

Comprende versione
ebook



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!**



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



F. CELOTTI

PATOLOGIA GENERALE E FISIOPATOLOGIA - III EDIZIONE

Copyright © 2026, 2013, EdiSES Edizioni S.r.l. – Napoli

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 Delidue, 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 consci 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	■ Guarigione e riparo tissutale	61
Stress acuto	4	Rimozione dell'essudato infiammatorio e ruolo dei macrofagi	62
Stress cronico	5	Rigenerazione tissutale	64
■ Danno cellulare: noxae patogene e bersagli cellulari	16	Riparazione fibrosa	64
Danno cellulare da ipossia	17	Guarigione delle ferite dermo-epidermiche	69
Danno da radicali liberi	18	Fattori locali e sistemicci che influenzano il riparo delle ferite	71
■ Morte cellulare	21	Aspetti patologici del riparo delle ferite	72
Danno cellulare irreversibile (letale)	21	■ Infiammazione cronica	72
Necrosi	22	Caratteristiche generali	72
Apoptosi	23	Eziologia della risposta infiammatoria cronica	72
Altri meccanismi di morte cellulare programmata	28	Caratteristiche istologiche	73
QR1-01 Eziologia e patogenesi: altri esempi		Principali cellule dell'infiammazione cronica	73
QR1-02 Citoscheletro e malattie associate		Infiammazione cronica di tipo granulomatoso	74
QR1-03 Accumuli di glicogeno, mucopolisaccaridi e pigmenti organici		QR2-01 Caratteristiche e funzioni dell'istamina	
QR1-04 Ialinosi, degenerazione fibrinoide e degenerazione mucosa		QR2-02 Sintesi e funzioni del monossido di azoto	
QR1-05 Danno da riperfusione dopo terapia trombolitica nell'infarto acuto del miocardio		QR2-03 Caratteristiche dei neutrofili	
QR1-06 Aspetti morfologici dell'infarto		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 2

Risposta del tessuto al danno

Infiammazione - immunità innata - riparo

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

■ Infiammazione acuta	33	■ Caratteristiche del sistema immunitario naturale e acquisito	78
Fase vascolare: alterazioni del flusso e del calibro vascolare	33	Immunità naturale	78
Fase vascolare: aumento della permeabilità vasale	33	Immunità specifica	79
Fase cellulare: intervento dell'immunità innata e formazione dell'essudato infiammatorio	34	Cellule e organi del sistema immunitario	81
Effetti sistemici dell'infiammazione acuta	34	■ Generazione della risposta immunitaria specifica	86
Esito della risposta infiammatoria acuta	59	Riconoscimento dell'antigene	86
	61	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

Capitolo 3

Immunità: risposte immunitarie specifiche

Nicoletta Basilico, Silvia Parapini,
Federica Perego, Donatella Taramelli

VIII Indice generale

■ Risposta cellulare	97	Sindromi da carenza ereditaria delle proteine del complemento	136
Molecole del complesso maggiore di istocompatibilità	97	■ Sindromi da carenza dell'immunità specifica	136
Elaborazione e presentazione dell'antigene ai linfociti T	99	Sindromi da carenza dei linfociti B	137
Il recettore dei linfociti T	102	Sindromi da carenza dei linfociti T	138
Riconoscimento dell'antigene e attivazione dei linfociti T	102	Sindromi di immunodeficienza secondaria	140
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			
<i>Nicoletta Basilico, Sarah D'Alessandro, Katia Domenica Mangano, Donatella Taramelli</i>			
■ Immunopatologia	111	■ Malattie articolari	147
Reazioni di ipersensibilità	111	Osteoartrite	147
Tolleranza immunologica e patologie autoimmuni	121	Artrite reumatoide	150
■ Immunoprofilassi	128	Spondilite anchilosante	153
I vaccini	128	Artropatie reattive	154
Reverse vaccinology	133	Artriti infettive	154
Adiuvanti e immunomodulatori	133	Febbre reumatica o reumatismo articolare acuto	154
Il calendario vaccinale	133	Gotta	154
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			
<i>Katia Domenica Mangano, Fabio Celotti</i>			
■ Sindromi da carenza dell'immunità innata	135	■ Malattie connettivali su base immunologica	155
Alterazioni quantitative e qualitative dei neutrofili	135	Lupus eritematoso sistemico	155
Alterazioni dei monociti/macrofagi	136	Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	156
Sindromi da carenza ereditaria delle proteine del complemento		Sclerosi sistematica progressiva o sclerodermia	158
Sindromi da carenza dei linfociti B		Sindrome di Sjögren	159
Sindromi da carenza dei linfociti T		Miopatie infiammatorie	159
Sindromi di immunodeficienza secondaria		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 sistematica			
QR6-07 Quadro clinico ed elementi patogenetici di dermatomiosite, polimiosite e miosite da corpi inclusi			
Capitolo 7			
Trasformazione neoplastica			
<i>Alessandra Colciago, Dario De Biase</i>			
■ Classificazione e terminologia	161		
■ Proprietà dei tumori	162		
Caratteristiche morfo-funzionali delle cellule tumorali: tumori benigni e maligni	162		

