasis versicolor	748
■ Malattie maculo-papulose	748
Malattie virali	748
Malattie batteriche	750
Sindrome di Kawasaki	750
Eruzioni da farmaci	750
■ Malattie desquamative	750
Dermatite seborroica	750
Psoriasi	750
Pityriasi rosea	751
Cheratosi solare	751
■ Malattie papulose	751
Lichen planus	751
■ Malattie vescicolo-bollose	752
Malattie infettive	752
Malattie non infettive	753
■ Malattie pustolose	755
Infezioni da <i>Staphylococcus aureus</i>	755
Acne volgare	755
Rosacea	755
■ Orticaria e angioedema	756
■ Celluliti	756
■ Atrofia	756
■ Malattie nodulari	756
Eritema nodoso	756
Cisti e lipomi	757
Tumori epiteliali	757
Tumori melanocitari	758
■ Efelidi, lentiggini, nevi e altre lesioni pigmentate di natura benigna	760

■ Malattie ipocromiche	761
■ Pediculosi	762
Epidemiologia	762
Terapia e prevenzione	762
QR23-01 Pediculosi: fisiologia, clinica, complicanze, diagnosi e diagnosi differenziale	

QR24 – Capitolo 24 **Psicopatologia dell'età adulta**

Luca Celotti

■ Disturbi d'ansia	
Disturbo di panico	
Fobie	
Disturbo d'ansia generalizzato	
Disturbo ossessivo-compulsivo	
Disturbo post-traumatico da stress	
Cenni al trattamento dei disturbi d'ansia	
■ Disturbi dell'umore	
Disturbo depressivo maggiore	
Disturbo bipolare	
Cenni al trattamento dei disturbi dell'umore	
■ Disturbi dissociativi	
Amnesia dissociativa	
Fuga dissociativa	
Disturbo dissociativo d'identità	
Disturbo di depersonalizzazione	
Cenni al trattamento dei disturbi dissociativi	

■ Schizofrenia ed altri disturbi psicotici	
Schizofrenia	
Disturbo delirante	
Disturbo psicotico breve	
Cenni al trattamento della schizofrenia e dei disturbi psicotici	
■ Disturbi della condotta alimentare	
Anoressia nervosa	
Bulimia nervosa	
Cenni al trattamento dei disturbi della condotta alimentare	
Il disturbo da alimentazione incontrollata (bed - binge eating disorder)	
■ Disturbi somatoformi	
Disturbo di somatizzazione	
Disturbo di conversione	
Ipocondria	
Disturbo di dismorfismo corporeo	
Cenni al trattamento dei disturbi somatoformi	
■ Disturbi del sonno	
Insonnia primaria	
Cenni al trattamento dell'insonnia primaria	
■ Disturbi di personalità	
■ DSM IV-TR vs DSM 5-TR	

Appendice - Brevi linee guida 765

Paola Gazzaniga

Indice analitico I-1

21

C A P I T O L O

Malattie del sangue, dei linfonodi, della coagulazione e immunoematologia

Introduzione

Il sangue è un tessuto composto per il 45% da cellule (eritrociti e leucociti) e frammenti di cellule (piastrine) sospesi in un mezzo fluido, il plasma, che rappresenta circa il 55% del volume ematico. Oltre alla parte corpuscolata sono presenti nel plasma diverse proteine (albumina, globuline, fattori della coagulazione ecc.) che svolgono importanti funzioni nell'organismo.

Le malattie del sistema emopoietico trattate in questo capitolo riguardano soprattutto gli elementi corpuscolati del sangue; tra queste l'anemia è l'alterazione di più frequente riscontro, definita come una riduzione della concentrazione di emoglobina circolante, che può essere causata da alterazioni della produzione, maturazione o distruzione degli eritrociti o da perdite emorragiche. Più raro è l'aumento degli elementi della serie rossa (policitemie), spesso dovuto a espansione clonale dei precursori eritroidi (policitemia vera), ma anche a cause secondarie legate a iperproduzione di eritropoietina (ipossia, tumori ectopici secernenti eritropoietina, ecc.). Le malattie che coinvolgono i leucociti (linfociti e granulociti) sono anch'esse molto frequenti e sono spesso di origine neoplastica. Nell'ambito di questo capitolo vengono anche brevemente trattate le patologie che alterano i meccanismi della coagulazione, riducendoli (malattie emorragiche) o potenziandoli (malattie trombotiche).

Alcune indicazioni per il farmacista sono riportate nell'Appendice *Brevi linee guida*.

■ Cenni morfofunzionali

Emopoiesi

L'**emopoiesi** o **ematopoiesi** è il processo di produzione delle cellule del sangue messo in atto nel sacco vitellino fetale e nei tessuti mesenchimali nelle prime 3-4 settimane di gestazione; fino al sesto mese di vita da fegato e dalla milza (emopoiesi extramidollare, al di fuori del midollo) per poi successivamente avvenire unicamente nel midollo osseo (**Fi-**

gura 21-1). Nel bambino, nei primi anni di vita, il midollo emopoietico o midollo rosso è diffuso sia nelle ossa lunghe che in quelle piatte, ma verso il 4° anno di vita si verifica una progressiva involuzione del midollo rosso con sostituzione delle cellule emopoietiche con cellule adipose (midollo giallo), a partire dalle diafisi delle ossa lunghe. Dal 18°-20° anno il midollo rosso (~ 25% dello spazio midollare) è limitato alle ossa piatte (vertebre, coste, sterno, ali iliache del bacino) ed epifisi delle ossa lunghe.

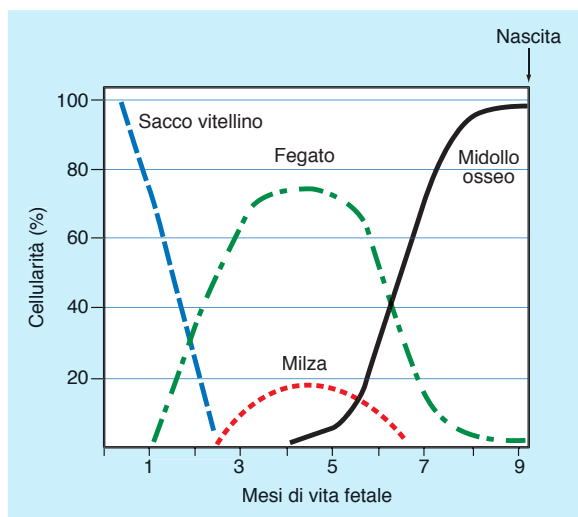


FIGURA 21-1 Partecipazione dei vari organi all'emoipoiesi nel feto.

Quando la richiesta emopoietica eccede le capacità midollari di produrre eritrociti o quando lo stroma midollare viene rimpiazzato da tessuto connettivo (mielofibrosi), l'emoipoiesi ricomincia in localizzazioni extramidollari utilizzate in precedenza, provocando un aumento del volume di tali organi, definito epatosplenomegalia. Se l'iperattività del midollo osseo in termini di produzione eritrocitaria persiste, come nel caso dell'anemia falciforme, la cavità midollare si espande provocando deformazione ossee, come l'allargamento dell'arco zigomatico e della fronte (bozze frontali) caratteristici dell'aspetto radiografico del "cranio a spazzola".

