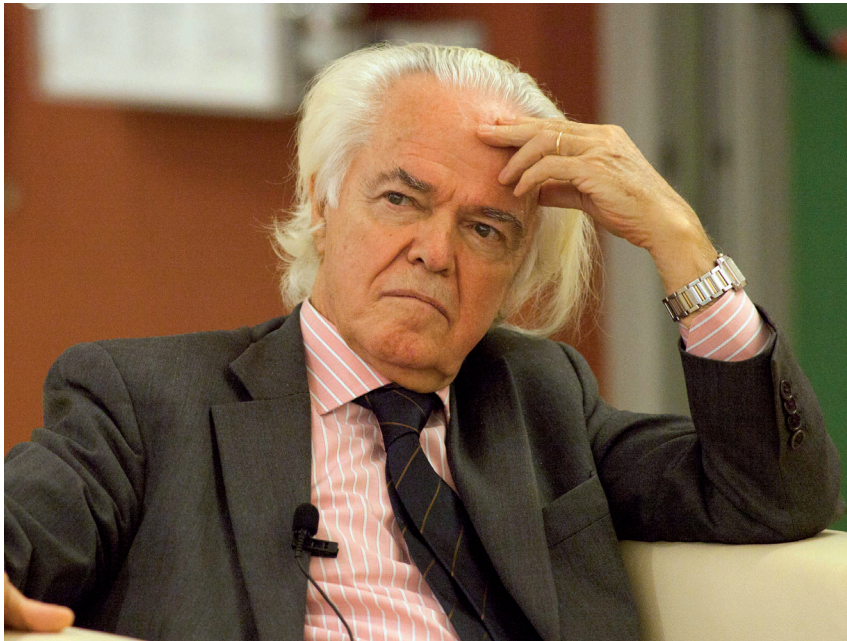


EMATOLOGIA DI MANDELLI



PROF. FRANCO MANDELLI

(foto Fabio Pacitti)

Dello stesso Editore

Antonelli Incalzi – Medicina interna per scienze infermieristiche
Antonozzi/Gulletta – Medicina di laboratorio. Logica e patologia clinica
Arienti – Le basi molecolari della nutrizione
Bates – Esame obiettivo
Betterle – Le malattie autoimmuni
Betterle – Gli autoanticorpi
Boari – Emocromo: guida rapida all'interpretazione ragionata
Boscaro – Guida pratica di endocrinologia
Cao/Dallapiccola/Notarangelo – Malattie genetiche. Molecole e geni
Castoldi – Diagnostica ematologica
Dizionario Medico Enciclopedico illustrato a colori
Coppo/Gibertini – Dizionario delle analisi e ricerche cliniche d'uso corrente
Fradà – Semeiotica medica
Ganong – Fisiologia medica
Greenspan/Forsham – Endocrinologia clinica
Grignani/Notario – Generalità – Malattie del sangue e degli organi emopoietici
Gulletta – Citochine: ruolo in alcuni meccanismi fisiopatologici ed implicazioni nella medicina di laboratorio
Janeway/Murphy/Travers/Walport – Immuno-biologia
Jawetz/Melnick/Adelberg – Microbiologia medica
Laposata – Medicina di laboratorio. La diagnosi di malattia nel laboratorio clinico
Larizza – Trattato delle malattie del sangue
Larizza/Martelli – Malattie del sangue e degli organi emopoietici
Katzung – Farmacologia
Mariuzzi – Anatomia patologica e correlazioni anatomiche cliniche
Mazzi – Tecniche istologiche e istochimiche
McCann/Foà/Smith/Conneally – Casi clinici di ematologia
Meduri/Notario – Testo-Guida alla Diagnostica clinica interattiva su CD-Rom
Milanesi/Tani/Ciapini – Immunofissazione nella diagnostica di laboratorio. Testo Atlante
Milanesi/Tani/Ciapini/Spandrio – Principi e metodi di indagine immunoelettroforetica delle proteine urinarie
Nenci/Notario Del Prete – malattie del sangue e degli organi emopoietici. Immunologia clinica
Norelli – Medicina legale
Pier/Lyczak/Wetzler – Immunologia, infezione, immunità
Pontieri – Patologia generale
Prandoni – Tromboembolismo venoso
Ravetto/Boccatto – Atlante di citodiagnostica per aspirazione con ago sottile

Ronco – La buona cucina per la salute dei reni
Siliprandi/Tettamanti – Biochimica medica Strutturale, metabolica e funzionale
Spandrio – Biochimica clinica speciale
Spandrio – Principi e tecniche di chimica clinica
Spandrio – Manuale di laboratorio
Tozzoli/Bizzaro – La diagnostica di laboratorio nelle malattie autoimmuni sistemiche
Vaira/Menegatti/Miglioli – Testo-Atlante a colori di diagnostica di laboratorio dell'infezione da *Helicobacter Pylori*
Vaira/Menegatti/Miglioli – Testo-Atlante a colori di patologia da *Helicobacter Pylori*
Verna – Diagnostica di laboratorio con i metodi della biologia molecolare

TRATTATO ITALIANO DI MEDICINA DI LABORATORIO

Fondato da A. Burlina

Vol. I: Galzigna/Plebani – Biochimica clinica generale
Vol. II: Spandrio – Biochimica clinica speciale (N. Ed.)
Vol. III: Eyquem – Microbiologia clinica
Vol. IV: Diagnostica immunologica
Vol. V: Castoldi/Rigolin/D'Onofrio/Zini – Diagnostica ematologica
Vol. VI: Di Minno/Reali – Emocoagulazione ed emostasi – Immunoematologia e trasfusione
Vol. VII: Panteghini – Interpretazione degli esami di laboratorio
Vol. VIII: Boccatto – Citopatologia diagnostica
Vol. IX: Balestrieri/D'Amora/Giordano/Napoli/Pavan – Diagnostica molecolare nella medicina di laboratorio

TRATTATO DI MEDICINA INTERNA

Fondato da P. Larizza

Vol. I: Tomo I – Generalità – Malattie del sangue e degli organi emopoietici
Vol. I: Tomo II – Malattie del sangue, degli organi emopoietici e della milza – Coagulopatie – Immunologia clinica
Vol. II: Malattie infettive
Vol. III: Malattie delle ghiandole endocrine, del metabolismo e della nutrizione
Vol. IV: Malattie osteoarticolari e del connettivo – Malattie da agenti fisici, chimici e ambientali
Vol. V: Malattie dell'apparato respiratorio
Vol. VI: Malattie del cuore e dei vasi
Vol. VII: Malattie del rene, delle vie urinarie e dell'apparato genitale maschile
Vol. VIII: Malattie del canale digerente
Vol. IX: Malattie del fegato, delle vie biliari e del pancreas
Vol. X: Malattie del sistema nervoso

EMATOLOGIA DI MANDELLI

**a cura di
GIUSEPPE AVVISATI**

2^a edizione

PICCIN

Tutti i diritti sono riservati.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

Avvertenza

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi.

ISBN 978-88-299-2960-3

Stampato in Italia

AUTORI E COLLABORATORI

LUCIA ANEMONA

Professore Aggregato in Anatomia Patologica
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Servizio di Anatomia Patologica
Dipartimento di Medicina Sperimentale - Roma

OMBRETTA ANNIBALI

Ricercatrice TD
Università Campus Bio-Medico
UOC Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
Policlinico Universitario "Campus Bio-Medico" - Roma

WILLIAM ARCESE

Professore Ordinario di Ematologia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Ematologia
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

GIOVANNI MANFREDI ASSANTO

Medico in formazione specialistica
Scuola di Specializzazione in Ematologia
"Sapienza" Università di Roma
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

GIUSEPPE AVVISATI

Professore Ordinario di Ematologia
Direttore della Scuola di Specializzazione in Ematologia
Università "Campus Bio-Medico"
Responsabile U.O.C. Ematologia e
Trapianto Cellule Staminali
Policlinico Universitario "Campus Bio-Medico" - Roma

ERMINIA BALDACCI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

MASSIMO BRECCIA

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

FRANCESCO BUCCISANO

Professore Associato di Ematologia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Ematologia
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

MARIA CANTONETTI

Professore Associato di Ematologia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Ematologia
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

TOMMASO CARAVITA DI TORRITTO

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Responsabile UOSD Ematologia
P.O. S.Spirito, Nuovo Regina Margherita
e S.Filippo Neri
ASL Roma I - Roma

CLAUDIO CARTONI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

MICHELE CEDRONE

Specialista in Ematologia
Dirigente medico
UOC Ematologia
Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata - Roma

NATALIA CENFRA

Specialista in Ematologia
Dirigente medico
UOC di Ematologia
Ospedale Santa Maria Goretti - Latina

ELISABETTA CERCHIARA

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
UOC Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
Policlinico Universitario "Campus Bio-Medico" - Roma

RAFFAELLA CERRETTI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
U.O.C. Trapianto Cellule Staminali
Fondazione Policlinico "Tor Vergata" - Roma

ANTONIO CHISTOLINI

Ricercatore confermato
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

PAOLO CIANCIULLI

Specialista in Ematologia
Dirigente medico in quiescenza
ASL Roma 2 - Roma

GIUSEPPE CIMINO

Professore Associato di Ematologia
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Medicina Traslazionale e Precisione
UOC di Ematologia
Ospedale Santa Maria Goretti - Latina

SERELINA COLUZZI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Responsabile UOS Immunoematologia Speciale
UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

LAURA CUDILLO

Professore Aggregato di Ematologia,
Università degli Studi "Tor Vergata"
Direttore U.O.C. Ematologia e Trapianto
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata- Roma

GOTTARDO DE ANGELIS

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
U.O.C. Trapianto Cellule Staminali
Fondazione Policlinico "Tor Vergata" - Roma

MARIELLA D'ANGIÒ

Specialista in Ematologia
"Sapienza" Università di Roma
Medico in formazione specialistica
Scuola di Specializzazione in Pediatria
Università di Milano "Bicocca"
AOU San Gerardo di Monza - Milano

PAOLO DE FABRITIIS

Professore Associato di Ematologia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Direttore UOC di Ematologia, Ospedale S. Eugenio
ASL Roma 2 - Roma