Invasività e metastatizzazione	165	Capitolo 8	
Angiogenesi	170	Malattie genetiche e dello sviluppo	
■ Cancerogenesi	172	<i>Lavinia Casati, Dario De Biase, Lorenzo Chiariotti, Fabio Celotti</i>	
Principi generali	172		
Il ciclo cellulare normale	172		
Fasi della cancerogenesi	174		
■ Geni implicati nella trasformazione tumorale: proto-oncogeni, oncogeni, geni oncosoppressori	176	■ Definizioni di genetica classica	202
Meccanismi di attivazione degli oncogeni	177	■ Mutazioni	203
Inibizione di geni oncosoppressori	181	Mutazioni cromosomiche	204
Altri geni coinvolti nel controllo della progressione neoplastica	185	Mutazioni puntiformi	208
Influenze epigenetiche sulla trascrizione di geni coinvolti nella cancerogenesi	186	Polimorfismi a singolo nucleotide	210
■ Cancerogenesi chimica	186	Effetti delle mutazioni	211
Asbesto	189	■ Malattie genetiche	212
■ Cancerogenesi da corpo estraneo	189	Malattie cromosomiche	212
■ Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti e ultraviolette	190	Malattie mendeliane o monogeniche	216
■ Cancerogenesi da microrganismi	190	Malattie con eredità multifattoriale	224
Virus oncogeni a RNA	191	Malattie mitocondriali	225
Virus oncogeni a DNA	192	■ Tecniche diagnostiche in genetica	225
<i>Helicobacter pylori</i>	194	■ Disturbi dello sviluppo	230
■ Infiammazione cronica e tumori	194	Malformazioni	231
■ Sistema immunitario e tumori	195	Deformazioni	234
■ Relazione tumore-ospite	196	Nascita di un feto morto	234
■ Grado e stadio del tumore	197	Aborto spontaneo	235
■ Tecniche diagnostiche	197	Prematurità e malattie neonatali	235
Marcatori tumorali	197	QR8-01 Classificazione degli alleli	
■ Epidemiologia dei tumori	198	QR8-02 Non disgiunzione e ritardo in anafase	
■ Prevenzione e screening dei tumori	199	QR8-03 Diagnosi prenatale della sindrome di Down	
QR7-01 Sottoclassificazione dei tumori su base morfologica		QR8-04 Analisi del DNA	
QR7-02 I telomeri		QR8-05 Agenti teratogeni chimici	
QR7-03 Possibile utilizzo delle metalloproteasi in terapia		QR8-06 Ciclo vitale del <i>Toxoplasma gondii</i> , effetti dell'infezione e test sierologici	
QR7-04 Localizzazione delle metastasi		QR8-07 Conseguenze e prevenzione dell'infezione da virus <i>Rubella</i>	
QR7-05 Morfologia dei vasi neoformati		QR8-08 Punteggio di Apgar	
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>			
■ Modificazioni epigenetiche	238		
Metilazione del DNA	238		
Modificazione degli istori	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	QR11-02 Altre metodiche di valutazione della composizione corporea	
Lesioni meccaniche	252	QR11-03 Valore nutrizionale degli alimenti	
Annegamento	253	QR11-04 Kwashiorkor e marasma	
Lesioni generate dal calore	253	QR11-05 Intossicazione da vitamina A	
Lesioni generate dal freddo	255	QR11-06 Vitamina D e suoi recettori	
Lesioni generate dall'elettricità	255	QR11-07 Altre reazioni biochimiche che coinvolgono l'acido ascorbico	
Lesioni generate da radiazioni	256	QR11-08 Segni clinici dello scorbuto	
Danni causati da altitudini elevate	257	QR11-09 Patologie da carenza di tiamina	
■ Lesioni da agenti chimici e da farmaci	258	QR11-10 Epidemiologia dell'obesità	
Inquinamento ambientale	258	QR11-11 Approcci terapeutici all'obesità non dietetico-comportamentali	
Esposizione a metalli pesanti	260	QR11-12 Altri DCA	
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	■ Malattie arteriose	299
■ Composizione corporea e valutazione nutrizionale	267	Cenni di anatomia delle arterie	299
■ Esigenze nutrizionali	270	Arteriosclerosi e atherosclerosi	300
Linee guida in campo nutrizionale	271	■ Dislipidemie	308
■ Patologie da malnutrizione per difetto e per eccesso	272	Trasporto dei lipidi nel sangue	308
Patologie da denutrizione	273	Valutazione dei livelli circolanti di lipidi e lipoproteine	312
Malattie correlate allo stato vitaminico	275	Eziopatogenesi	312
Disturbi associati a carenza di minerali e oligoelementi	285	Cenni di terapia	312
Sovrappeso e obesità	288	■ Cardiopatia ischemica	313
■ Disturbi del comportamento alimentare	293	Angina pectoris	314
Anoressia nervosa	294	Infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST (STEMI)	317
Bulimia nervosa	294	Sindrome di morte cardiaca improvvisa	320
Disturbo da binge-eating	294	Malattie ischemiche croniche del cuore	321
■ Nutrizione, integrazione alimentare, nutraceutica, farmaci	295	Ischemia cardiaca non su base atherosclerotica	321
Nutraceutica	295	■ Insufficienza cardiaca	321
Interazione tra nutrienti e farmaci	297	Tipi di insufficienza cardiaca	324
QR11-01 Interazioni tra vie nervose e ormonali che regolano il comportamento alimentare		Segni e sintomi	325
		Cenni di terapia	326
		■ Cuore polmonare	326
		■ Patologia ischemica degli arti inferiori	327
		■ Altre patologie ischemiche su base atherosclerotica	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	Capitolo 13	
Fenomeno di Raynaud	330	Malattie polmonari, del mediastino e della pleura	
■ Malattie delle vene	331	<i>Fabio Celotti, Carlo Sequi</i>	
Trombosi venosa	331		
Vene varicose	333		
■ Ipertensione arteriosa	334	■ Cenni morfofunzionali	358
Epidemiologia e fattori di rischio	334	■ Approccio al paziente con patologia respiratoria	362
Eziopatogenesi	335	Anamnesi nelle malattie respiratorie	362
Ipertensione essenziale	335	Sintomi e segni delle malattie respiratorie	362
Aspetti clinici	337	Test diagnostici nelle malattie respiratorie	362
Ipertensione secondaria	339	Alterazioni della funzione respiratoria e test di funzionalità polmonare	362
Cenni di terapia	340	Correlazioni cliniche	364
■ Alterazioni del ritmo cardiaco	340	■ Malattie delle vie respiratorie	366
Cenni sulla genesi e conduzione dell'impulso cardiaco	340	Raffreddore	366
Fisiopatologia delle aritmie	342	Malattie dei seni paranasali	367
■ Malattie valvolari	344	Malattie dell'orecchio medio	368
■ Cardiopatia reumatica	345	Malattie della faringe	368
■ Endocardite	348	Malattie della laringe	368
Endocardite infettiva	348	■ Influenza	369
■ Protesi valvolari cardiache	349	■ Malattie infettive del polmone	372
■ Malattie del miocardio	349	Polmoniti e broncopolmoniti	372
Cardiomiopatie	349	La sindrome respiratoria acuta da Coronavirus-19	375
Miocarditi	350	Ascessi polmonari	376
■ Tumori miocardici	350	Infezioni da funghi e parassiti	376
■ Malattie cardiache congenite	351	■ Malattie granulomatose del polmone	376
■ Malattie pericardiche	351	Tubercolosi	376
Pericardite	354	Sarcoidosi	380
■ Sintomi, segni ed esami strumentali	354	■ Sindromi di sofferenza respiratoria	381
Sintomi	354	Sindrome di sofferenza respiratoria del neonato	381
Segni	355	Sindrome di sofferenza respiratoria acuta o dell'adulto	382
Esami strumentali	355	Sindrome da aspirazione polmonare	383
QR12-01 Coronarie		Atelettasia	383
QR12-02 Malattie del sistema linfatico		■ Malattie vascolari	384
QR12-03 Tumori vascolari e condizioni simil-tumorali		Emboli e infarti polmonari	384
QR12-04 Endocarditi non batteriche		Ipertensione polmonare	384
QR12-05 Cardiomiopatie dilatativa, ipertrofica e restrittiva		Cuore polmonare	384
QR12-06 Miocarditi infettive e non infettive		■ Malattie interstiziali (restrittive) del polmone	384
QR12-07 Tumori miocardici		Pneumoconiosi o malattie da polveri	386
QR12-08 Malattie cardiache congenite		Polmoniti da ipersensibilità	387
QR12-09 Descrizione e patogenesi dei sintomi in ambito cardiologico		Collagenopatie e fibrosi polmonare	388
QR12-10 Quadro riassuntivo dei segni fisici diagnostici delle malattie cardiovascolari		■ Malattie ostruttive del polmone	388
QR12-11 Esami strumentali		Bronchite cronica ed enfisema	388