Allo stato di equilibrio, l'emoipoiesi è un processo altamente regolato che produce 400 miliardi o più di cellule ematiche al giorno. Il processo parte da un pool di cellule staminali pluripotenti, presenti a livello midollare, capaci di rigenerazione (auto-perpetuantesi) che, in funzione di specifici stimoli presenti nel microambiente, vanno incontro ad una progressiva differenziazione in elementi che perdono progressivamente la capacità mitotica a favore di una sempre più spiccata differenziazione. Molto schematicamente (**Figura 21-2**), il processo può essere ulteriormente suddiviso in formazione di cellule staminali linfoidi (che in seguito daranno origine a linfociti T e B) e di cellule staminali mieloidi che andranno incontro ad ulteriore differenziazione in cellule staminali *committed*, destinate cioè a produrre eritrociti, leucociti o piastrine.

I fattori che a livello del microambiente midollare dirigono la moltiplicazione e la differenziazione delle cellule staminali sono molteplici: ormoni (ad es. eritropoietina, che stimola la produzione di eri-

trociti), diversi fattori di crescita emopoietici tra cui le glicoproteine Colony Stimulating Factor o CSF che agiscono direttamente sui progenitori ematopoietici per via recettoriale (ad. es. il Colony Stimulating Factor dei granulociti/macrofagi o GM-CSF, il Colony Stimulating Factor dei granulociti o G-CSF). Un insieme di interleuchine modula in senso negativo o positivo la produzione e l'attività dei CSF e di altri mediatori, quali le citochine. Alcuni di questi fattori sono indicati nella **Figura 21-2** a titolo esemplificativo. Grazie alla tecnologia del DNA ricombinante è stato possibile identificare e clonare diversi CSF, alcuni dei quali, eritropoietina (epoietina alfa), GM-CSF (sargramostim) e G-CSF (filgrastim), sono entrati nell'uso clinico. I CSF sono glicoproteine che hanno molte caratteristiche in comune: la loro azione è diretta sui progenitori ematopoietici, sono attivi a concentrazioni bassissime e si legano ad un piccolo numero di recettori specifici presenti sulla membrana delle cellule bersaglio, molti agiscono in sinergismo con altri e ognuno può indurre il rilascio di diversi fattori da parte delle cellule midollari stromali e dei progenitori ematopoietici. Le interleuchine probabilmente non hanno azione diretta sui progenitori ematopoietici, ma agiscono modulando in senso negativo o positivo la produzione e l'attività dei CSF e di altre citochine.

Eritropoiesi, emocateresi ed eritrociti

Il termine **eritropoiesi** significa produzione di globuli rossi e, nel soggetto adulto sano, si verifica in isolotti al di fuori dei sinusoidi del midollo osseo; è un processo quantitativamente molto importante per l'organismo dato che ogni giorno deve venire sostituita una quantità di eritrociti pari a circa l'1% della massa circolante. Alcune anemie (ad es. l'anemia aplastica), tutte le malattie mieloproliferative (ad es. la policitemia vera) e le leucemie sono causate da alterazioni della produzione delle cellule eritropoietiche.

Gli **eritrociti** maturi sono cellule anucleate a forma di disco biconcavo con un'area depressa centrale, hanno un diametro medio di circa 8 μm e uno spessore medio di 2 μm ; il diametro è paragonabile a quello dei capillari terminali dove avvengono gli scambi gassosi che necessitano di uno stretto contatto tra la membrana eritrocitaria e quella della cellula endoteliale. Sono cellule estremamente deformabili, il che permette loro di attraversare la microcircolazione senza danni, e la loro vita media è limitata a 120 ± 20 giorni. Gli eritrociti, quando sono pronti a entrare nella circolazione periferica, devono penetrare nei sinusoidi del midollo osseo tramite piccole fenestrature presenti nella membrana basale tra le cellule endoteliali. Le cellule troppo grandi (macroci-

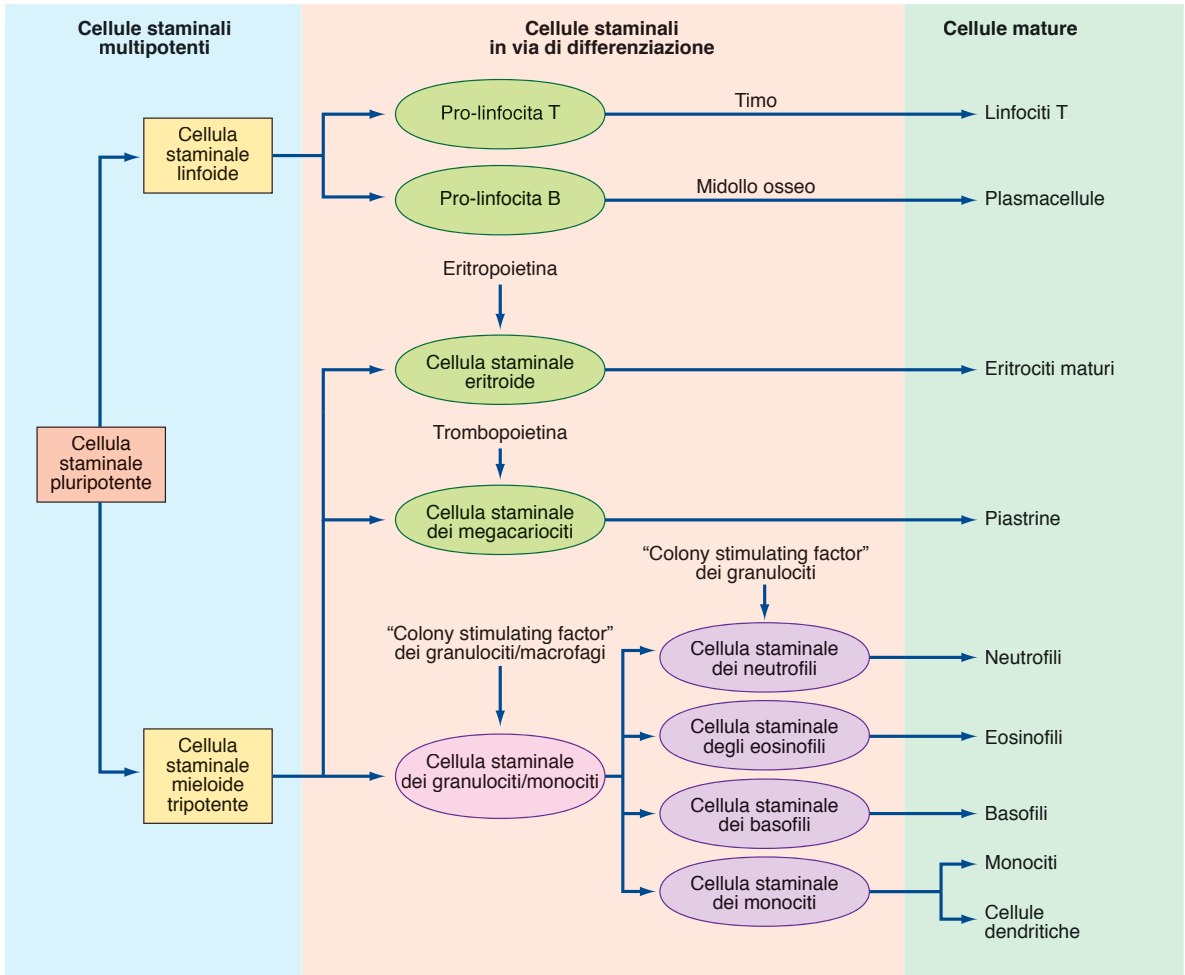


FIGURA 21-2 Rappresentazione schematica dei processi differenziativi che si verificano nell'ematopoiesi.