LIDIA DE FELICE

Dirigente Biologo
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Medicina Molecolare
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

MARIANNA DE MURO

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
UOC Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
Policlinico Universitario "Campus Bio-Medico" - Roma

MARIA ILARIA DEL PRINCIPE

Ricercatrice Confermata
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Ematologia
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

ALICE DI ROCCO

Ricercatore TD
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

DANIELA DIVERIO

Dirigente Biologo
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Medicina Traslazionale e Precisione
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

MARIADOMENICA DIVONA

Tecnico di Laboratorio Biomedico
Fondazione Policlinico "Tor Vergata" - Roma

FABIO EFFICACE

Head, Health Outcome Research Unit
Fondazione GIMEMA "Franco Mandelli" ONLUS - Roma

PAOLA FAZI

Direttore Central Office
Fondazione GIMEMA "Franco Mandelli" ONLUS - Roma

SUSANNA FENU

Specialista in Ematologia
Dirigente medico
UOC Ematologia
Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata - Roma

DANIELA FRABONI

Dirigente Biologa
Fondazione Policlinico "Tor Vergata" - Roma

GIANLUCA GIOVANNETTI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
UOS Immunoematologia Speciale
UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

CORRADO GIRMENIA

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico "Umberto I" - Roma

ANNA PAOLA IORI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

EDOARDO LA SALA

Project Manager, Biostatistico
Fondazione GIMEMA “Franco Mandelli” ONLUS,
Roma

ROBERTO LATAGLIATA

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

FRANCESCO LO COCO

Professore Ordinario di Ematologia
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”
Cattedra di Ematologia
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

GIUSEPPE ALFONSO LOMBARDO

Dermatologo
Libero Professionista
Università Campus Bio-Medico - Roma

ALESSANDRA MANCINO

Project Manager, Regulatory Affairs
Fondazione GIMEMA “Franco Mandelli” ONLUS - Roma

MAURIZIO MARTELLI

Professore Associato di Ematologia
“Sapienza” Università di Roma
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

LUCA MAURILLO

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Fondazione Policlinico “Tor Vergata” - Roma

FRANCESCA ROMANA MAURO

Ricercatrice Confermata
“Sapienza” Università di Roma
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

FEDERICO MECONI

Medico in formazione specialistica
Scuola di Specializzazione in Ematologia
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata” - Roma

ANDREA MENGARELLI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
UOSD Ematologia
Dipartimento Clinico Sperimentale Oncologico
IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma

SIMONE MIRABILII

Assegnista di Ricerca
“Sapienza” Università di Roma
Laboratorio di Cinetica Cellulare e
Proteomica Applicata,
Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare - Roma

ENRICO MONTEFUSCO

Professore Aggregato di Ematologia
“Sapienza” Università di Roma
dirigente medico
UOC di Ematologia
AOU Sant’Andrea - Roma

CLARA NERVI

Professore Ordinario di Istologia
“Sapienza” Università di Roma
Dipartimento di Scienze e Biotecnologie
Medico-Chirurgiche - Roma

PASQUALE NISCOLA

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
UOC Ematologia,
Ospedale Sant’Eugenio - CTO
ASL Roma 2 - Roma

CAROLINA NOBILE

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
UOC Medicina Trasfusionale e Terapie Cellulari
Policlinico Universitario “Campus Bio-Medico” - Roma

ODOARDO MARIA OLIMPIERI

Specialista in Ematologia
Ex Dirigente Medico
Policlinico Universitario “Campus Bio-Medico” - Roma

TIZIANA OTTONE

Assegnista di Ricerca
Università “Tor Vergata”
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

PAOLA PANETTA

Biologa
Fondazione Policlinico “Tor Vergata” - Roma

FRANCESCA PAOLA PAOLONI

Biostatistica
Fondazione GIMEMA “Franco Mandelli” ONLUS - Roma

MARIA TERESA PETRUCCI

Specialista in Ematologia
Dirigente Medico
Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

ALESSANDRA PICARDI

Professore Aggregato di Ematologia,
Università degli Studi “Tor Vergata”
Direttore U.O.C. Trapianto Cellule Staminali
Ospedale Cardarelli - Napoli

ALESSANDRO PULSONI

Professore Associato di Ematologia
 “Sapienza” Università di Roma
 Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
 AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

MARIA ROSARIA RICCIARDI

Ricercatore TD
 “Sapienza” Università di Roma
 Laboratorio di Cinetica Cellulare e
 Proteomica Applicata,
 Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare - Roma

AZZURRA ROMEO

Dirigente medico
 Specialista in Ematologia
 UOC di Ematologia
 Ospedale Santa Maria Goretti - Latina

CRISTINA SANTORO

Specialista in Ematologia
 Dirigente Medico
 Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia
 AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

CHIARA SARLO

Specialista in Ematologia
 Dirigente medico
 UOC Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
 Policlinico Universitario “Campus Bio-Medico” - Roma

ANTONIO SPADEA

Specialista in Ematologia
 Dirigente Medico
 UOSD Ematologia e Trapianti
 Dipartimento Clinico Sperimentale Oncologico
 IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma

ROBERTO STASIT

Consultant Haematologist and Honorary Senior Lecture
 St. George’s Hospital and Medical School
 London, UK

AGOSTINO TAFURI

Professore Associato di Ematologia
 “Sapienza” Università di Roma
 Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare,
 Responsabile del Laboratorio di Cinetica Cellulare e
 Proteomica Applicata
 Direttore UOC Ematologia
 AOU “Sant’Andrea” - Roma

ANNA MARIA TESTI

Ricercatrice confermata
 “Sapienza” Università di Roma”
 Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
 AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

MARIA CRISTINA TIRINDELLI

Ricercatrice Confermata
 Università “Campus Bio-Medico”
 Responsabile UOC Medicina Traslazionale e
 Terapie Cellulari
 Policlinico Universitario “Campus Bio-Medico” - Roma

ADRIANO VENDITTI

Professore Associato di Ematologia
 Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”
 Cattedra di Ematologia
 Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

MARCO VIGNETTI

Presidente, Fondazione GIMEMA “Franco Mandelli”
 ONLUS
 Ricercatore confermato,
 “Sapienza” Università di Roma
 Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
 AOU Policlinico “Umberto I” - Roma

MARIA TERESA VOSO

Professore Associato di Ematologia
 Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”
 Cattedra di Ematologia
 Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione - Roma

*A mia moglie, Hanni, che, anche nei momenti più duri,
mi ha sempre supportato rendendomi la vita piacevole e semplice.*

*Ai miei figli David, Francesco, Emanuele ed ai mie nipoti
Milo, Maya, Daniel Emre, Giacomo, Rebecca e Luca Kerim
per la gioia e l'amore che sanno donarmi.*

*Ai miei maestri Prof. Franco Mandelli, Prof. Giuseppe Papa e
Prof. Jan Wouter ten Cate che mi hanno trasmesso l'amore per la Medicina,
l'Ematologia, il Malato e la Ricerca.*

*A Francesco Lo Coco cui mi legava l'amore per l'Ematologia,
la Musica e la Cultura e con cui ho condiviso la fantastica avventura
che ha portato alla guarigione della Leucemia Acuta Promielocitica*

GIUSEPPE AVVISATI

PREFAZIONE

ALLA 2^a EDIZIONE

Una nuova edizione di un libro è sempre motivo di orgoglio per gli autori perché significa che il libro è stato apprezzato e la prima edizione è esaurita. Questa seconda edizione esce a distanza di 5 anni dalla prima per volontà dell'editore Piccin. In questo periodo la nostra specialità ha conosciuto notevoli e numerosi progressi che hanno consentito l'entrata nella pratica clinica giornaliera di terapie considerate sperimentali nella precedente edizione. I capitoli sono stati tutti rivisti e aggiornati dagli autori e collaboratori e questo ha avuto un riflesso nel numero delle pagine di testo che sono aumentate di circa 70 rispetto alla precedente edizione. Oltre il 90% del testo ha subito delle revisioni più o meno profonde e questo si riflette anche nelle voci bibliografiche aggiornate, in alcuni casi, al 2019. Purtroppo, il Prof Franco Mandelli, nostro maestro, non ha potuto vedere la luce di questa seconda edizione. A lui va tutta la nostra riconoscenza per gli insegnamenti che ci ha dato e che nel suo spirito abbiamo cercato di trasmettere con questa seconda edizione. Credo, comunque, di interpretare la volontà di tutti gli Autori se questa seconda edizione viene dedicata al Prof. Francesco Lo Coco, cui ci ha legato un'amicizia ed una collaborazione pluriennale, scomparso pochi giorni prima dell'uscita di questa edizione. Chi era il Prof Francesco Lo Coco non c'è bisogno di spiegarlo ai Colleghi ematologi, ma alcune cose vanno dette e ricordate per i pochi che non lo conoscevano. Francesco, come tutti noi lo chiamavamo, era prima di tutto un amico sempre pronto e disponibile verso chiunque, era uomo di profonda cultura dotato di quella modestia profonda e sincera propria dei grandi. Il suo sorriso e la sua intelligenza trasmettevano immediata simpatia, entusiasmo ed energia a tutti coloro che hanno avuto la fortuna di lavorare con lui o anche solo di incontrarlo. Francesco era conosciuto ed apprezzato in tutto il mondo come dimostrato dai numerosi premi e riconoscimenti ricevuti nel corso della sua carriera. Il suo contributo per giungere ad ottenere la guarigione di oltre il 90% dei pazienti affetti da leucemia acuta promielocitica, una forma una volta definita "la vera leucemia acuta", è stato fondamentale. La sua scomparsa lascia un vuoto incolmabile nell'Ematologia italiana.

Caro Francesco, ti dedichiamo questa edizione come segno del nostro ricordo e a tua memoria per i Colleghi e i giovani medici che leggeranno queste pagine.

Grazie Francesco, ci mancherai.