■ Tumori del polmone	395	Segni e sintomi	419
■ Lesioni polmonari rotondeggianti e malattie mediastiniche	395	Enteriti infettive	420
■ Lesioni polmonari rotondeggianti e malattie mediastiniche	395	Sindromi da malassorbimento	424
■ Malattie e versamenti pleurici	396	Patologie infiammatorie croniche dell'intestino	427
■ Pneumotorace	396	Malformazioni congenite e acquisite	430
QR13-01 Principali sintomi e segni fisici associati alle malattie respiratorie		Patologie vascolari dell'intestino	431
QR13-02 Meccanismo dell'atto respiratorio		Occlusione intestinale	431
QR13-03 Scambio gassoso e test diagnostici		Patologie della motilità intestinale	432
QR13-04 Stadi classici di una polmonite lobare non trattata		Sindrome del colon irritabile	432
QR13-05 Sindrome da aspirazione polmonare e atelettasia		Tumori intestinali	432
QR13-06 Fisiopatologia e clinica dell'embolia polmonare		■ Malattie dell'appendice	435
QR13-07 Altre malattie polmonari e farmaci che possono produrre fibrosi		■ Malattie dell'ano	436
QR13-08 Bronchietasie e discinesie biliari primarie		■ Malattie del peritoneo	437
QR13-09 Tipi di tumori polmonari e loro prognosi		Peritonite acuta	437
QR13-10 Lesioni polmonari rotondeggianti 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	QR14-01 Strumenti diagnostici maggiormente utilizzati	
Segni e sintomi	400	QR14-02 Regolazione degli sfinteri superiore e inferiore	
Analisi strumentali e di laboratorio	400	QR14-03 Altri tipi di esofagite	
■ Malattie del cavo orale	400	QR14-04 Altre patologie esofagee	
Carie dentale	401	QR14-05 Fasi della secrezione acida	
Parodontopatie	402	QR14-06 Gastropatie ipertrofiche	
Ascessi dentali	402	QR14-07 Adenocarcinomi gastrici	
■ Malattie dell'esofago	402	QR14-08 Tumori gastrici benigni	
Esofagiti	403	QR14-09 Malformazioni congenite	
Malattie associate a disfunzione motoria	404	QR14-10 Segni e sintomi delle malattie gastrointestinali	
Tumori	405	QR14-11 Test per la diagnosi di malassorbimento	
Altre malattie esofagee	405	QR14-12 Malformazioni congenite e acquisite	
■ Malattie dello stomaco	406	QR14-13 Ischemia intestinale e angioidiplasia	
Ulcera peptica	408	QR14-14 Cause di occlusione intestinale	
Altri tipi di ulcere	414	QR14-15 Patologie della motilità intestinale	
Gastriti	415	QR14-16 Tumori dell'intestino tenue	
Tumori dello stomaco	416	QR14-17 Polipi	
Malformazioni gastriche	417	QR14-18 Cancro colorettale	
■ Malattie dell'intestino tenue e crasso	417	QR14-19 Altre patologie del peritoneo e del retroperitoneo	
Aspetti generali	417		