sono incapaci di attraversare queste strette fessure e vengono fagocitate e distrutte dai macrofagi (emolisi extravascolare) prima di entrare nella circolazione periferica. Una marcata distruzione intramidollare di globuli rossi viene definita **eritropoiesi inefficace** ed è un'anomalia caratteristica delle anemie megaloblastiche (a cellule grandi), ad esempio da carenza di vitamina B₁₂ o acido folico (vitamina B₉), ma anche di anemie di origine genetica, quale la falcemia.

Sul piano metabolico i globuli rossi sono privi di mitocondri e, quindi, sebbene siano responsabili del trasporto dell'O₂, non utilizzano la fosforilazione ossidativa, la β -ossidazione di acidi grassi o il ciclo dell'acido citrico, tutte reazioni che sono importanti nella generazione dell'ATP. Tuttavia, non sono metabolicamente inerti e producono energia tramite il ciclo glicolitico anaerobio (via di Embden-Meyerhof) che metabolizza il glucosio producendo 2 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio. L'energia prodotta serve soprattutto per mantenere in funzione la pompa cationica di membrana. Un 10% del glucosio

viene utilizzato nello shunt dei pentosi monofosfati che parte direttamente dal glucosio 6-fosfato (la glucosio 6-fosfato deidrogenasi è l'enzima chiave) nella via glicolitica. Questo shunt permette all'eritrocita di produrre glutatione ridotto (GSH), uno dei principali sistemi antiossidanti deputato a neutralizzare i radicali liberi dell'ossigeno che si formano nelle reazioni di ossidazione (vedi Capitolo 1). La carenza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PD) produce quindi una riduzione di GSH e determina la possibilità che si possa denaturare l'emoglobina (si formano i corpi di Heinz) e danneggiare la membrana del globulo rosso. Gli eritrociti maturi possono sintetizzare il 2,3-difosfoglicerato (che sposta verso destra la curva di dissociazione dell'ossigeno) tramite lo shunt di Rapoport-Luebering, una via secondaria presente al di fuori della via glicolitica. Un'altra via metabolica sussidiaria che consuma un po' di energia, ma che è essenziale per il mantenimento della funzionalità eritrocitaria, è il sistema che riduce la metaemoglobina (vedi oltre).

Gli eritrociti maturi non possiedono antigeni di classe I (i marker di identità riconosciuti dai linfociti T citotossici CD8⁺) o antigeni di classe II (i marker di identità per i linfociti T helper CD4⁺) sulla loro superficie. Tuttavia, possiedono antigeni AB0 e Rh e altri sistemi antigenici di minore importanza clinica.

L'**eritropoietina** (EP), l'ormone glicoproteico di circa 30.000 dalton che stimola l'eritropoiesi, viene sintetizzata e secreta principalmente dalle cellule interstiziali peritubulari specializzate nel rene, mentre solo una piccola quantità è prodotta dagli epatociti. L'EP ha un'emivita in circolo di 6-9 ore e agisce legandosi ai recettori delle cellule progenitrici mieloidi committed della serie rossa (Burst Forming Units-Erythroid o BFU-E) che maturano in Colony Forming Units-Erythroid, CFU-E, quindi in proeritroblasti e infine in normoblasti, reticolociti ed eritrociti maturi. La stimolazione con EP determina nel giro di 1-2 settimane un aumento della produzione degli eritrociti di 4-5 volte, ma solo a condizione di un'adeguata disponibilità di nutrienti e in particolare di ferro.

La concentrazione di emoglobina (Hb) nei normoblasti in via di sviluppo determina il numero di divisioni mitotiche, se il meccanismo mitotico non è alterato. Quindi, una ridotta concentrazione di Hb causa un maggior numero di divisioni e la formazione di eritrociti microcitici (emazie con un volume ridotto). Con questo meccanismo si sviluppa la microcitosi nelle talassemie e nell'anemie da carenza di ferro. L'alterazione della sintesi di DNA e quindi il rallentamento della divisione cellulare costituisce, invece, la base fisiopatologica della formazione di macrociti (emazie con un volume aumentato) presenti nelle anemie da carenza di vitamina B₁₂ e acido folico.

Il principale stimolo che accelera il processo eritropoietico è l'ipossia tissutale, che determina un'aumentata attività trascrizionale del gene dell'EP. La tensione dell'ossigeno è inversamente correlata alla produzione di EP modulando la sintesi del fattore di trascrizione HIF (Hypoxia Inducible Factor) sintetizzato principalmente dalle stesse cellule peritubulari che producono l'EP e in grado di legarsi a sequenze regolatorie del gene dell'EP.

Lo stimolo ipossico può essere generato da: una riduzione del numero di globuli rossi circolanti (anemia); una bassa pressione parziale arteriosa di O₂ (PaO₂) (ipossiemia); una curva di dissociazione dell'ossigeno spostata a sinistra (un'elevata affinità per l'ossigeno determina un minor rilascio di ossigeno ai tessuti e ipossia tissutale); ridotto apporto ematico al rene (stenosi dell'arteria renale). Fonti ectopiche di EP possono derivare da tumori (carcinomi e cisti renali, leiomiomi uterini, epatomi, ecc.). L'EP è coadiuvata da altri ormoni – tra cui il testosterone e il cortisolo – nella stimolazione dell'eritropoiesi.

Gli eritrociti maturi sono rimossi principalmente dai macrofagi nella polpa rossa splenica tramite

emolisi extravascolare (90%) o in minor misura tramite emolisi intravascolare (10%). La **polpa rossa della milza** è sede di macrofagi le cui funzioni sono le seguenti: 1) valutazione delle membrane degli eritrociti, di globuli bianchi e piastrine per le IgG e la frazione C3 del complemento, di cui possiedono i recettori; 2) fagocitosi (emolisi extravascolare) degli eritrociti vecchi e/o con anomalie della membrana cellulare e della forma (ad es. sferociti, cellule falcemiche). È proprio la ridotta deformabilità della membrana delle emazie senescenti e, quindi, la ridotta capacità di attraversare le fenestrature spleniche (**Figura 21-3**) il meccanismo alla base dell'eliminazione degli eritrociti vecchi e con anomalie di membrana in circolo (**emocateresi**). Queste fessure, con diametro medio lievemente inferiore a quello dell'eritrocita, costituiscono il mezzo per verificare la capacità del globulo rosso di modificare la sua forma. Le emazie che non sono capaci di deformarsi e quindi non superano la prova imposta dal filtro splenico, vengono fagocitate per intero dai macrofagi o trasformate in sferociti per danneggiamento della membrana. Gli sferociti vengono fagocitati in un secondo tempo da altri fagociti, ma nel frattempo sono caratteristicamente presenti nello striscio di sangue periferico dei pazienti con anemia emolitica.