PREFAZIONE

ALLA 1^a EDIZIONE

Nel panorama Italiano sono molti i testi di Ematologia presenti, tutti ad alto livello e tutti con caratteristiche che li rendono familiari ai lettori. Pertanto, non si sentiva la necessità di un nuovo testo di Ematologia “per studenti”. Tuttavia, l’insistenza dell’editore Nicola Piccin di Padova che vedeva spazio per un testo di Ematologia “diverso” da quelli già in commercio, mi ha stimolato nel cercare la collaborazione di altri colleghi “allievi” del Prof. Franco Mandelli per dare alla luce un nuovo testo che fosse anche un riconoscimento al nostro comune maestro il cui contributo al progresso dell’Ematologia Italiana è innegabile. Infatti, il Prof. Mandelli, ha praticamente fondato la Scuola Ematologica Romana, ha contribuito a rivitalizzare l’Ematologia Italiana, è stato l’ideatore del Gruppo Cooperativo GIMEMA ed è attualmente presidente dell’AIL. Per tutti questi motivi, d’accordo con l’editore Piccin, si è deciso di chiamare questo testo “Ematologia di Mandelli”. Il testo, inizialmente indirizzato agli studenti di medicina, è diventato un testo molto più complesso e sicuramente utile anche agli specializzandi ed ai cultori della materia come base di partenza per i loro approfondimenti. Dal punto di vista scientifico l’ematologia, più di altre specialità, è a cavallo tra la ricerca biomedica di base e la ricerca clinica più avanzata. Questa caratteristica è insita nel sangue stesso che, essendo una sostanza liquida, consente agli ematologi di poter disporre facilmente di una “biopsia del tessuto” per poter studiare in laboratorio i meccanismi molecolari più fini e/o per verificare una loro intuizione e/o l’efficacia di una terapia. Infatti, il prelievo di sangue per un ematologo è equivalente ad una biopsia di tessuto solido per un altro specialista ed è anche questa peculiarità che rende l’ematologia “diversa” rispetto ad altre specialità mediche. Inoltre, la scuola ematologica italiana, è riconosciuta come una delle migliori nel mondo, ed in Italia risulta essere la prima come produzione scientifica di alto livello tra le varie specialità mediche. Per tutti questi motivi, chi si avvicina a questa specialità con entusiasmo può raggiungere grossi traguardi scientifici e professionali.

Il libro è organizzato in sezioni autonome che abbracciano tutte le competenze che sono necessarie per entrare nel mondo affascinante dell’Ematologia, dalle scienze biologiche di base fino alle procedure terapeutiche più avanzate, non tralasciando le terapie di supporto e accenni alla sperimentazione clinica ed alla statistica medica. I capitoli dedicati alle patologie ematologiche più frequenti sono per la maggior parte corredati di un caso clinico reale, preso dalla pratica giornaliera di ognuno dei collaboratori e che descrive bene il tipo di patologia. Particolarmente utili, per approfondire alcuni argomenti specialistici, sono i box presenti in alcuni capitoli. Il nostro impegno è quello di aggiornare il testo ogni 3 anni in modo

da mantenere sempre attuale la materia, se ci riusciremo sarà anche merito dei lettori che fin da ora invito a fornire suggerimenti e correggere eventuali errori che non mancano mai in un testo di nuova concezione, nonostante l'impegno messo da tutti nella correzione delle bozze. Infine, questo testo non sarebbe stato mai possibile senza il lavoro certosino del disegnatore scientifico Marco Marzola, della signora Barbara Ceriali e l'entusiasmo dell'editore Nicola Piccin. Come avrete modo di apprezzare, grande cura è stata data alla grafica, alle illustrazioni ed all'impaginazione che rendono il testo facilmente fruibile da tutti.

PROF. GIUSEPPE AVVISATI

Roma, Ottobre 2013

PRESENTAZIONE

Aggiungo alla prefazione del professor Giuseppe Avvisati qualche personale considerazione. Ho sempre considerato Giuseppe uno dei miei migliori allievi, ma sono certo che soltanto lui con la Sua passione per l'insegnamento avrebbe potuto realizzare in così breve tempo questo trattato. Ha avuto anche una grande intuizione quella di scegliere come collaboratori solo i "giovani" cioè gli allievi dei miei allievi. Con lui dei "non giovani" c'è soltanto il professor William Arcese, Suo coetaneo, per la stima reciproca che li lega da sempre.

Mi ha particolarmente colpito e commosso la Sua idea di chiamare questa Sua opera *Ematologia di Mandelli*.

Questo titolo è un grande riconoscimento per me che ho sempre dato ai miei allievi un insegnamento non solo per guidarli nella loro professione, ma anche nella loro vita cercando di dare ai malati ed ai loro famigliari, e non solo, tanta umanità. Voglio ringraziare l'editore Nicola Piccin anche per aver accettato la denominazione "Ematologia di Mandelli".

PROF. FRANCO MANDELLI

INDICE GENERALE

GENERALITÀ

Capitolo 1

EMBRIOLOGIA DELL'EMOPOIESI ED EMOPOIESI

(C. Nervi)	3
Emopoiesi embrionale o primitiva	4
Emopoiesi definitiva o adulta	5
Emopoiesi midollare	5
Eritropoiesi	9
Granulocitopoiesi	10
Monocitopoiesi	12
Megacariocitopoiesi	13
Linfopoiesi e linfociti	14
Bibliografia	17

Capitolo 2

LA CELLULA STAMINALE EMATOPOIETICA

(L. De Felice)	19
Le cellule staminali	19
Definizione	19
Caratteristiche e potenzialità	19
Quiescenza	19
Modalità di divisione: simmetrica verso asimmetrica	21
Potenzialità	21
Differenze fra la potenzialità delle cellule staminali embrionali ed adulte	22
La cellula staminale ematopoietica	23
Generalità	23

Caratterizzazione delle HSCs	25
Determinazione del potenziale proliferativo delle HSCs	27
La nicchia ematopoietica	29
La nicchia endosteale	31
La nicchia vascolare	33
Uso clinico: il trapianto di cellule staminali ematopoietiche	34
Le fonti di HSCs: il midollo osseo ematopoietico	35
Il sangue venoso periferico	36
Il sangue di cordone ombelicale	36
Uso clinico: approcci sperimentali	39
Amplificazione in vitro delle cellule staminali ematopoietiche	39
Amplificazione in vitro delle cellule staminali mesenchimali (MSCs)	40
Prospettive future: le Induced Pluripotent Stem Cells	43
Bibliografia	44

Capitolo 3

PROLIFERAZIONE, CICLO CELLULARE, APOPTOSI E METABOLISMO NELLE EMOPATIE MALIGNI: MARCATORI BIOLOGICI PER TERAPIE INNOVATIVE MOLECOLARI

(A. Tafuri, M.R. Ricciardi, con la collaborazione di S. Mirabili)	47
Proliferazione e ciclo cellulare	47

Introduzione	47
La proliferazione cellulare	47
Cicline e chinasi ciclina-dipendenti	48
La proteina del retinoblastoma nella regolazione trascrizionale del ciclo cellulare	49
Inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti ..	50
Fase G ₀	50
Alterazioni del controllo del ciclo cellulare nelle emopatie maligne	51
La proteina p53	53
Segnali di trasduzione proliferativi e terapie innovative molecolari	55
Il pathway di PI3K/PTEN/Akt/mTOR ..	55
Il pathway di Ras/Raf/MEK/ERK1/2 ..	57
L'apoptosi	58
Induzione	59
Esecuzione	59
Riconoscimento e fagocitosi	60
Le principali vie apoptotiche	60
Bcl-2 nelle emopatie maligne e terapie innovative molecolari	63
Interazioni tra pathway proliferativi e anti-apoptotici	65
Il metabolismo delle cellule neoplastiche ..	66
Conclusioni	67
Bibliografia	67

Capitolo 4

LA CITOGENETICA E LA BIOLOGIA MOLECOLARE NELLE NEOPLASIE EMATOLOGICHE

(F. Lo Coco, in collaborazione con
M.T. Voso, M. Divona, T. Ottone, P. Panetta,
D. Diverio)

Introduzione	69
La citogenetica	69
Analisi del cariotipo	69
FISH	70
Biologia molecolare	71
La tecnologia Q-LAMP	72
La tecnologia Digital Droplet PCF (ddPCR) ..	72
La tecnologia del Next Generation Sequencing (NGS)	73
Diagnosi molecolare e genetica nella leucemia acuta mieloide	74
Diagnosi molecolare e genetica nella leucemia acuta linfoide	77
Diagnostica molecolare nelle sindromi mieloproliferative croniche (SMPC)	79
Leucemia Mieloide Cronica	80
Il cromosoma Philadelphia	80
Sindromi Meiloproliferative Croniche	

pH-negative	81
Le mutazioni di JAK-2	81
Le mutazioni di MPL	82
Le mutazioni di CALR	83
Conclusioni	83
Bibliografia	83

Capitolo 5

RUOLO DELL'IMMUNOFENOTIPO NELLA DIAGNOSTICA EMATOLOGICA E NELLA DETERMINAZIONE DELLA MALATTIA MINIMA RESIDUA

(F. Buccisano in collaborazione con
D. Fraboni, L. Maurillo)

Introduzione	85
Struttura del citofluorimetro	87
Parametri citofluorimetrici	87
Acquisizione ed interpretazione dei dati citofluorimetrici	88
La citofluorimetria in ematologia	89
Caratterizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie e dei leucociti	90
Determinazione quantitativa delle cellule staminali ematopoietiche	92
Emoglobinuria parossistica notturna	92
Diagnosi delle patologie ematologiche neoplastiche	94
Sindromi linfoproliferative croniche a cellule B	94
Sindromi linfoproliferative croniche a cellule T	96
Leucemie acute	97
Leucemie acute linfoidi	97
Leucemie acute mieloidi	97
Leucemia acuta a fenotipo misto	98
Sindromi mielodisplastiche	99
Determinazione della malattia minima residua (MMR)	99
Altre applicazioni della citofluorimetria ..	100
Bibliografia	102

Capitolo 6

IL SANGUE VENOSO PERIFERICO E DEL MIDOLLO OSSEO EMATOPOIETICO: PRINCIPI DI CITOMETRIA AUTOMATIZZATA E MORFOLOGIA DEGLI ELEMENTI DEL SANGUE

(M. Cedrone, S. Fenu)