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

■ Malattie infettive che coinvolgono il fegato	448	QR15-09 Noduli rigenerativi e fibrosi del fegato
Epatiti virali acute	448	QR15-10 Patologia circolatoria del fegato
Epatite cronica virale	454	QR15-11 HBV e carcinoma del fegato
■ Epatite autoimmune	455	QR15-12 Alterazioni genetiche e calcolosi
■ Epatite tossica o da farmaci	455	QR15-13 Ipotesi patogenetiche della pancreatite acuta
■ Sindrome di Reye	456	QR15-14 Aspetti clinici e di laboratorio della pancreatite acuta
■ Cirrosi epatica	456	
■ Insufficienza epatica	457	
■ Ipertensione portale	460	
■ Patologia epatica da alcol	461	
Meccanismi eziopatogenetici	461	
Forme cliniche	463	
■ Epatopatie colestatiche	465	
Colestasi intraepatica ed extraepatica	465	■ Cenni morfofunzionali 479
Cirrosi biliare	465	■ Malattie e sindromi renali 479
■ Malattie epatiche in gravidanza	465	■ Segni e sintomi 480
■ Patologia circolatoria del fegato	466	■ Esami di funzionalità e integrità renale 481
■ Malattie metaboliche, infiltrative ed ereditarie che coinvolgono il fegato	466	Azotemia 482
Steatosi e steatoepatite non alcolica (MASH)	466	Creatininemia 482
Emocromatosi	467	Rapporto azotemia/creatininemia 482
Porfirie	467	Clearance 483
Amiloidosi	467	Analisi delle urine 483
Glicogenosi e malattie da accumulo	467	■ Malattie renali congenite e di tipo cistico 487
lisosomiale	467	■ Malattie glomerulari 487
Deficit di α_1 -antitripsina	467	Nomenclatura 487
Malattie granulomatose	467	Biopsia renale ed evoluzione delle lesioni 487
■ Tumori	467	glomerulari 489
Tumori benigni	467	Patogenesi delle malattie glomerulari 490
Tumori maligni	468	Le sindromi cliniche 492
■ Malattie delle vie biliari e della cistifellea	468	■ Malattie dei tubuli renali 495
Calcolosi delle vie biliari	470	Insufficienza renale acuta o danno renale acuto 495
Colecistite acuta e cronica	473	Insufficienza renale cronica 496
Tumori delle vie biliari	474	Malattie tubulointerstiziali acute e croniche 498
■ Malattie pancreatiche	474	Nefropatie infettive 500
Cenni anatomo-funzionali	474	Nefrite tubulointerstiziale acuta e cronica da 500
Pancreatite acuta	475	farmaci 500
Pancreatite cronica	476	Altre cause di nefropatia tubulointerstiziale 501
Tumori pancreatici	478	■ Malattie vascolari del rene 501
QR15-01 Descrizione morfofunzionale del fegato		Malattie renovascolari su base aterosclerotica 501
QR15-02 Metabolismo della bilirubina		Malattie renovascolari nell'ipertensione 501
QR15-03 Sindromi itteriche su basi genetiche		Infarto renale 502
QR15-04 Valutazioni in corso di gravidanza a rischio		Necrosi corticale diffusa 502
QR15-05 Misura della bilirubina circolante		■ Malattie ostruttive delle vie urinarie 502
QR15-06 Evoluzione dell'epatite da HBV		Calcolosi delle vie urinarie 503
QR15-07 Aspetti clinici delle epatiti virali acute		■ Patologia neoplastica del rene e delle vie urinarie 505
QR15-08 Dosi ed effetti dell'alcol		Tumori renali 505
		Tumori a cellule di transizione 505

■ Patologia infettiva delle vie urinarie	506	QR17-02 Sistemi di controregolazione neuromonali
Epidemiologia e fattori di rischio	507	QR17-03 Meccanismi di funzionalità del rene
Eziopatogenesi	507	QR17-04 Regolazione osmotica vs regolazione di volume
■ Patologia prostatica	509	QR17-05 Risposta dei chemocettori centrali e periferici
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		
<i>Katia Domenica Mangano, Fabio Celotti</i>		
■ 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	
Ipoolemia	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)		
■ 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	Capitolo 20		
Aspetti generali	578	Malattie del sistema nervoso centrale, periferico e della muscolatura scheletrica		
Diabete mellito	581	Alessandra Colciago, Fabio Celotti		
Sindromi ipoglicemiche	592			
■ Neoplasia endocrina multipla (MEN) di tipo 1 e di tipo 2	592			
QR18-01 Sintomi di ipopituitarismo		■ Malattie neurodegenerative	604	
QR18-02 Effetti degli ormoni tiroidei		Malattie che coinvolgono la corteccia cerebrale	606	
QR18-03 Esami specialisti in patologia tiroidea		Malattie del sistema extrapiramidale	617	
QR18-04 Rare cause di ipotiroidismo		Malattie dei motoneuroni	622	
QR18-05 Resistenza agli ormoni tiroidei		Malattie da triplette	626	
QR18-06 Sistema renina-angiotensina-aldosterone		■ Malattie demielinizzanti	630	
QR18-07 DHEA e DHEAS		Sindromi demielinizzanti centrali	631	
QR18-08 Regolazione endocrina del sistema riproduttivo		Neuropatie periferiche	633	
QR18-09 Regolazione della fosfatemia		■ Malattie della trasmissione neuromuscolare	636	
QR18-10 Cause di ipercalcemia		Miastenia gravis	636	
QR18-11 Ipocalcemia		■ Malattie muscolari	638	
QR18-12 Varianti del MODY		Miopatie ereditarie	638	
QR18-13 Danni prodotti dagli AGE		Miopatie congenite e acquisite	640	
Capitolo 19				
Malattie metaboliche e da accumulo		593	Miotonie e paralisi periodiche	640
Sonya Vasto, Fabio Celotti			■ Epilessia	640
■ Alterazioni del metabolismo purinico e pirimidinico	593	Epidemiologia e fattori di rischio	640	
Iperuricemia, gotta e nefropatia da urati	593	Classificazione	640	
■ Malattie da accumulo di ferro	596	Eziopatogenesi	641	
■ Malattia di Wilson	597	Aspetti clinici	642	
■ Porfirie	598	Epilessia ed elettroencefalogramma	645	
■ Deficit di α_1 -antitripsina	599	Cenni di terapia	646	
■ Amiloidosi e patologie da accumulo di proteine	600	■ Malattie cerebrovascolari	646	
■ Malattie metaboliche di origine genetica	600	Ischemia cerebrale focale (TIA e ictus)	646	
Glicogenosi, malattie del metabolismo dei carboidrati e malattie da accumulo lisosomale	600	Ischemia cerebrale diffusa	648	
Malattie da alterato metabolismo e trasporto aminoacidico	600	Demenza cerebrovascolare	648	
Malattie da alterato trasporto di membrana	600	■ Tumori cerebrali	648	
QR19-01 Effetti patologici dell'emocromatosi		■ Infezioni del SNC	649	
QR19-02 Effetti patologici dell'accumulo di rame		Meningiti batteriche	649	
QR19-03 Principali caratteristiche delle diverse forme di porfiria		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	692
QR20-08 Miopatie congenite e acquisite	692
QR20-09 Altre distrofie	692
QR20-10 Processi patologici alla base dell'ictus	692
QR20-11 Caratteristiche e sintomi dei tumori cerebrali	695
QR20-12 Fattori predisponenti e meccanismi patogenetici delle meningiti batteriche	697
QR20-13 Diagnosi e prognosi delle meningiti batteriche	697
QR20-14 Patologie infettive sottodurali ed extradurali e ascessi cerebrali	698
QR20-15 Infezioni virali del SNC	698
QR20-16 Emicrania emiplegica familiare e MELAS	698
Capitolo 21	
Malattie del sangue, dei linfonodi, della coagulazione e immunoematologia	702
<i>Alessandro Rimessi, Fabio Celotti</i>	
■ 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	723
QR21-02 Saturazione dell'emoglobina	723
QR21-03 Altri esami di laboratorio e progressivo sviluppo di anemia sideropenica	723