Nell'ambito del processo emolitico avviene il catabolismo dell'emoglobina e formazione di bilirubina non coniugata (indiretta, vedi Capitolo 15, **Figura 15-4**). Un aumento patologico della distruzione extravascolare degli eritrociti (ad es. sferocitosi congenita, malattia emolitica del neonato) può essere associato ad ittero (con iperbilirubinemia non coniugata) e anemia.

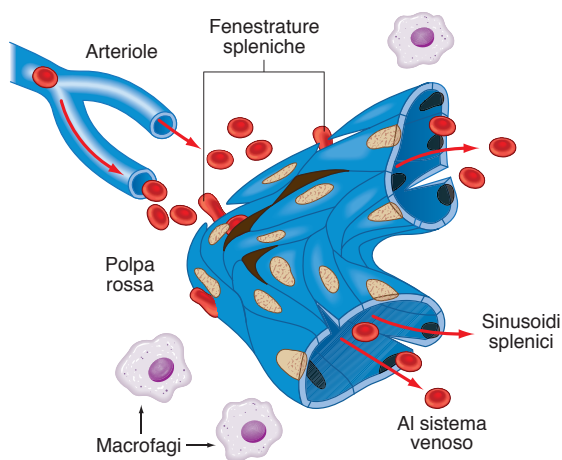


FIGURA 21-3 Emocateresi splenica. Il sangue che entra nelle arteriole dei cordoni splenici (arteriole penicillari) per rientrare in circolazione deve passare per le strette fenestrature dei sinusoidi splenici. La permanenza nella polpa rossa permette ai macrofagi splenici di fagocitare gli eritrociti.

Granulociti e granulopoiesi

I **granulociti** e i **monociti** evolvono da una cellula pluripotente sotto l'influenza di specifici CSF e citochine. Normalmente sono necessari 15 giorni perché un mieloblasto si differenzi in un neutrofilo segmentato nel midollo osseo. I mieloblasti, i promielociti e i mielociti possono dividersi e rappresentano il pool mitotico dei granulociti. I promielociti sono le prime cellule che contengono granuli azzurrofilo o primari (non specifici), in cui sono presenti la mieloperoxidasi (MPO), l'elastasi, l'idrolasi e altre proteasi e le proteine battericide, ad esempio le defensine. I mielociti sono le ultime cellule in grado di dividersi nella serie dei neutrofili e sono le prime cellule che contengono granuli specifici in funzione del tipo di granulocita (neutrofili, eosinofili e basofili).

I granuli specifici o secondari dei neutrofili contengono i componenti di membrana della NADPH-ossidasi, necessari per la produzione del perossido d'idrogeno, la lattoferrina, le proteine di legame per la vitamina B₁₂, l'istaminasi, la fosfatasi alcalina e molti altri componenti. I granuli secondari vengono facilmente rilasciati dai neutrofili e hanno un ruolo importante nella modulazione dei fenomeni infiammatori. I metamielociti, i neutrofili a banda (band) e i neutrofili segmentati (segmented), sono incapaci di dividersi, da qui viene la definizione di pool post-mitotico di granulociti. In condizioni normali circa il 90% dei neutrofili risiede a livello midollare, il resto rimane in circolo per diverse ore per poi migrare nei tessuti. Nella circolazione periferica i neutrofili sono ugualmente divisi tra un pool circolante (circa il 50% in condizioni normali), che è la popolazione di cellule valutata nel conteggio dei leucociti, e in un pool marginato, che rappresenta i neutrofili adesi alle cellule endoteliali tramite molecole di adesione (selectine). Variazioni del numero di leucociti circolanti sono brevemente descritte nel **QR21-01**.

Gli eosinofili hanno una morfologia simile a quella dei neutrofili, molti costituenti lisosomali e capacità fagocitica. Gli eosinofili esprimono uno specifico recettore di chemoattrazione e rispondono ad una specifica chemochina, l'eotassina. A differenza dei neutrofili, vivono molto più a lungo e possono ricircolare dai tessuti al sangue. I granuli degli eosinofili hanno un centro cristallino che contiene la proteina basica principale ad attività istaminasica, importante nella difesa dai parassiti. I granuli contengono anche molte altre proteine, tra cui la proteina cationica, una neurotossina, una ribonucleasi, una fosfolipasi e una specifica idrogeno-perossidasi in grado di catalizzare l'ossidazione di molte sostanze e stimolare la degranulazione dei mastociti, in particolare nei pazienti asmatici.

I basofili, come i mastociti tissutali, contengono istamina, un fattore chemiotattico per gli eosinofili e

una proteasi neutra. Possiedono recettori per le IgE che possono attivare il rilascio dei granuli e stimolare la produzione di citochine. La funzione di queste cellule è espletata nella genesi delle reazioni allergiche e nelle reazioni di ipersensibilità cutanea ritardata.

Monopoiesi

I monociti circolano nel sangue periferico per 24 ore prima di diventare macrofagi tissutali, sono un sistema di cellule fagocitanti dotate di diverse funzioni presenti o nell'endotelio vasale (ad es. cellule di Kupfer nel fegato, fagociti della milza, del midollo osseo) o nei tessuti (ad es. macrofagi alveolari, cellule della microglia, macrofagi linfonodali, ecc.). I monociti permangono nel sangue più a lungo dei neutrofili, 11-24 ore, poi lasciano la circolazione per diapedesi.

I macrofagi costituiscono un sistema di cellule fagocitanti con un ruolo determinante nella difesa sia di tipo aspecifico (contengono proteasi, idrolasi, nucleosidasi, mieloperoxidasi, ecc.) sia specifico, tramite le loro funzioni di cellule che presentano l'antigene. Sono anche in grado di produrre una notevole varietà di citochine.

Linfopoiesi

I linfociti presenti nel sangue periferico originano dalla cellula staminale linfoide, che si divide in una cellula staminale di tipo T e una cellula di tipo B. La formazione e la differenziazione dei linfociti sono descritte nel Capitolo 3.

Trombopoiesi

La trombopoiesi si verifica nel midollo osseo quando la trombopoietina stimola la cellula staminale (Colony Forming Unit Megakariocyte) a svilupparsi in megacariociti, cellule polinucleate che vanno incontro a frammentazione del loro citoplasma producendo 3000-5000 piastrine per ogni megacariocita. Le piastrine possiedono antigeni AB0, HLA e il loro antigene specifico (PLA1), ma non hanno antigeni di tipo Rh.

Le piastrine contengono al loro interno granuli alfa e corpi densi che vengono rilasciati all'atto dell'attivazione piastrinica. Le sostanze biologicamente attive contenute nelle piastrine e il ruolo svolto nei processi emostatici sarà trattato successivamente (vedi paragrafo "Disturbi dell'emostasi"). Il numero di piastrine in circolo è influenzato dallo stato funzionale della milza, in quanto circa un terzo di esse viene sequestrato da tale organo.