Principi di funzionamento dei moderni analizzatori emocromocitometrici	103
Il principio impedenziometrico di Coulter ..	105
Sistemi ottici basati sulla luce laser	105
Reazioni chimiche con la mieloperossidasi ..	106

Valori normali dell'emocromo e limiti decisionali	107
Morfologia del sangue venoso periferico e del sangue del midollo osseo ematopoietico	113
Aspetti tecnici dello striscio di sangue venoso periferico (SVP) o di sangue prelevato dal midollo osseo ematopoietico	115
Principi di conta al microscopio ottico delle cellule ematiche	121
Valutazione morfologica dello striscio di SVP	121
Valutazione morfologica dello striscio di sangue del midollo osseo ematopoietico	122
DESCRIZIONE ED IMMAGINI DELLE CELLULE DEL SANGUE PERIFERICO E DEL MIDOLLO EMATOPOIETICO	124
Morfologia dei globuli rossi	125
Morfologia dei leucociti	125
Granulociti	125
Linfociti	130
Monociti	131
Piastrine	131
Il sangue del midollo osseo ematopoietico	135
Valutazione morfologica delle cellule della filiera mieloide nel sangue del midollo ematopoietico	137
Cellule della serie granuloblastica	137
Cellule della serie eritroblastica	137
Cellule della serie megacariocitaria	137
Cellule della serie linfocitaria	138
Altre cellule presenti nel midollo osseo ematopoietico	138
Tecnica di colorazione panottica	142
Metodologia: colorazione manuale con May Grünwald-Giemsa	143
Colorazione sopravitale (privo di fissativo) per i reticolociti con blu brillante di cresile	145
Colorazioni particolari: la citochimica	145
Bibliografia	146
Capitolo 7	
MANIFESTAZIONI CLINICHE (SEGNI E SINTOMI) NELLE PATOLOGIE EMATOLOGICHE	147
<i>(G. Avvisati, O. Annibaldi)</i>	
L'anamnesi in ematologia	147
Esame obiettivo in ematologia	148
Manifestazioni emorragiche	148
Anamnesi	148
Clinica	153
Esami di laboratorio di primo livello in presenza di manifestazioni emorragiche	153
Diagnosi	155
Terapia	156
Anemia (generalità)	156
Alterazioni numeriche dei globuli bianchi e delle piastrine	156
Linfoadenomegalia	158
Eziologia	158
Storia clinica	158
Epidemiologia	158
Fisiopatologia e patogenesi	158
Quadro clinico	159
Segni e sintomi	159
Accertamenti diagnostici	160
Diagnosi	160
Decorso e prognosi	160
Terapia	160
Splenomegalia	162
Le cause di splenomegalia	163
Quadro clinico	163
Esame obiettivo	163
Diagnosi	164
Terapia	165
Capitolo 8	
LABORATORIO DI BASE IN EMATOLOGIA	167
<i>(O. Annibaldi, G. Avvisati)</i>	
L'interpretazione dei comuni esami di laboratorio	169
Anemia	169
Poliglobulia	169
Leucocitosi	169
Leucopenia	169
Trombocitosi	170
Trombocitopenia	171
Le anomalie dell'elettroforesi proteica	171
Esami diagnostici di secondo livello	171
Aspirato midollare	171
Definizione	171
Indicazione	171
Preparazione del materiale	172
Preparazione del paziente	172
Svolgimento dell'esame	172
Sorveglianza dopo l'esame	172
Biopsia osteomidollare	172
Definizione	172
Indicazione	172
Preparazione del materiale	172
Preparazione del paziente	173
Svolgimento dell'esame	173
Sorveglianza dopo l'esame	173
Tipizzazione immunofenotipica	173
Esame citogenetico	173
Esami di biologia molecolare	174

ANEMIE, CITOPENIE, APLASIA

Capitolo 9

ANEMIA (GENERALITÀ)	177
<i>(G. Avvisati)</i>	
Definizione	177
Classificazione	178
Diagnosi di anemia	182
Caratteristiche generali	182
Sintomatologia clinica generale delle anemie	184
Esami di laboratorio	185
Terapia	186

Capitolo 10

ANEMIE CARENZIALI	187
<i>(G. Avvisati, M. De Muro, M.C. Tirindelli)</i>	
Anemia da carenza di ferro	187
Eziologia e patogenesi	189
Presentazione clinica	190
Diagnosi	190
Esami strumentali	192
Trattamento	192
IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)	193
Bibliografia essenziale	194
Anemia macrocitica	194
Definizione	194
Anemia megaloblastica	194
Definizione	194
Anemia macrocitica megaloblastica da carenza di vitamina B12	195
Metabolismo della vitamina B12	195
Sorgenti alimentari, fabbisogno, contenuto nel corpo umano	195
Assorbimento e trasporto	197
Funzioni	197
Presentazione clinica	199
Diagnosi	199
Terapia	199
E il caso clinico?	200
Anemia perniciosa	200
Fisiopatologia	200
Meccanismi di malassorbimento della vitamina B12	201
Associazioni con altre malattie autoimmuni	201
Presentazione clinica	201
Diagnosi	201
Terapia	201
Altre cause di carenza di vitamina B12	201
Anemia macrocitica megaloblastica da carenza di folati	202
Struttura e funzioni dei folati	202

Assorbimento e trasporto	202
Presentazione clinica degli stati di carenza di folati	203
Diagnosi di laboratorio	203
Quadri clinici causati da carenza di folati	203
Stati di carenza nutrizionale	203
Stati di malassorbimento di acido folico	204
Stati di aumentato fabbisogno in folati	204
Stati di difettoso utilizzo dei folati	204
Terapia della carenza di folati	205
Anemie macrocitarie megaloblastiche non responsive alla terapia con vitamina B12 o folati	205
Anemia macrocitica non megaloblastica	205
Bibliografia essenziale	206

Capitolo 11

ANEMIA DA MALATTIE CRONICHE	207
<i>(M. De Muro, M.C. Tirindelli, G. Avvisati)</i>	
Fisiopatologia della ACD	207
Deviazione del traffico del ferro dal plasma ai depositi, con accumulo nel sistema reticoloendoteliale	209
Inibizione della proliferazione e differenziazione eritroide	210
Inadeguata sintesi di eritropoietina rispetto al grado di anemia o inadeguata risposta all'eritropoietina	210
Eritrofagocitosi e riduzione della sopravvivenza dei globuli rossi	210
Possibili "vantaggi" dell'anemia delle malattie croniche	211
Sintomatologia	211
Diagnosi	211
Terapia	212
Bibliografia	212

Capitolo 12

LE ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI	213
<i>(S. Coluzzi, G. Giovannetti)</i>	
Introduzione	214
Definizione	215
Epidemiologia	215
Diagnosi	215
Classificazione sierologica delle AEA	216
AEA da anticorpi caldi	216
AEA da anticorpi freddi	218
AEA di tipo misto	219
AEA di tipo bifasico, detta anche emoglobinuria parossistica a frigore (EPF)	219
Etiologia	219
Altre condizioni cliniche associate ad autoimmunizzazione eritrocitaria	221
Patogenesi	221

Sintomatologia delle AEA	222	Hb	243
Segni di laboratorio	223	Striscio di sangue periferico	243
Trattamento e prognosi	223	Resistenze globulari osmotiche	244
Bibliografia	225	Analisi molecolare	244
Capitolo 13		Indagini complementari di chimica	
ANEMIA DA DIFETTI DELLE PROTEINE DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA	227	clinica	244
(G. Avvisati, M.C. Tirindelli)		Diagnosi differenziale	244
Difetti congeniti	227	Coesistenza di α -talassemia	245
Sferocitosi ereditaria (SE)	227	Coesistenza di δ -talassemia	245
Definizione	227	Consulenza genetica e diagnosi prenatale	246
Epidemiologia	227	Terapia della talassemia major	246
Eziopatogenesi	228	Terapia trasfusionale	246
Quadro clinico	228	Valutazione del sovraccarico di ferro	247
Diagnosi	228	Terapia del sovraccarico di ferro	247
Decorso, complicanze e prognosi	228	Terapia ferrochelante	247
Terapia	229	Trattamento delle complicanze	249
Ellissocitosi ereditaria	229	Splenectomia	249
Definizione	229	Trapianto di HSCs	249
Epidemiologia	229	Idrossiurea	249
Eziopatogenesi	229	Terapia della talassemia intermedia	250
Quadro clinico	230	Induzione della sintesi di HbF	250
Diagnosi	230	Prognosi	250
Decorso complicanze e prognosi	230	Alfa talassemie	250
Terapia	230	Idrope fetale da emoglobina Bart's	250
Stomatocitosi ereditaria	230	Malattia da emoglobina H (HbH)	251
Bibliografia essenziale	230	Nuove strategie terapeutiche nel trattamento delle beta-talassemia	252
Capitolo 14		Terapia genica	252
DISORDINI EREDITARI DELL'EMOGLOBINA: TALASSEMIE	231	Miglioramento della eritropoiesi inefficace	252
(P. Cianciulli)		Inibitori JAK2	252
Definizione e sinonimi	232	Activin receptor II ligand traps	252
Ontogenesi dell'emoglobina	232	Miglioramento della disregolazione del ferro	253
Epidemiologia	233	Manipolazione dei livelli di epcidina	253
Eziologia	234	Manipolazione di ferroportina e di HIF 2 alfa	254
Fisiopatologia	235	Bibliografia	254
Trasmissione ereditaria	235	Capitolo 15	
Descrizione clinica	235	DISORDINI EREDITARI DELL'EMOGLOBINA: EMOGLOBINOPATIE	255
Beta talassemia major	236	(P. Cianciulli)	
Complicanze correlate al sovraccarico di ferro	237	Definizione	255
Beta talassemia intermedia	239	Anemia falciforme	255
Talassemia da emoglobina lepore	241	Definizione	255
$\delta\beta$ talassemie	242	Diffusione	255
Persistenza ereditaria di HbF (HPFH)	242	Basi molecolari	256
Beta talassemia minor	242	Patogenesi	258
Beta talassemia associata ad altre emoglobinopatie	242	Clinica	259
Diagnosi	243	Crisi emolitiche	259
Diagnosi clinica	243	Crisi vaso-occlusive	260
Diagnosi ematologica	243	Terapia della VOC	260
Indici eritrocitari	243	Sindrome mani-piedi (hand-foot syndrome)	261
Analisi qualitativa e quantitativa della		Sindrome polmonare acuta (acute	