- 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 Orite 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 |
| Dermatoftosi | 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 |
| Pitiriasi 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 |

XVIII Indice generale

■ 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 (**Figura 21-1**).

Figura 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.

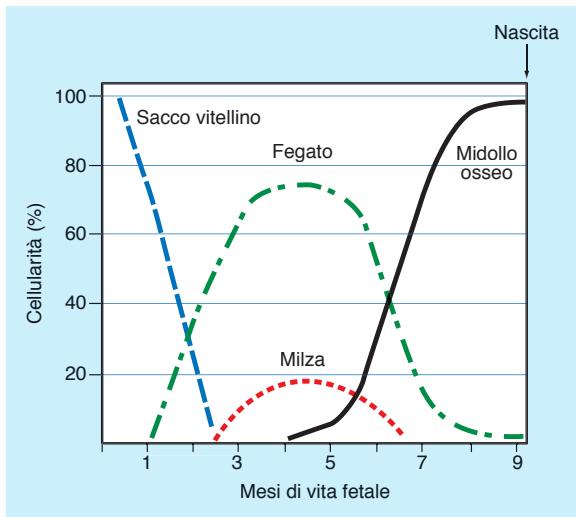


FIGURA 21-1 Partecipazione dei vari organi all'emopoiesi nel feto.

Quando la richiesta emopoietica eccede le capacità midollari di produrre eritrociti o quando lo stroma midolare viene rimpiazzato da tessuto connettivo (mielofibrosi), l'emopoiesi ricomincia in localizzazioni extramidollari utilizzate in precedenza, provocando un aumento del volume di tali organi, definito epatosplenomegalia. Se l'attività del midollo osseo in termini di produzione eritrocitaria persiste, come nel caso dell'anemia falciforme, la cavità midolare 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'emopoiesi 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 midolare, 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 midolare 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 fenestrelle presenti nella membrana basale tra le cellule endoteliali. Le cellule troppo grandi (macrociti)