QR21-01
Neutrofilia e neutropenia

■ **Principali tecniche diagnostiche dell'apparato in esame**

Esame emocromocitometrico

L'**esame emocromocitometrico** è l'esame di laboratorio richiesto più di frequente in medicina. Fornisce informazioni circa il numero di cellule presenti nel sangue, la quantità di emoglobina e l'ematocrito, e permette di calcolare gli indici eritrocitari (il valore corpuscolare medio, MCV, l'Hb corpuscolare media, MCH, e la concentrazione media di Hb corpuscolare, MCHC) e la distribuzione del volume degli eritrociti (RDW). La preparazione di uno striscio di sangue periferico permette inoltre di valutare eventuali anomalie morfologiche dei globuli rossi. I valori di normalità dei parametri valutati nell'esame emocromocitometrico sono riportati nella **Tabella** in appendice.

Emoglobina ed ematocrito

L'**emoglobina** (Hb) è la principale proteina presente negli eritrociti ed è costituita da 4 catene proteiche (globina), ciascuna delle quali lega un gruppo eme (**Figura 21-4**). Il tipo di catena proteica presente nell'emoglobina, che condiziona l'affinità del gruppo eme per l'ossigeno, varia fisiologicamente con l'età del soggetto. I geni che sintetizzano le catene globiniche α , presenti in tutte le emoglobine, sono localizzati sul cromosoma 16 dove esistono due geni che ne controllano la sintesi, mentre i geni (singoli) delle catene β , γ e δ sono localizzati sul cromosoma 11 (**Figura 21-5**). L'elettroforesi dell'emoglobina permette di riconoscere le diverse varianti globiniche presenti negli eritrociti. La concentrazione Hb (13-18 g/dL uomo adulto; 11-16 g/dL donna adulta) dipende soprattutto dal numero degli eritrociti.

Le Hb fetali comprendono: l'Hb Gower I (la prima Hb sintetizzata) e Gower II, l'Hb Portland e l'HbF. I neonati hanno circa il 70-90% di HbF (2 catene globiniche α e 2 catene γ), il 10-30% di HbA (2 catene α e 2 catene β) e meno del 1% di HbA₂ (2 catene α e 2 catene δ). L'HbF ha un'affinità maggiore per l'ossigeno ed è adatta a legare le basse concentrazioni dell'ossigeno che incontra nel letto vascolare placentare, ma, avendo una curva di dissociazione dell'ossigeno spostata verso sinistra, rilascia una minor quantità di ossigeno ai tessuti fetali. Questo stimola il rilascio di eritropoietina e il successivo aumento della massa eritrocitaria, spiegando perché i neonati hanno una concentrazione di Hb media di 18,5 g/dL. L'HbF è resistente alla denaturazione con acidi e questo fatto costituisce la base del test di Kleihauer-Betke per identificare nella circolazione materna le emazie fetali che originano da trasfusioni fetali/materne durante il parto (vedi oltre, paragrafo immunopatologia trasfusionale).

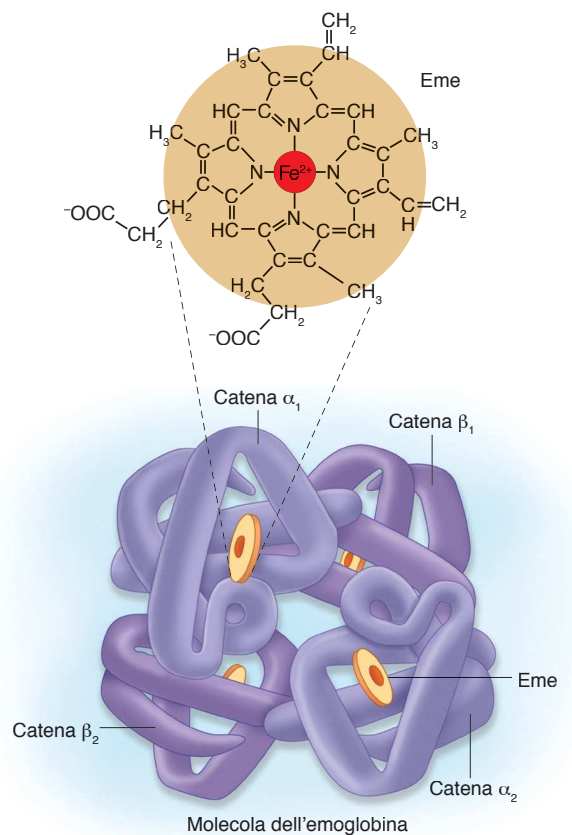


FIGURA 21-4 Struttura dell'emoglobina. L'emoglobina consiste di 4 subunità proteiche globulari, ognuna delle quali contiene una singola molecola di eme, ossia un anello porfirinico con un singolo ione ferro che si lega in maniera reversibile a una molecola d'ossigeno.

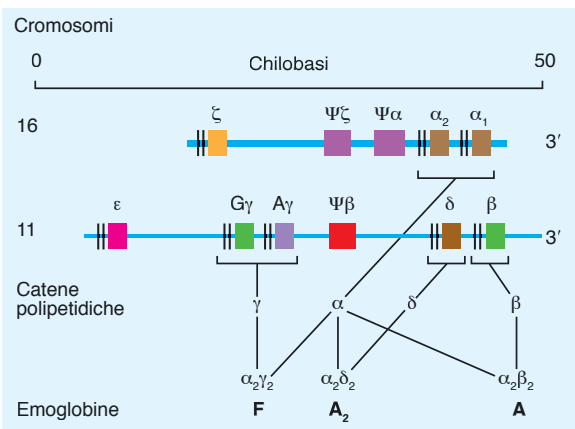


FIGURA 21-5 Struttura dei geni delle globine. I geni globinici di tipo beta (cromosoma 11) nell'uomo sono sei, cinque funzionali (epsilon, due geni gamma, delta e beta) e uno pseudogene beta. I geni epsilon vengono attivati solo nel periodo embrionale (Hb Gower I [$\zeta_2 \epsilon_2$] e Gower II [$\alpha_2 \epsilon_2$]). Sul cromosoma 16 sono localizzati: due geni alfa attivi, due pseudogeni e il gene zeta, attivo nel periodo embrionale (Hb Portland $\zeta_2 \gamma_2$).

Durante i 3 mesi dopo la nascita, l'Hb scende a 10 g/dL dal momento che le emazie fetali vengono progressivamente sostituite. Gli eritrociti fetali sono rimpiazzati da eritrociti che contengono HbA (>97%), HbA₂ (<2,5%) ed HbF (<1%); quest'ultima Hb è presente per un periodo di 6-9 mesi. Nell'adulto l'Hf può aumentare in circolo in determinate situazioni stressanti, come ad esempio le gravi situazioni anemiche.

L'**ematocrito (Hct)** (42-52% maschio adulto; 37-48% femmina adulta) rappresenta il volume occupato dagli eritrociti rispetto a quello del sangue intero; si calcola come rapporto tra sangue intero e volume della massa eritrocitaria (dopo precipitazione per centrifugazione) espresso in percentuale.