chest syndrome = ACS)	262	Caratteristiche cliniche	288
Accidenti vascolari	263	Diagnosi di laboratorio	288
Sequestro splenico	264	Diagnosi differenziale	288
Infarti splenici	264	Le microangiopatie trombotiche	289
Priapismo	264	La porpora trombotica trombocitopenica	
Complicanze croniche	264	(TTP = thrombocytopenic thrombotic	
Ipertensione polmonare (IP)	264	purpura) ereditaria ed acquisita	288
Manifestazioni oculari	265	Microangiopatia trombotica complemento	
Insufficienza renale	266	mediata ereditaria e acquisita	292
Ulcere trofiche agli arti inferiori	266	Sindrome emolitico-uremica mediata	
Colelitiasi	266	dalla tossina Shiga (ST-HUS)	292
Necrosi asettica delle ossa lunghe	266	Microangiopatia trombotica mediata	
Decorso clinico	267	da farmaci	292
Diagnosi di laboratorio	267	Altre forme di microangiopatia trombotica	293
Terapia	267	Il danno d'organo nella TMA	294
Farmaci che si oppongono alla		Bibliografia essenziale	294
polimerizzazione dell'HBS (induttori			
di HBF)	269		
Trapianto di midollo	269		
Terapia genica	269		
Bibliografia selezionata	270		
Capitolo 16			
ANEMIE EMOLITICHE EREDITARIE PER			
PATOLOGIE DEGLI ENZIMI ERITROCITARI	273		
<i>(P. Cianciulli)</i>			
Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi			
(G6PD)	274		
Epidemiologia	274		
Classificazione	275		
Sintomatologia	275		
Favismo	275		
Fattori ambientali	275		
Espressione nei maschi e nelle femmine	276		
Fisiopatologia	277		
Diagnosi di laboratorio	278		
Trattamento	279		
Prognosi	280		
Deficit di piruvato chinasi (PK)	281		
Sintomatologia	281		
Laboratorio	281		
Diagnosi	282		
Le complicanze	282		
Prognosi	282		
Terapia	282		
Bibliografia essenziale	283		
Capitolo 17			
ANEMIA EMOLITICA MICROANGIOPATICA			
E MICROANGIOPATIE TROMBOTICHE	285		
<i>(M.C. Tirindelli)</i>			
Definizioni	286		
Fisiopatologia	287		
Etiologia e patogenesi	287		
		Capitolo 18	
		L'APLASIA MIDOLLARE	295
		<i>(A.P. Iori, W. Arcese)</i>	
		Definizione	295
		Diagnosi	296
		Quadro clinico	297
		Eziopatogenesi e fisiopatologia	298
		Terapia	298
		Il trapianto allogenico	300
		Terapia immunosoppressiva	301
		Terapie alternative	302
		Terapia di supporto	303
		Aplasie midollari congenite	303
		Anemia costituzionale di Fanconi	303
		La discheratosi congenita	304
		La sindrome di Shwachman-Diamond	305
		E i casi clinici?	306
		Bibliografia	306
		Capitolo 19	
		EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA	
		NOTTURNA	309
		<i>(A. Mengarelli con la collaborazione</i>	
		<i>di A.A. Romeo)</i>	
		Definizione	310
		Epidemiologia	310
		Eziopatogenesi e fisiopatologia	310
		Anemia emolitica	312
		Mosaicismo cellulare e fenotipico	313
		Espansione del clone EPN e insufficienza	
		midollare	314
		Trombosi	314
		Clinica	314
		Diagnosi	314
		Classificazione clinica dell'EPN	316
		Decorso e prognosi	317

Terapia	317
E il caso clinico?	320
Bibliografia	320

Capitolo 20

TROMBOCITOPENIE	321
<i>(C. Santoro, E. Baldacci)</i>	
Definizione	322
Epidemiologia	322
Eziopatogenesi e fisiopatologia	322
Quadro clinico	323
Accertamenti diagnostici	323
Diagnosi differenziale	324
Trombocitopenie ereditarie	325
Terapia	325
Decorso e prognosi	327
E il caso clinico?	327
Bibliografia	327

Capitolo 21

NEUTROPENIE	329
<i>(R. Stasi)</i>	
Definizione	330
Epidemiologia	330
Eziopatogenesi e fisiopatologia	330
Neutropenie acquisite	330
Neutropenia iatrogena	330
Neutropenia da infezioni	332
Neutropenia da carenze nutrizionali	332
Malattie autoimmuni	332
Neutropenia da malattie ematologiche o sostituzione midollare	332
Neutropenia da ipersplenismo	333
Neutropenie congenite	333
Agranulocitosi infantile (neutropenia congenita grave, sindrome di Kostmann)	333
Neutropenia ciclica	333
Quadro clinico	333
Accertamenti diagnostici	334
Diagnosi differenziale	335
Terapia	335
Decorso e prognosi	337
E il caso clinico?	337
Bibliografia	338

NEOPLASIE MIELOIDI**Capitolo 22**

LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE	341
<i>(A. Venditti con la collaborazione di M.I. Del Principe)</i>	
Introduzione	341

Epidemiologia	342
Etiologia e patogenesi	342
Disordini ereditari	342
Agenti chimici	342
Radiazioni	343
Fisiopatologia	344
Insufficienza midollare	344
Localizzazioni extra-midollari	345
Quadro clinico	345
Iter diagnostico	345
Diagnosi differenziale	347
Classificazione delle LMA	347
Cenni di terapia	354
Prognosi	357
Bibliografia	357

Capitolo 23

LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA	361
<i>(G. Avvisati, F. Lo Coco)</i>	
Introduzione	361
Caratteristiche morfologiche e immunofenotipiche	361
Caratteristiche genetiche	361
Caratteristiche cliniche	362
Cenni di terapia	364
Conclusioni	366
Bibliografia	366

Capitolo 24

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA	367
<i>(E. Montefusco, M. Breccia)</i>	
Introduzione/premessa	367
Definizione	368
Epidemiologia	368
Eziopatogenesi	368
Fisiopatologia	368
Quadro clinico	370
Diagnosi	371
Diagnosi differenziale	373
Prognosi	373
Terapia	377
Gli inibitori molecolari	377
Imatinib	377
Inibitori delle tirosino-chinasi di seconda generazione	378
Dasatinib	378
Nilotinib	379
Bosutinib	380
Inibitori di terza generazione	380
Ponatinib	380
Nuovi inibitori	381
Conclusioni	381
Bibliografia	381

Capitolo 25	
LE NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE	383
(A. Spadea, R. Latagliata)	
Definizione	383
Patogenesi delle SMC Ph neg.	384
Policitemia vera	385
Epidemiologia	385
Eziopatogenesi	385
Caratteristiche biologiche	385
Crescita spontanea dei progenitori eritrocitari	385
Citogenetica	386
EPO endogena	386
Diagnosi	386
Sintomatologia della PV	387
Sintomatologia d'esordio	387
Sintomatologia durante il decorso	388
Esame obiettivo e dati di laboratorio	388
Decorso	388
Valutazione prognostica	389
Terapia	389
Trombocitemia essenziale	390
Epidemiologia	390
Eziopatogenesi	390
Diagnosi	391
Sintomatologia	395
Sintomatologia d'esordio	395
Sintomatologia durante il decorso	392
Decorso	392
Valutazione prognostica	392
Terapia	393
Mielofibrosi primaria (MP)	393
Epidemiologia	393
Eziopatogenesi	394
Diagnosi	394
Sintomatologia	395
Sintomatologia d'esordio	395
Sintomatologia durante il decorso	395
Dati di laboratorio	396
Decorso	396
Valutazione prognostica	396
Terapia	396
Trapianto allogenico di cellule staminali	396
Terapia farmacologica	398
Terapia dell'anemia	398
Terapia della splenomegalia sintomatica	398
Terapia dei sintomi sistemici	399
Terapia mielosoppressiva	399
Terapia della crisi blastica	399
Terapie innovative	399
Bibliografia consigliata	400

Capitolo 26	
SINDROMI MIELODISPLASTICHE	401
(M. Breccia, R. Latagliata)	
Definizione	401
Epidemiologia	401
Eziologia	402
Patogenesi	402
Alterazioni morfologiche	403
Diseritropoiesi	404
Disgranulopoiesi	404
Dismegacariocitopoiesi	405
Anomalie funzionali	405
Elementi blastici	405
La biopsia osteomidollare nelle SMD	405
Alterazioni biologiche	407
Alterazioni citogenetiche	407
Alterazioni del cromosoma 5	407
Alterazioni genetiche molecolari	408
Colture cellulari	408
La classificazione WHO delle SMD	408
Sintomatologia delle SMD	409
Sintomatologia d'esordio	409
Sintomatologia legata alle citopenie	409
Sintomatologia dell'evoluzione in LMA	410
Diagnosi	410
Iter diagnostico	410
Diagnosi differenziale	410
Decorso clinico	411
Fattori prognostici	411
I sistemi a "punteggio" (Score Systems)	411
International Prognostic Scoring System (IPSS)	412
Terapia	412
Terapia di supporto	413
Anemia: che fare?	413
Neutropenia: che fare?	414
Trombocitopenia: che fare?	414
Eritropoietine	414
Agenti demetilanti	415
Chemioterapia intensiva	415
Trapianto di midollo allogenico	415
Lenalidomide nel trattamento della sindrome del5q-	415
Nuove terapie	415
Bibliografia	415

NEOPLASIE LINFODI

Capitolo 27	
LE LEUCEMIE LINFODI ACUTE	419
(A.M. Testi, G. Cimino con la collaborazione di M. D'Angiò e N. Cenfra)	
Definizione	419