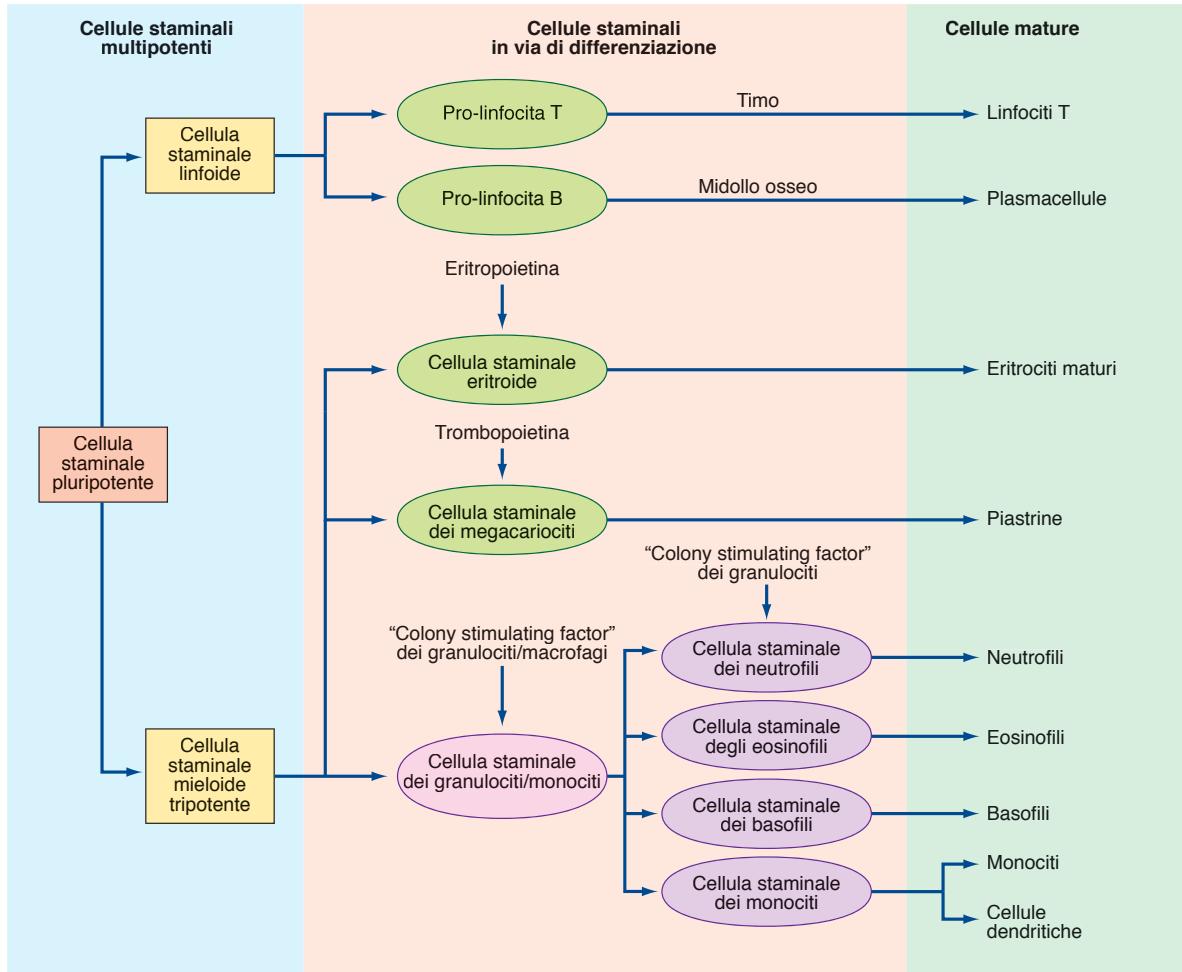


FIGURA 21-2 Rappresentazione schematica dei processi differenziativi che si verificano nell'ematopoiesi.

sono incapaci di attraversare queste strette fessure e vengono fagocitate e distrutte dai macrofagi (emolisì 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 glutathione 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, leiomomi 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 fal-cemiche). È proprio la ridotta deformabilità della membrana delle emazie senescenti e, quindi, la ridotta capacità di attraversare le fenestrelle 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.

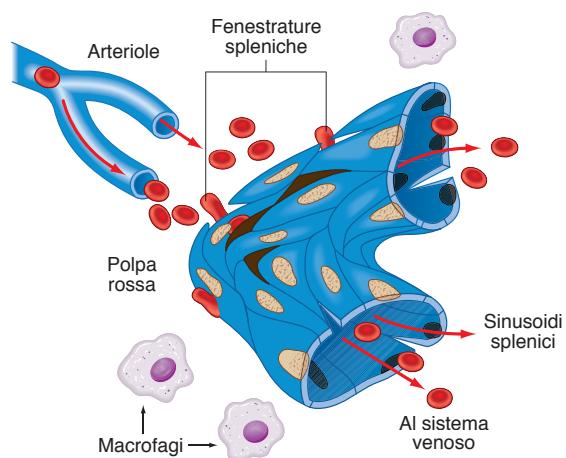


FIGURA 21-3 Emocateresi splenica. Il sangue che entra nelle arterioli dei cordoni splenici (arterioli penicillari) per rientrare in circolazione deve passare per le strette fenestrelle dei sinusoidi splenici. La permanenza nella polpa rossa permette ai macrofagi splenici di fagocitare gli eritrociti.

Granulociti e granulopoesi

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 azzurrofili o primari (non specifici), in cui sono presenti la mieloperossidasi (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 Kupffer 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, mieloperossidasi, ecc.) sia specifico, tramite le loro funzioni di cellule che presentano l'antigene. Sono anche in grado di produrre una notevole varietà di citochine.

Linfopoesi

I linfociti presenti nel sangue periferico originano dalla cellula staminale linfoides, 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.

Trombopoesi

La trombopoesi si verifica nel midollo osseo quando la trombopoietina stimola la cellula staminale (Colony Forming Unit Megakaryocyte) a svilupparsi in megacariociti, cellule polinucleari 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 fetalni 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 fetalni. 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 fetalne che originano da trasfusioni fetalni/materne durante il parto (vedi oltre, paragrafo immunopatologia trasfusionale).

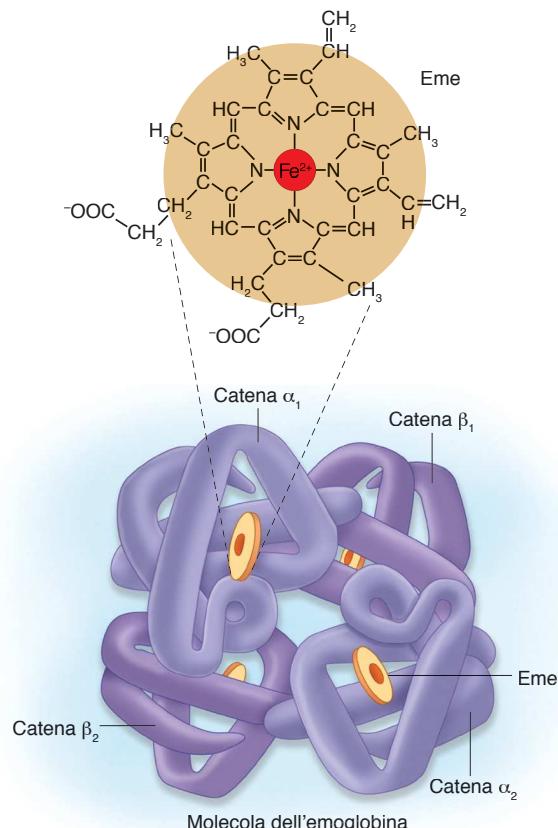


FIGURA 21-4 Struttura dell'emoglobina. L'emoglobina consiste di 4 subunità proteiche globulari, ognuna delle quali contiene una singola molecola di eme, ossia un anello porfirinico con un singolo ione ferro che si lega in maniera reversibile a una molecola d'ossigeno.