Le variabili che alterano gli intervalli di riferimento per l'Hb e l'Hct sono l'età (i neonati hanno valori maggiori rispetto a quelli della prima e della seconda infanzia), il sesso (gli uomini hanno valori maggiori rispetto alle donne), il luogo di residenza (residenti ad elevate altitudini hanno valori maggiori rispetto a quelli che vivono a livello del mare), uso di tabacco (i fumatori hanno valori maggiori dei non fumatori) e lo stato gravidico (la donna in gravidanza ha valori inferiori rispetto alla donna non gravida, perché vi è emodiluizione per espansione del compartimento extracellulare).

La produzione di Hb nel normoblasto dipende dalla sintesi di protoporfirina nei mitocondri (il nucleo tetrapirrolico in cui nell'ultima fase della biosintesi si inserisce l'atomo di Fe²⁺), dalla disponibilità di eritropoietina e di materiali di partenza come ferro, vitamina B₁₂, acido folico e aminoacidi.

La **saturazione di O₂ dell'Hb (SaO₂)** e il **contenuto di O₂** sono parametri utilizzati per descrivere la quantità di O₂ trasportato dall'Hb. In particolare, la SaO₂ è una misura qualitativa che riflette in che percentuale i quattro siti di legame dell'Hb sono occupati dall'O₂. Il contenuto di O₂ rappresenta la quantità reale di O₂ trasportato dall'Hb ed è espresso dalla seguente equazione:

$$\text{contenuto di O}_2 = (\text{Hb g/dL} \times 1,34) \times \text{SaO}_2$$

Poiché la quantità di O₂ disciolto nel plasma è ridotta, viene generalmente esclusa dalla formula. Un soggetto normale con Hb di 15 g/dL e SaO₂ del 100% avrà un contenuto di O₂ di $(15 \times 1,34) \times 100\% = 20,1 \text{ vol. \%}$.

L'ossimetria differenziale è un metodo non invasivo per la misurazione della SaO₂ che valuta l'assorbimento differenziale, da parte dell'Hb ossigenata e non ossigenata circolante nei capillari arteriosi, della luce emessa da una sonda a due lunghezze d'onda. La SaO₂ è misurata in modo continuo mediante una sonda posta sul dito del paziente. Valori di SaO₂ maggiori del 95% corrispondono ad una buona ossigenazione del tessuto (vedi Capitolo 13). Valori compresi tra il 90% e

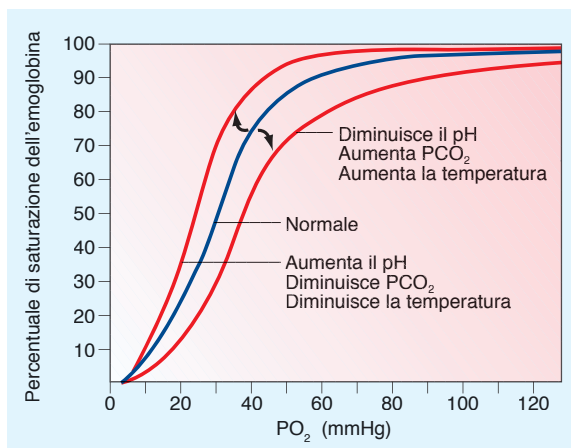


FIGURA 21-6 Curva di saturazione dell'emoglobina. Questa curva indica le normali caratteristiche di saturazione dell'emoglobina e gli effetti delle modificazioni di PO₂, pH, temperatura e PCO₂.

il 95% di saturazione di ossigeno nel sangue indicano una potenziale ipossiemia, valori inferiori al 90%, infine, indicano la presenza di ipossiemia.

La **pressione parziale dell'ossigeno** nel sangue arterioso (PaO₂, misurabile con metodi elettrochimici) rappresenta invece la pressione coinvolta nei meccanismi di scambio con l'emoglobina ed è la forza che permette di saturare l'emoglobina (vedi Capitolo 13) dell'emoglobina. La curva di saturazione dell'emoglobina (**Figura 21-6**) viene brevemente descritta nel **QR21-02**.

Conteggio degli eritrociti

Il conteggio degli eritrociti è il meno preciso di tutte le componenti che vengono valutate nel sangue dagli strumenti automatici, a causa della presenza, in alcuni contesti fisiopatologici (ad es. nelle gravi anemie emolitiche, nelle metastasi al midollo osseo), di precursori eritrocitari che tipicamente vengono contati come leucociti. Le variabili che influenzano l'Hb e l'Hct si applicano anche al conteggio degli eritrociti; di solito il numero di eritrociti (4,3-6 milioni/ μ L o mm³ nel maschio adulto; 3,8-5,2 milioni/ μ L nella femmina adulta) è parallelo al valore dell'Hb e dell'Hct; tuttavia, nelle talassemie il numero di eritrociti è frequentemente normale o aumentato in presenza di un basso valore di Hb e di Hct.

La diminuita sintesi della catena globinica nelle talassemie determina uno spostamento verso si-



QR21-02
Saturazione dell'emoglobina

nistra della curva di dissociazione dell'ossigeno, il quale stimola la produzione di nuovi globuli rossi per compensazione.

Indici eritrocitari

Gli **indici eritrocitari** comprendono il valore corpuscolare medio (MCV) (90 ± 8 fL), l'Hb corpuscolare media (MCH) (30 ± 3 pg) e la concentrazione media di Hb corpuscolare (MCHC) (33 ± 2 g/dL).

L'MCV viene calcolato con la seguente formula: $MCV = Hct \times 10 / N^{\circ}$ di milioni di eritrociti per microlitro contati dagli strumenti automatici. L'MCV viene utilizzato per lo schema di classificazione delle anemie che si basa sulla dimensione, di qui la definizione di anemia microcitica (< 80 fL), normocitica ($80-100$ fL) e macrocitica (> 100 fL). Le variabili che possono influenzare l'MCV sono l'età dei pazienti (i neonati hanno un MCV aumentato) e la gravidanza (MCV aumentato se i soggetti non assumono una supplementazione di acido folico).

L'MCH indica la quantità di Hb media contenuta in ciascun eritrocita indipendentemente dalle sue dimensioni e si calcola con la seguente formula: Hb per litro / N° di milioni di eritrociti per litro.

L'MCHC valuta la concentrazione di Hb nel singolo eritrocita in relazione alle dimensioni di quest'ultimo e si calcola come segue: $MCHC = Hb \text{ per litro} / Hct$. Quando la produzione di Hb è diminuita come nelle anemie microcitiche, MCH e MCHC sono minori (ipocromia) e le emazie mostrano un'area centrale maggiore di pallore nello striscio periferico.

Distribuzione delle dimensioni degli eritrociti (RDW)

L'**RDW** (Red Cell Distribution Width) valuta le variazioni della dimensione eritrocitaria (13-15% nel normale), dato che l'MCV non è sensibile alla presenza di popolazioni cellulari composte da un limitato numero di elementi con volume che differisce da quello di picco della distribuzione, come ad esempio in presenza di reticolociti (**Figura 21-7**).