Epidemiologia	419	Stato mutazionale dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV) . . .	449
Patogenesi	420	Alterazioni citogenetiche valutate con metodica FISH	450
Presentazione clinica	422	CLL-International Prognostic Index (CLL-IPI)	450
Diagnosi e classificazione	423	Delezione 13q14	450
Diagnosi	423	Trisomia 12	450
Morfologia	423	Delezione 11q23	450
Immunofenotipo	424	Delezione 17p	450
Citogenetica e biologia molecolare: implicazioni prognostiche	425	Sintomatologia	450
Classificazione WHO	427	Complicazioni della LLC	451
Diagnosi differenziale	428	Infezioni	451
Terapia	428	La sindrome di Richter (SR)	451
Fasi della terapia	431	Seconde neoplasie	451
Fasi di induzione	431	Complicazioni autoimmuni	451
Fase di consolidamento/intensificazione . . .	432	Terapia	452
Fase di reinduzione	432	Indicazione al trattamento	452
Fase di mantenimento	433	Scelta del tipo di trattamento	452
Profilassi delle localizzazioni al SNC	433	Opzioni terapeutiche	453
Ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) nel trattamento delle LLA	433	Chemioterapici	453
Forme particolari di LLA	434	Anticorpi monoclonali	453
LLA B matura	434	Nuovi agenti biologici	454
LLA Ph-positive	434	Trapianto allogenico	454
LLA Ph-like	435	Leucemia prolinfocitica	454
Early T-cell precursor ALL	436	Segni e sintomi	454
Leucemie neonatali	436	Diagnosi	454
Terapia di supporto	437	Terapia	455
Nuove strategie terapeutiche	437	Large Granular Cell Leukemia	456
Follow up e monitoraggio dei pazienti guariti	439	Eziopatogenesi	456
Bibliografia	441	Manifestazioni cliniche	456
		Diagnosi	456
		Terapia	456
		Bibliografia	457
Capitolo 28			
LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA	443		
<i>(F.R. Mauro)</i>			
Definizione	444	Capitolo 29	
Epidemiologia	444	I LINFOMI NON HODGKIN	459
Eziologia	444	<i>(M. Cantonetti con la collaborazione di F. Meconi)</i>	
Patogenesi	444	Introduzione	459
Diagnosi	446	Epidemiologia	459
Esame emocromocitometrico	446	Etiopatogenesi	461
Diagnosi morfologica	446	Fisiopatologia	462
Diagnosi immunofenotipica	446	Segni e sintomi	462
Altri accertamenti	446	Diagnosi	463
Diagnosi differenziale	448	Valutazione dell'estensione della malattia: stadiazione	464
Prognosi	449	Decorso e prognosi	465
I fattori prognostici	449	Terapia	466
La stadiazione clinica	449	Linfomi non Hodgkin aggressivi a cellule B . 477	
Altri parametri clinici	449	Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL = Diffuse Large B Cell Lymphoma)	477
Espressione di CD38, CD49d e Zap-70 . . .	449		
CD38	407		
CD49d	449		
Zap-70	449		

Definizione	477	Malattie linfoproliferative cutanee a	
Epidemiologia	477	cellule T CD30 positive	506
Etiologia	477	I linfomi cutanei B primitivi della cute	
Quadro clinico	477	(PCBCL)	507
Diagnosi	477	Linfoma primitivo cutaneo centro	
Stadiazione	480	follicolare (PCFCL)	507
Prognosi	480	Linfoma primitivo cutaneo a grandi	
Terapia	481	cellule B della gamba (PCLBCL, LT)	508
Linfoma di Burkitt (LB)	481	Linfoma primitivo cutaneo della zona	
Definizione	481	marginale (PCMZL)	509
Epidemiologia	481	Bibliografia essenziale	511
Etiologia e patogenesi	482		
Quadro clinico	482		
Diagnosi	482		
Stadiazione	484		
Terapia	484		
Linfomi non Hodgkin indolenti a cellule B	485	Capitolo 30	
Linfoma follicolare (LF)	485	LINFOMI EXTRANODALI E FORME	
Definizione	485	CLINICHE PARTICOLARI	513
Epidemiologia	485	<i>(M. Martelli con la collaborazione di</i>	
Fisiopatologia	485	<i>A. Di Rocco)</i>	
Quadro clinico	485	Linfoma primitivo del sistema nervoso	
Diagnosi	485	centrale (PCNSL)	513
Stadiazione	488	Linfoma primitivo testicolare	517
Prognosi	488	Linfoma primitivo della mammella	517
Terapia	489	Linfoma a grandi cellule B primitivo del	
Linfoma mantellare (LM)	490	mediastino	517
Definizione	490	Linfoma a grandi cellule B intravascolare ..	520
Epidemiologia	490	Linfoma primitivo delle cavità corporee ..	520
Fisiopatologia	490	Linfoma primitivo intestinale a cellule T	
Quadro clinico	490	associato a enteropatia	521
Diagnosi	492	Linfoma a cellule T o NK di tipo nasale/	
Stadiazione	492	cutaneo	521
Prognosi	492	Linfomi dell'apparato gastrointestinale ..	522
Terapia	493	Linfoma marginale extranodale di tipo	
Linfoma marginale (MZL = marginal		MALT	522
zone lymphoma)	493	Linfoma MALT gastrico	523
Linfoma marginale nodale (NMZL)	493	Linfomi MALT non gastrici	525
Linfoma marginale splenico (SMZL)	494	Bibliografia	526
Linfomi non Hodgkin a cellule T	495		
Linfomi a cellule T e NK mature	495	Capitolo 31	
Linfomi a cellule T nodali	496	LINFOMA DI HODGKIN	527
Linfoma T angioimmunoblastico (AILT) ..	496	<i>(A. Pulsoni con la collaborazione di</i>	
Linfoma anaplastico a grandi cellule ALK		<i>G.M. Assanto)</i>	
positivo (ALCL ALK+)	497	Introduzione/definizione	527
Linfoma anaplastico a grandi cellule ALK		Epidemiologia	527
negativo (ALCL ALK-)	498	Istopatologia	528
Linfomi a cellule T periferiche non		Ruolo del microambiente	530
altrimenti specificati (PTCL-NOS)	498	Sintomatologia	530
Linfomi primitivi cutanei	499	Manifestazioni cliniche legate alle	
<i>(in collaborazione con G.A. Lombardo)</i>		tumefazioni linfonodali	530
Linfomi T primitivi della cute (CTCL)	501	Manifestazioni cliniche legate a	
Micosi fungoide (MF)	501	infiltrazione di tessuti extranodali	531
Sindrome di Sézary (SS)	505	Manifestazioni cliniche sistemiche	532
		Diagnosi e stadiazione	532
		Il problema della tossicità dei trattamenti ..	534
		I fattori di rischio e la scelta del trattamento	
		ottimale	534

L'evoluzione nel tempo delle strategie di trattamento nel LH	535
L'interim PET	537
La varietà a predominanza linfocitaria nodulare	538
I risultati oggi	538
Bibliografia	539

Capitolo 32

LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE	541
<i>(A. Pulsoni con la collaborazione di G.M. Assanto)</i>	
Definizione	541
Epidemiologia	541
Fisiopatologia	541
Quadro clinico	542
Diagnosi	542
HCL "variante"	543
Diagnosi differenziale	543
Cenni di terapia	544
Bibliografia	545

Capitolo 33

PARAPROTEINEMIE O GAMMAPATIE MONOCLONALI. GENERALITÀ	547
<i>(O.M. Olimpieri, M.T. Petrucci, G. Avvisati)</i>	
Patogenesi delle paraproteinemie	548
Fisiopatologia delle paraproteinemie	551
Alterazioni secondarie alla crescita del clone neoplastico nel mieloma multiplo ..	552
Invasione midollare: anemia e altre citopenie	552
Lesioni ossee ed ipercalcemia nel mieloma multiplo	553
Alterazione del sistema immunitario e suscettibilità infettiva nel mieloma multiplo	554
Alterazioni secondarie alla crescita del clone neoplastico nelle altre paraproteinemie	554
Macroglobulinemia di Waldenström ..	554
Malattie da catene pesanti	555
Alterazioni secondarie alla sintesi di immunoglobuline monoclonali	555
Insufficienza renale nel mieloma multiplo	555
Sindrome da iperviscosità	556
Complicanze neurologiche	557
Complicanze emorragiche	557
Amiloidosi	557
Bibliografia	559

Capitolo 34

GAMMAPATIA MONOCLONALE DI SIGNIFICATO INDETERMINATO (MGUS) ..	561
<i>(G. Avvisati, O. Annibaldi, M.T. Petrucci)</i>	
Bibliografia essenziale	564

Capitolo 35

MALATTIA MIELOMATOSA	565
<i>(M.T. Petrucci, O. Annibaldi, G. Avvisati)</i>	
Mieloma multiplo (MM)	568
Definizione	568
Epidemiologia	568
Etiologia	569
Patogenesi	569
Presentazione clinica (sintomi e segni) ..	570
Insufficienza midollare	570
Diatesi emorragica	571
Dolori ossei	571
Diatesi infettiva	572
Insufficienza renale	572
Manifestazioni neurologiche	572
Diagnosi	572
Diagnosi differenziale	573
Valutazione iniziale	573
Stadiazione	576
Terapia	576
Generalità	576
Come scegliere il trattamento più idoneo per un paziente con MM sintomatico?	579
Paziente anziano (70-75 aa) o non eleggibile a trapianto di CSE	579
Il paziente giovane di nuova diagnosi ..	580
Trapianto allogenico mieloablativo di CSE	580
Il futuro	580
Ruolo della radioterapia	581
Terapia di supporto nei pazienti con MM ..	581
Complicanze del MM e loro terapia	582
Valutazione della risposta al trattamento ..	583
Decorso e prognosi	583
Forme particolari di mieloma	589
Mieloma micromolecolare (malattia delle catene leggere)	589
Mieloma IgD	589
Mieloma IgE	590
Mieloma IgM	590
Mieloma biclonale	590
Mieloma non secernente	590
Mieloma asintomatico (smoldering)	590
Plasmocitoma solitario osseo	590
Plasmocitoma extramidollare dei tessuti molli	591

Leucemia plasmacellulare	591
Mieloma osteosclerotico	591
E il caso clinico?	592
Bibliografia essenziale.	592