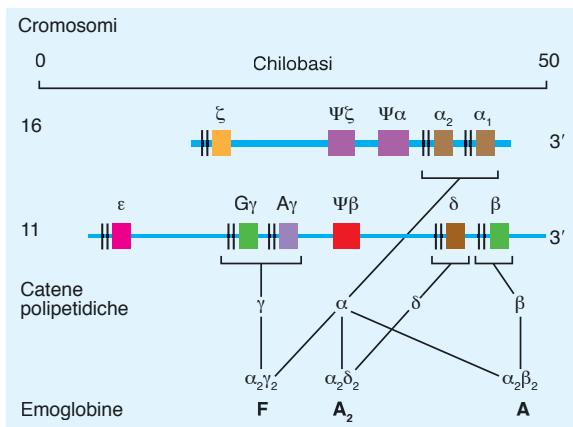


FIGURA 21-5 Struttura dei geni delle globine. I geni globinici di tipo beta (cromosoma 11) nell'uomo sono sei, cinque funzionali (epsilon, due geni gamma, delta e beta) e uno pseudogene beta. I geni epsilon vengono attivati solo nel periodo embrionale (Hb Gower I [$\zeta_2 \varepsilon_2$] e Gower II [$\alpha_2 \varepsilon_2$]). 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 fetalì vengono progressivamente sostituite. Gli eritrociti fetalì 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 tetrapirrollico 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 disiolto 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

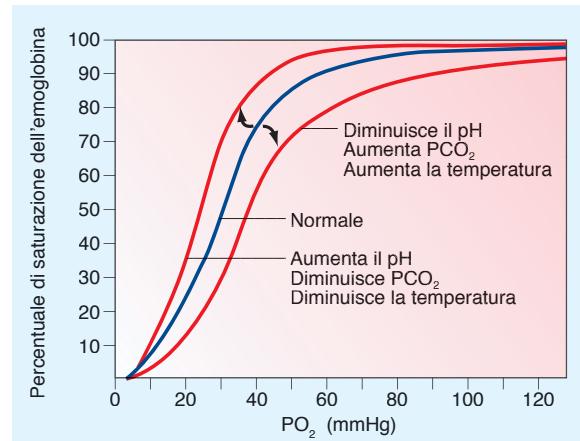


FIGURA 21-6 Curva di saturazione dell'emoglobina. Questa curva indica le normali caratteristiche di saturazione dell'emoglobina e gli effetti delle modificazioni di PO₂, pH, temperatura e PCO₂.

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/ μL o mm^3 nel maschio adulto; 3,8-5,2 milioni/ μL 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) ($90 \pm 8 \text{ fL}$), l'Hb corpuscolare media (MCH) ($30 \pm 3 \text{ pg}$) e la concentrazione media di Hb corpuscolare (MCHC) ($33 \pm 2 \text{ g/dL}$).

L'MCV viene calcolato con la seguente formula: $\text{MCV} = \text{Hct} \times 10/\text{N}^{\circ}$ 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 microcritica ($< 80 \text{ fL}$), normocitica ($80-100 \text{ fL}$) e macrocritica ($> 100 \text{ fL}$). 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: $\text{MCHC} = \text{Hb per litro} / \text{Hct}$. Quando la produzione di Hb è diminuita come nelle anemie microcritiche, 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-

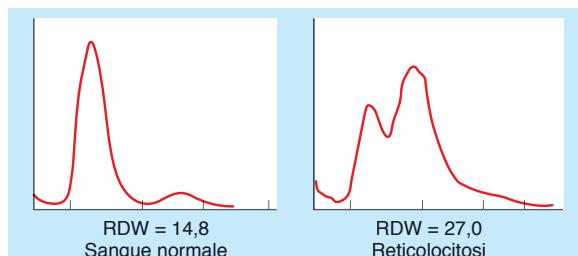


FIGURA 21-7 Esempio di indice di distribuzione del volume dei globuli rossi (RDW) in condizioni normali e di reticolocitosi.

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 (macrocitosi 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-

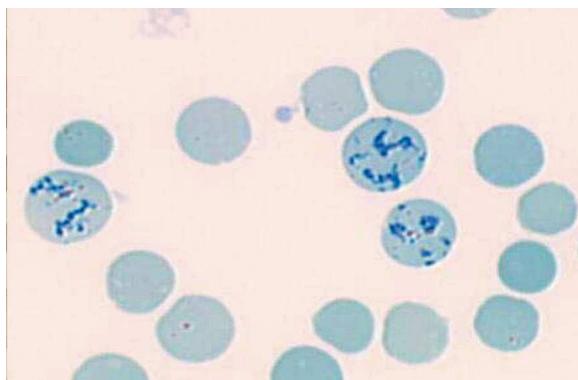


FIGURA 21-8 Reticolociti in uno striscio di sangue periferico.

ci 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 nucleo ha una configurazione a S, C o U e che occupa più della metà della 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 (reticolociti midollari; vedi sopra) o di cellule con caratteristiche specifiche (cellule a falce, cellule bersaglio, burr cell, spur cell, ecc.) (**Figura 21-9**).