Conteggio dei reticolociti

I **reticolociti** nel plasma periferico sono cellule giovani, di grandi dimensioni, anucleate, che contengono residui di RNA ribosomiale (**Figura 21-8**). Questo RNA richiede circa 24 ore per essere metabolizzato completamente e scomparire dall'eritrocita, definito a questo punto maturo. I filamenti di RNA nel citosol vengono evidenziati con colorazioni specifiche (colorazioni sopravitali che precipitano l'RNA residuo). Il conteggio dei reticolociti è espresso come percentuale sul numero totale di eritrociti circolanti e in condizioni normali corrisponde allo 0,5-2,5%. Il numero di reti-

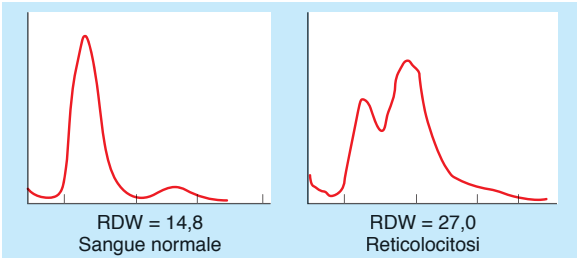


FIGURA 21-7 Esempio di indice di distribuzione del volume dei globuli rossi (RDW) in condizioni normali e di reticulocitosi.

colociti, quindi, costituisce un buon indice di quanti nuovi eritrociti il midollo osseo riesce ad immettere in circolazione ogni giorno, circa lo 0,8-1%. Per utilizzare il conteggio dei reticolociti come indice della produzione midollare bisogna però effettuare due correzioni:

- 1) la conta dei reticolociti deve essere corretta per il grado di anemia;
- 2) la conta dei reticolociti deve essere ulteriormente corretta quando compaiono nello striscio di sangue periferico reticolociti midollari (macroцитi policromatofili), cioè cellule più immature rispetto ai normali reticolociti.

Il valore ottenuto viene definito indice di produzione dei reticolociti. Un indice $> 3\%$ viene considerato una buona risposta all'anemia, mentre un valore $< 2\%$ viene considerato una risposta insufficiente.

Conteggio dei leucociti e formula leucocitaria

Il **conteggio dei leucociti** viene eseguito con uno strumento automatico o al microscopio su uno striscio di sangue (colorato con May-Grünwald-Giemsa) e comprende i neutrofili, gli eosinofili, i basofili, i linfo-

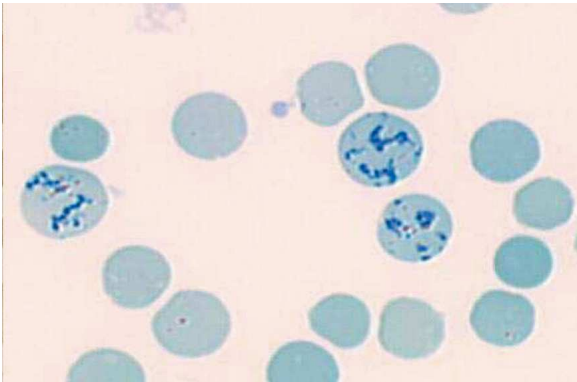


FIGURA 21-8 Reticolociti in uno striscio di sangue periferico.

citi e i monociti. Il conteggio differenziale è espresso come percentuale per singolo leucocita e classifica ulteriormente i neutrofili in segmentati o a banda. Per quanto riguarda l'ultima distinzione, un neutrofilo a banda è una cellula il cui il nucleo ha una configurazione a S, C o U e che occupa più della metà dell'ampiezza di un ipotetico nucleo tondo. Un neutrofilo è segmentato se il nucleo ha cominciato a formare lobi.

Il numero totale di leucociti varia da 4300 a 10.800 cellule/mL, con la seguente normale formula differenziale: neutrofili totali 45-74%, neutrofili a banda 0-5%, eosinofili 1-7%, basofili 0-2%, linfociti 16-45% e monociti 4-10%. Un aumento nel numero assoluto di leucociti viene definito leucocitosi assoluta, nel caso di neutrofili, leucocitosi neutrofila assoluta o neutrofilia assoluta, mentre di eosinofili viene definito come eosinofilia. Una diminuzione del numero di leucociti è definita leucopenia (neutropenia, linfopenia, ecc.).

Un aumento relativo di leucociti si riferisce ad un aumento della percentuale di cellule nella formula differenziale senza un corrispondente aumento del numero assoluto. Per esempio, se il numero di leucociti è 15.000 cellule/mL (aumentato) e la percentuale dei linfociti è 60% (aumentata), il numero assoluto dei linfociti è 9000 cellule/mL, che è aumentato in un adulto (linfocitosi assoluta). Tuttavia, se il numero totale di leucociti è 6000 cellule/mL (normale) e la percentuale di linfociti è 60% (aumentata) il numero

assoluto di linfociti è 3600 cellule/mL, che è normale, quindi il termine di linfocitosi relativa.

Le alterazioni dei leucociti vengono trattate di seguito, ma molte variabili possono influenzare il numero totale di leucociti tra cui l'età (i bambini hanno un numero maggiore di linfociti degli adulti), il gruppo etnico (gli afroamericani hanno un numero di linfociti globale inferiore rispetto ai bianchi), l'uso di tabacco (i fumatori hanno un numero di neutrofili maggiore dei non fumatori) e i farmaci (ad es. la fentoina aumenta il numero di linfociti, i corticosteroidi aumentano il numero dei neutrofili).

Conteggio delle piastrine

Vedi paragrafo "Esami di laboratorio nell'emostasi".

Esame dello striscio periferico

Un esame accurato dello **striscio periferico** al microscopio è obbligatorio in ogni valutazione ematologica. Si deve analizzare la morfologia dei globuli rossi: si possono evidenziare variazioni della forma (poichilocitosi) e delle dimensioni (anisocitosi), grado di ipocromia o ipercromia (che si correla alla concentrazione di Hb in ciascun eritrocita), presenza di eritrociti policromatofili (reticulociti midollari; vedi sopra) o di cellule con caratteristiche specifiche (cellule a falce, cellule bersaglio, burr cell, spur cell, ecc.) (**Figura 21-9**).