Capitolo 36

MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM 595 |

(M.T. Petrucci, O. Annibali, G. Avvisati)

Epidemiologia, eziologia, fisiopatologia	595
Sintomatologia	596
Laboratorio	596
Diagnosi	596
Complicanze	597
Prognosi	597
Terapia	598
Bibliografia essenziale.	598

Capitolo 37

AMILOIDOSI SISTEMICA DA CATENE LEGGERE DELLE IMMUNOGLOBULINE (AMILOIDOSI AL) 601 |

(G. Avvisati, O. Annibali, M.T. Petrucci)

Incidenza ed epidemiologia	601
Etiopatogenesi	601
Clinica	602
Diagnosi	554
Prognosi e sopravvivenza	555
Terapia	555
Bibliografia essenziale.	556

EMOSTASI, COAGULAZIONE E TROMBOSI

Capitolo 38

FISIOLOGIA DELL'EMOSTASI 609 |

(G. Avvisati, O.M. Olimpieri)

Introduzione	609
Componente emostatica	610
Fase vascolare	612
Fase piastrinica	615
Fase coagulativa	619
Fase di rivascularizzazione	624
Gli anticoagulanti fisiologici	625
Il sistema fibrinolitico	627
Bibliografia	629

Capitolo 39

ALTERAZIONI QUALITATIVE DELLE PIASTRINE (TROMBOCITOPATIE) 631 |

(G. Avvisati, A. Chistolini)

Definizione	631
Classificazione	631

Fisiologia delle piastrine	631
---	-----

Valutazione della funzionalità piastrinica ..	632
--	-----

Trombocitopatie acquisite	633
--	-----

Epatopatie	633
------------------	-----

Uremia	633
--------------	-----

Emopatie maligne mielo e linfoproliferative	633
---	-----

Piastrinopatia associata a bypass cardiopolmonare	634
---	-----

Diabete mellito	634
-----------------------	-----

L'acido acetilsalicilico (aspirina)	634
---	-----

Il dipiridamolo	634
-----------------------	-----

I FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei)	634
---	-----

La ticlopidina ed il clopidogrel	634
--	-----

Gli inibitori delle GpIIb/IIIa	634
--------------------------------------	-----

Alcuni antibiotici (come le penicilline) ..	634
---	-----

Trombocitopatie congenite	634
--	-----

Malattia di Bernard-Soulier	634
-----------------------------------	-----

Tromboastenia di Glanzmann	635
----------------------------------	-----

Difetti di secrezione	635
-----------------------------	-----

Difetti enzimatici	635
--------------------------	-----

La terapia/profilassi delle emorragie	636
--	-----

Bibliografia essenziale.	636
---------------------------------------	-----

Capitolo 40

COAGULOPATIE 637 |

(C. Santoro, A. Chistolini)

Definizione	637
--------------------------	-----

Coagulopatie congenite	637
-------------------------------------	-----

Emofilia A	638
-------------------------	-----

Epidemiologia	638
---------------------	-----

Il FVIII	638
----------------	-----

Genetica	638
----------------	-----

Classificazione	638
-----------------------	-----

Sintomatologia	638
----------------------	-----

Diagnosi	639
----------------	-----

Terapia	639
---------------	-----

Presidi terapeutici	639
---------------------------	-----

Regimi di trattamento	640
-----------------------------	-----

Complicanze	640
-------------------	-----

Emofilia B	640
-------------------------	-----

Innovazioni terapeutiche in emofilia A e B ..	640
--	-----

Coagulopatie congenite rare	640
--	-----

Carenza dei fattori della via estrinseca (allungamento isolato del tempo di protrombina)	643
--	-----

Carenza del fattore VII	643
-------------------------------	-----

Carenza dei fattori della via intrinseca (allungamento isolato del tempo di tromboplastina parziale attivato)	643
---	-----

Carenza del fattore XII	643
-------------------------------	-----

Carenza del fattore XI	643
------------------------------	-----

Carenza dei fattori della via comune (allungamento del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parziale attivato)	643
Carenza del fattore X	643
Carenza del fattore V	644
Carenza del fattore II (protrombina)	644
Carenza combinata dei fattori vitamina K dipendenti	644
Carenza di fibrinogeno	645
Carenza del fattore XIII (sono normali tutti gli esami di screening)	645
Coagulopatie acquisite	645
Epatopatia	645
Deficit di vitamina K	646
Inibitori acquisiti della coagulazione	646
Bibliografia essenziale	647

Capitolo 41

LA MALATTIA DI VON WILLEBRAND	649
<i>(G. Avvisati, A. Chistolini)</i>	
Fattore von Willebrand (vWF)	650
Diagnosi	650
Sintomatologia	652
Terapia	653
Bibliografia essenziale	653

Capitolo 42

TROMBOFILIA	655
<i>(E. Cerchiara, A. Chistolini, G. Avvisati)</i>	
Trombofilie congenite	656
Carenza di antitrombina	656
Carenza congenita	656
Carenza acquisita di AT	656
Carenza di proteina C	656
Carenza congenita	656
Carenza acquisita	657
Carenza di proteina S	657
Polimorfismo G20210A del gene della protrombina	657
Fattore V di Leiden	657
Iperomocisteinemia	657
L'iperomocisteinemia moderata come fattore di rischio atero-trombotico	657
Disfibrinogenemie	658
Manifestazioni cliniche	658
Screening trombofilico	658
Terapia	659
Trombofilie acquisite	659
La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS)	659
Bibliografia essenziale	662

Capitolo 43

TROMBOSI, TROMBOEMBOLISMO, MALATTIA TROMBOEMBOLICA	663
<i>(G. Avvisati, O.M. Olimpieri, A. Chistolini con la collaborazione di E. Baldacci)</i>	
Trombosi vasale	663
Le trombosi arteriose (fisiopatologia)	664
La malattia tromboembolica venosa	665
Epidemiologia ed eziologia del TEV	665
Fisiopatologia del TEV	666
Stasi ematica	666
Danno endoteliale	666
Ipercoagulabilità	667
Rischio di TEV e malattie neoplastiche	667
Rischio di TEV e chirurgia	669
Manifestazioni cliniche del TEV	670
Diagnostica del TEV	671
Trombosi venose superficiali (TVS)	671
Trombosi venose profonde (TVP)	672
Anamnesi ed esame obiettivo	672
Test di laboratorio	672
Diagnostica per immagini	673
Flebografia	673
Tecniche ecografiche	673
TC e risonanza magnetica nucleare (RMN)	674
Embolia polmonare	676
Anamnesi ed esame obiettivo	676
Esami strumentali	677
Angiografia polmonare	677
Scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusionale	678
TC	678
Bibliografia	679

Capitolo 44

PRINCIPI DI PROFILASSI E TERAPIA ANTITROMBOTICA	681
<i>(E. Cerchiara, O.M. Olimpieri, G. Avvisati)</i>	
Gli anticoagulanti farmacologici	681
Eparina e derivati	681
Eparina non frazionata	681
Eparine a basso peso molecolare (EBPM)	683
Fondaparinux	683
Antagonisti della vitamina K (VKA)	684
Inibitori specifici (i nuovi anticoagulanti parenterali)	685
Anticoagulanti orali diretti (DOAC)	686
Farmaci fibrinolitici	691
Gli agenti antitrombotici meccanici	693
La terapia del TEV	693
La profilassi del TEV	697
La profilassi nel paziente non chirurgico	698
La profilassi nel paziente chirurgico	700
Bibliografia essenziale	703

Capitolo 45

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA (CID)	705
<i>(G. Avvisati, A. Chistolini)</i>	
Definizione	705
Etiologia	706
Patogenesi	706
Manifestazioni cliniche	708
Diagnosi	709
Terapia	711
Bibliografia essenziale	713

TERAPIE DI USO COMUNE CONSULENZE ED EMERGENZE IN EMATOLOGIA

Capitolo 46

TERAPIA TRASFUSIONALE	717
<i>(M.C. Tirindelli, C. Nobile)</i>	
La terapia trasfusionale con emocomponenti	718
La trasfusione di eritrociti concentrati	718
Eritrocitari concentrati	718
Indicazioni alla terapia trasfusionale con eritrociti	720
Gli antigeni eritrocitari	722
La tipizzazione eritrocitaria e le prove di compatibilità pretrasfusionali	723
La somministrazione della trasfusione di eritrociti	724
La trasfusione di concentrati piastrinici	725
La trasfusione di plasma fresco congelato (PFC)	726
Gel piastrinico e colla di fibrina	727
Terapia trasfusionale con emoderivati	727
Complicanze della terapia trasfusionale	728
Reazioni emolitiche ritardate	729
Reazioni febbrili non emolitiche	729
Reazioni allergiche	730
Trasmissione di agenti patogeni	730
TRALI (Trasfusion Related Acute Lung Injury)	730
Altre complicanze	731
Le procedure di aferesi	731
Aferesi produttiva	731
Aferesi terapeutica	732
La leucoaferesi di progenitori emopoietici ai fini del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE)	732
Memorandum per la somministrazione della trasfusione	733
Richiesta di emocomponenti ed emoderivati	733

Identificazione del paziente e dei suoi campioni di sangue	733
Consenso alla trasfusione	733
Trasporto e conservazione delle unità di sangue	733
La trasfusione, cosa fare	733
Identificazione del paziente e delle unità consegnate	733
Osservazione clinica della trasfusione	733
La valutazione dell'efficacia	733
Cosa fare in presenza di reazioni trasfusionali acute	734
Provvedimenti immediati	734
Analisi delle complicanze	734
Documenti di registrazione della trasfusione	734
Strategie alternative alla trasfusione di sangue omologo	735
Diagnosi e correzione dell'anemia preoperatoria	736
Carenza di ferro senza anemia	737
Anemia da carenza di ferro (IDA-Iron Deficiency Anemia)	737
Anemia da malattia cronica (Anemia of Chronic Disease - ACD)	737
Anemia da malattia cronica con carenza di ferro associata (ACD + IDA)	737
Terapia	738
Eritropoietina umana ricombinante (EPO)	739
Predeposito di sangue autologo (PAD)	741
Emodiluizione normovolemica preoperatoria (ENP)	743
Colla di fibrina e gel di piastrine	747
Recupero intra e postoperatorio del sangue autologo	747
Impiego di farmaci antifibrinolitici per ridurre il sanguinamento	747
Bibliografia	747