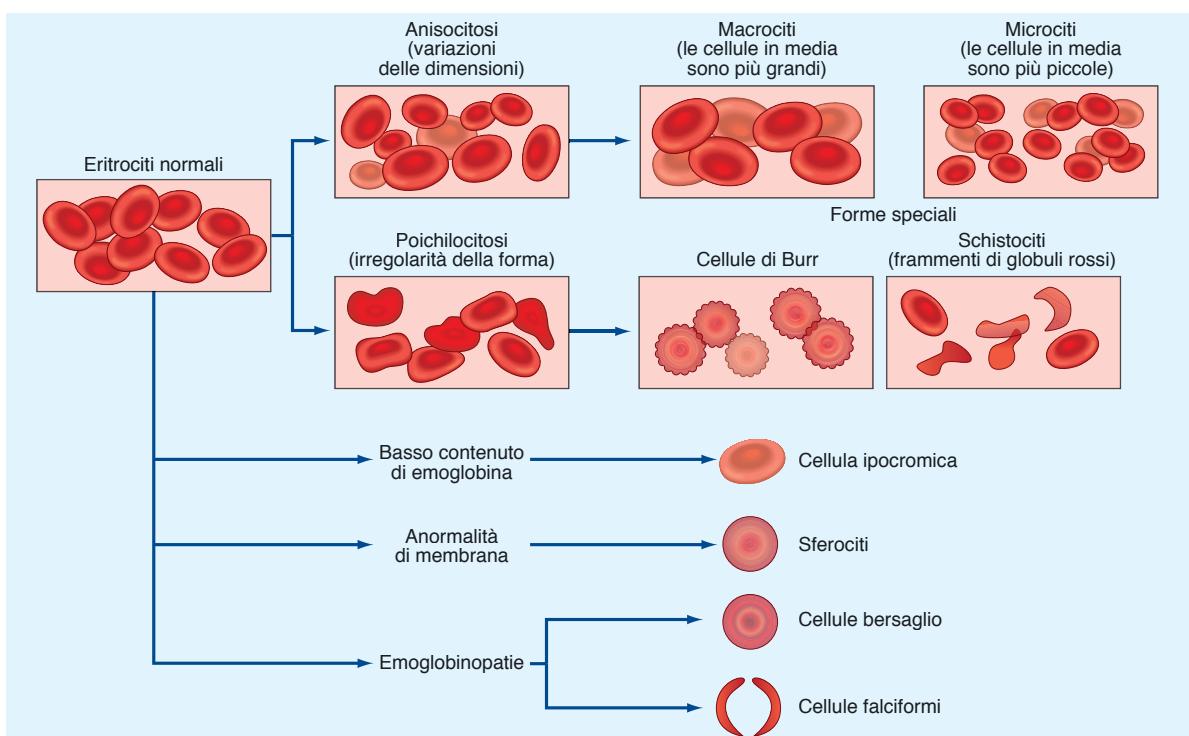


FIGURA 21-9 Alterazioni morfologiche degli eritrociti in diverse situazioni patologiche.

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 granulomatose 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

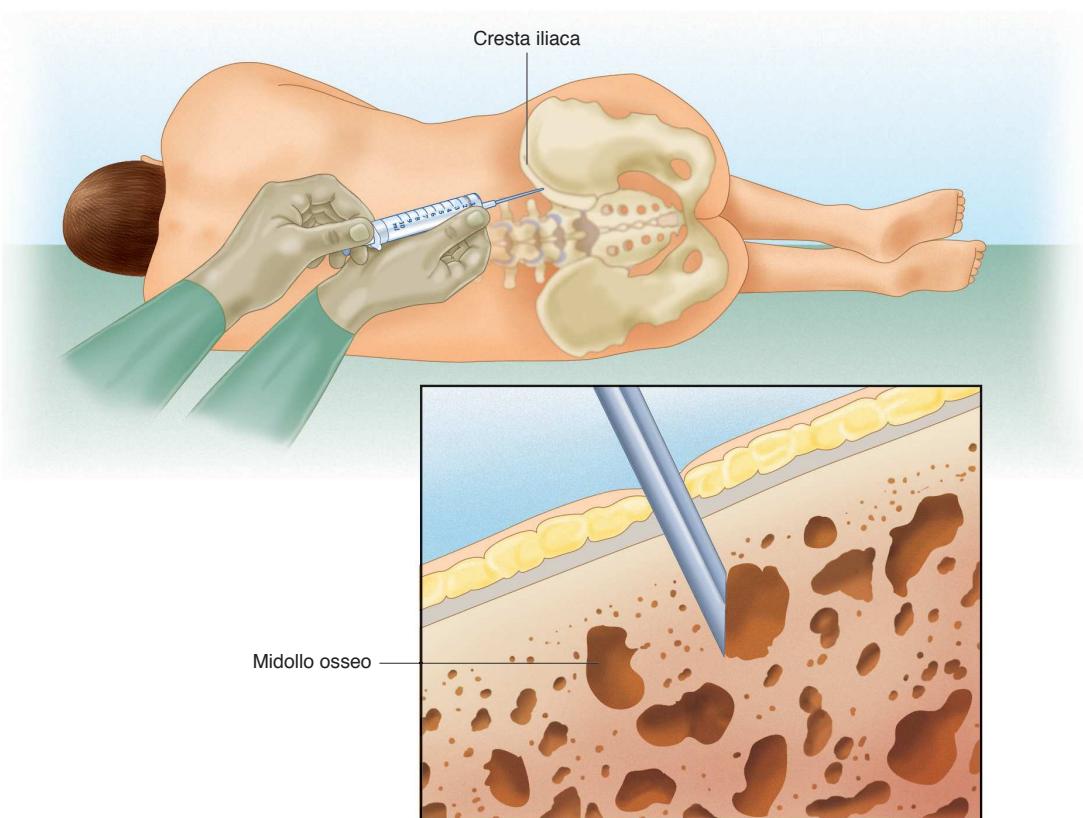


FIGURA 21-10 Modalità di esecuzione di un agoaspirato/biopsia del midollo osseo.

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**.