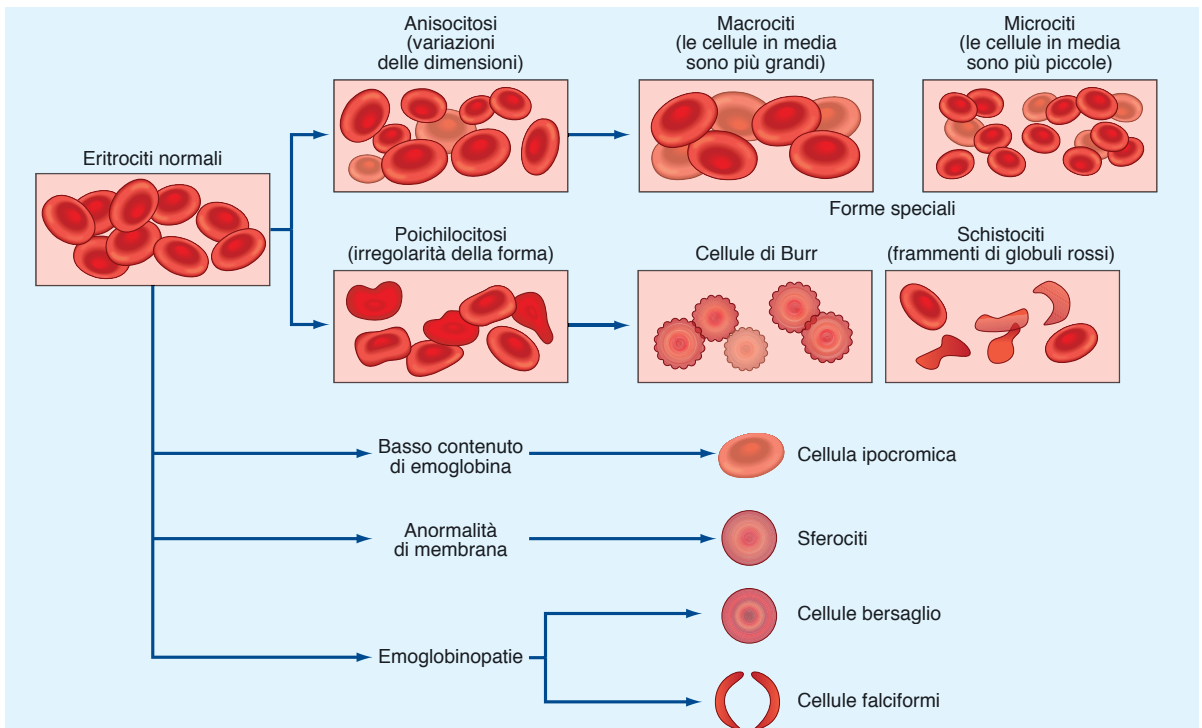


FIGURA 21-9 Alterazioni morfologiche degli eritrociti in diverse situazioni patologiche.

Deve essere valutata la morfologia dei leucociti e la presenza in circolo di forme immature (blasti) e, in alcune malattie, possono essere identificati nello striscio microrganismi, ad esempio il plasmodio della malaria.

Esame del midollo osseo

Il **prelievo di midollo osseo** viene di solito effettuato dalla cresta iliaca posteriore (**Figura 21-10**) dato che in quest'area si può eseguire con sicurezza sia una aspirazione sia una biopsia di midollo osseo, ma un'aspirazione può essere eseguita (con le dovute cautele) anche a livello sternale. Per effettuare l'agoaspirato del midollo si utilizza un ago molto più sottile e non è necessaria l'incisione della cute. La biopsia, d'altra parte, dà un quadro più dettagliato.

Gli elementi che vengono presi in considerazione in un normale esame midollare sono: la valutazione della cellularità (normalmente vi è un 30% di grasso e un 70% di cellule), il calcolo del rapporto mielociti/eritrociti (usualmente 2,5/1), la valutazione della morfologia delle cellule emopoietiche, la valutazione del numero e della morfologia dei megacariociti e una stima dello stato delle riserve di ferro per mezzo di una colorazione con il blu di Prussia

(assente nella carenza di ferro, aumentata nell'anemia da infiammazione cronica e nelle anemie sideroblastiche).

Gli esami midollari non sono generalmente necessari nello studio della maggior parte delle anemie microcitiche (un'eccezione è l'anemia sideroblastica dove possono essere identificati sideroblasti ad anello), nelle anemie da carenza di vitamina B₁₂ o acido folico e nelle anemie emolitiche. Tuttavia, l'esame è quasi sempre indicato per valutare un'anemia aplastica o una pancitopenia (riduzione di tutte le cellule emopoietiche nel sangue periferico), in tutte le malattie mieloproliferative (ad es. policitemia vera), in tutte le leucemie, per valutare la presenza di malattie metastatiche o granulomatoze delle ossa e per un'adeguata stadiazione dei linfomi maligni di tipo Hodgkin e non Hodgkin (si definisce automaticamente stadio IV se viene coinvolto il midollo).

Esami citologici e citogenetica

L'**immunofenotipizzazione** è basata sull'identificazione di antigeni di superficie, di citoplasma e nucleari mediante reagenti costituiti da anticorpi monoclonali coniugati con fluorocromi. La presenza di un dato antigene viene rilevata e utilizzata come un

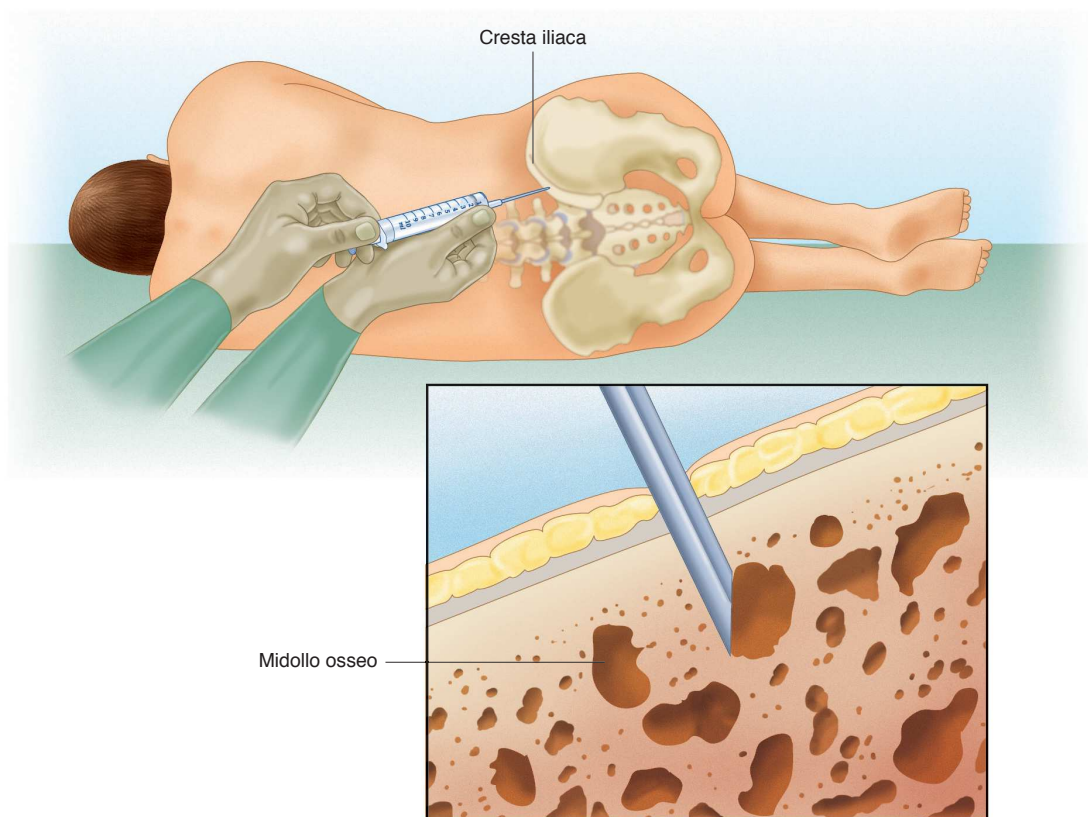


FIGURA 21-10 Modalità di esecuzione di un agoaspirato/biopsia del midollo osseo.

Patologia Generale e Fisiopatologia

Accedi ai contenuti digitali > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere ai contenuti digitali.
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.