Capitolo 47

IL TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE	749
<i>(P. De Fabritiis, T. Caravita di Toritto)</i>	
Introduzione	749
Razionale del trapianto autologo	750
Dalla mobilitazione alla reinfusione delle CSE	752
Il fenomeno della mobilitazione	753
Criopreservazione e reinfusione delle CSE	754
L'attecchimento delle CSE	755
Applicazioni cliniche	755
Indicazioni	757
Principali applicazioni terapeutiche del trapianto di CSE	758

Linfomi	758
Linfoma di Hodgkin	758
Linfomi non Hodgkin	759
Discrasie plasmacellulari	759
Mieloma multiplo	759
Amiloidosi AL	760
Macroglobulinemia di Waldenström	760
Leucemie acute	760
Leucemia linfoide acuta	760
Leucemia mieloide acuta	760
Leucemia linfoide cronica	762
Tumori solidi	762
Malattie autoimmuni	763
Il trapianto autologo nel paziente pediatrico	763
Complicanze a breve e lungo termine	763
Bibliografia	765

Capitolo 48

IL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

767

(*W. Arcese con la collaborazione di*

R. Cerretti, A.P. Iori, L. Cudillo,

G. De Angelis, A. Picardi)

Introduzione 767

Il sistema maggiore di istocompatibilità 768

Tipologia di donatore allogenico di CSE 769

Definizione di donatore alternativo 771

La selezione del donatore volontario 772

**La selezione dell'unità di sangue di
cordone ombelicale** 773

La selezione del donatore aploidentico 774

Fonti di CSE e metodiche di raccolta 775

Metodica di raccolta delle CSE midollari 775

**Metodica di raccolta delle CSE da sangue
periferico** 777

**Metodica di raccolta e banche del sangue
di cordone ombelicale** 777

Regimi di condizionamento 778

Il decorso del trapianto allogenico 780

La graft-versus-host disease 781

La GVHD acuta 781

GVHD cronica 784

Graft-versus leukemia 785

Complicanze del trapianto allogenico 786

Le infezioni batteriche, fungine e virali 786

**Agenti patogeni ed infezioni della fase
precoce post trapianto (dal giorno 0
al giorno +30)** 786

 Batteri 786

 Funghi 787

 Virus 788

**Agenti patogeni ed infezioni della fase
intermedia (dal giorno +30 al giorno +100)** 788

 Citomegalovirus 788

 Funghi 788

**Agenti patogeni ed infezioni della fase
tardiva post trapianto (>100 giorni)** 788

La malattia veno-occlusiva epatica 788

Microangiopatia trombotica post-trapianto 789

La cistite emorragica 790

Endocrinopatie 790

Disordini linfoproliferativi post-trapianto 790

Seconde neoplasie 790

I risultati del trapianto allogenico 791

 Leucemia mieloide acuta (LMA) 792

 Leucemia linfoide acuta (LLA) 792

 Sindromi mielodisplastiche (SMD) 792

 Leucemia mieloide cronica (LMC) e
 mielofibrosi 792

 Leucemia linfatica cronica (LLC) 793

 Linfomi non Hodgkin e linfomi di Hodgkin 793

 Mieloma multiplo 793

 Aplasia midollare grave 793

 Altre sindromi da insufficienza midollare 793

 Emopatie congenite 793

 Patologie non ematologiche 793

Bibliografia 795

Capitolo 49

LE INFEZIONI NEI PAZIENTI CON MALATTIE DEL SANGUE E SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

797

(*C. Girmenia*)

Introduzione 797

 Fattori di rischio infettivo 798

 Patogenesi delle infezioni 802

 Epidemiologia delle infezioni 802

 Infezioni batteriche 802

 Infezioni fungine 805

 Infezioni virali 809

 Strategie diagnostiche e terapeutiche alle
 infezioni 810

 Strategie diagnostiche 812

 La profilassi antimicrobica 813

 La terapia antimicrobica 816

 I vaccini 817

 Prospettive di ricerca nelle complicanze
 infettive delle malattie del sangue 818

Bibliografia 819

Capitolo 50

PATOLOGIE EMATOLOGICHE IN CORSO DI GRAVIDANZA

821

(*E. Cerchiara, G. Avvisati*)

Anemia 821

Trombocitopenia 822

Trombocitopenia gestazionale	822	Citopenie	845
Trombocitopenia immune (ITP)	822	Consulenza ematologica nei pazienti con	
Preeclampsia e sindrome HELLP	823	insufficienza renale	846
Porpora Trombotica Trombocitopenica		Consulenza ematologica in corso di	
(TTP) e Sindrome Emolitico Uremica		malattie infettive	846
(HUS)	823	Infezioni e globuli rossi	846
Fegato grasso acuto	824	Infezioni e globuli bianchi	846
Tromboembolismo in gravidanza	824	Infezioni e piastrine	846
Gestione dell'evento acuto	824	Splenomegalia secondaria all'infezione	846
Diagnosi	824	Manifestazioni ematologiche in corso di	
Terapia	825	malaria	847
Profilassi primaria	826	Manifestazioni ematologiche in corso di	
Trombofilia congenita, familiare e rischio		Leishmaniosi	847
di TEV	826	Manifestazioni ematologiche in corso	
Profilassi secondaria	827	di HIV	847
Trombofilia congenita e complicanze		Consulenza ematologica in corso di	
ostetriche	827	patologie autoimmuni	847
Leucocitosi	752	Consulenza ematologica in oncologia	848
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	828	Consulenza ematologica in chirurgia	848
Procreazione medicalmente assistita		Valutazione pre-operatoria del rischio	
(PMA) e trombosi	830	emorragico	848
Bibliografia essenziale	830	Gestione del paziente chirurgico con	
		anomalie dello screening coagulativo	849
		Gestione perioperatoria della terapia	
		anticoagulante orale	850
		Profilassi del tromboembolismo in	
		chirurgia e traumatologia	851
		Appendice - Cosa fare in caso di	853
		<i>(a cura di C. Sarlo e G. De Angelis)</i>	
		Capitolo 54	
		CURE DOMICILIARI IN EMATOLOGIA	859
		<i>(C. Cartoni, P. Niscola)</i>	
		Generalità e definizioni	859
		Il paziente in terapia causale	860
		Cure domiciliari per pazienti con malattia	
		cronica o avanzata	863
		Gestione a domicilio di sintomi e	
		complicanze associate alle fasi avanzate	
		delle emopatie neoplastiche	865
		Sintomatologia emorragica	865
		Le complicanze infettive	865
		Il dolore	866
		Cure di fine vita a domicilio	866
		Conclusioni e prospettive	867
		Capitolo 55	
		IL DOLORE IN EMATOLOGIA	869
		<i>(P. Niscola, C. Cartoni)</i>	
		Valutazione, prevenzione e trattamento	
		del dolore	869
		Valutazione del dolore	869
		La prevenzione del dolore	870
		Misure causali non analgesiche	873
Capitolo 51			
EMERGENZE IN EMATOLOGIA	831		
<i>(G. Avvisati, A. Tafuri)</i>			
Sindrome da lisi tumorale	831		
Patogenesi e clinica della TLS	832		
La sindrome da iperviscosità	834		
Iperleucocitosi	834		
Provvedimenti terapeutici	834		
Shock settico	837		
Enterocolite nel neutropenico	838		
Bibliografia	839		
Capitolo 52			
SOVRACCARICO DI FERRO	841		
<i>(M. De Muro, G. Avvisati)</i>			
Emocromatosi HFE	841		
Emocromatosi non HFE	842		
Emosiderosi	842		
Manifestazioni cliniche del sovraccarico			
di ferro	843		
Diagnosi	843		
Cenni di terapia	844		
Bibliografia	844		
Capitolo 53			
LA CONSULENZA EMATOLOGICA	845		
<i>(G. Avvisati, O. Annibali, M. De Muro)</i>			
Consulenza ematologica nelle malattie			
epatiche	845		
Alterazioni coagulative	845		
Alterazioni dei globuli rossi	845		

La terapia analgesica	874
Conclusioni	874
Bibliografia	875

NOTE DI METODOLOGIA CLINICA E STATISTICA

Capitolo 56

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

(M. Vignetti, P. Fazi, A. Mancino, F. Efficace)

Introduzione

Aspetti storici

Un caso eclatante

Le normative

Le GCP

Sperimentazione clinica osservazionale ed interventistica

Le fasi della sperimentazione clinica interventistica

Fase I – Farmacologia nell'uomo

Fase II – Studi esplorativi

Fase III – Studi di conferma

Fase IV – Uso terapeutico

Sperimentazione “profit” e “no profit”

Alcuni esempi di sperimentazione no profit

Sperimentazione clinica e qualità di vita in ematologia

I gruppi cooperatori ed il GIMEMA

Bibliografia

Lecture consigliate

Capitolo 57

NOTE DI STATISTICA

(F. Paoloni, E. La Sala)

Introduzione

Popolazione e campione

Variabili

Descrizione e sintesi delle variabili

Variabili qualitative

Tabelle di frequenza

Tabelle a doppia entrata

Variabili quantitative

Media aritmetica

Deviazione standard

Mediana

Quantili

Densità di frequenza

Studi clinici

Tipi di studi clinici

Studi clinici osservazionali

Studi clinici sperimentali

Test di verifica delle ipotesi

Numerosità campionaria

Test statistici

Chi-quadrato di Pearson

Test esatto di Fisher

Chi-quadrato di McNemar

t di Student

Analisi della varianza (ANOVA)

U di Mann-Whitney

Kruskal-Wallis

t di Student per campioni appaiati

ANOVA per misure ripetute

Test di Wilcoxon per dati appaiati

Analisi di sopravvivenza

Kaplan-Meier

Rischi competitivi

Analisi multivariata

Modello logistico

Modello di Cox

Bibliografia

INDICE ANALITICO

