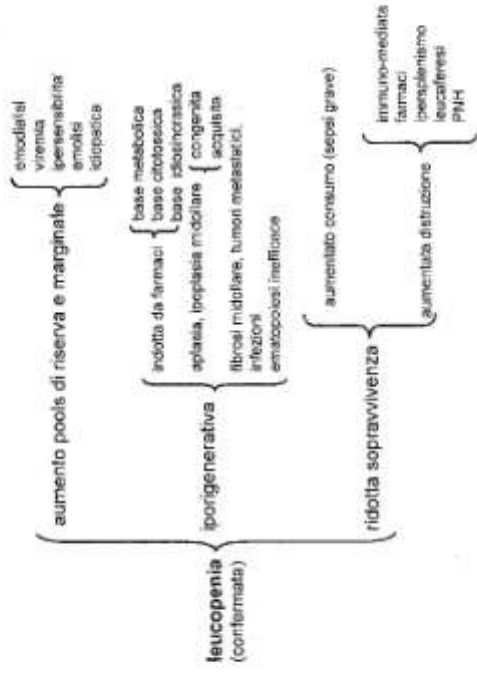
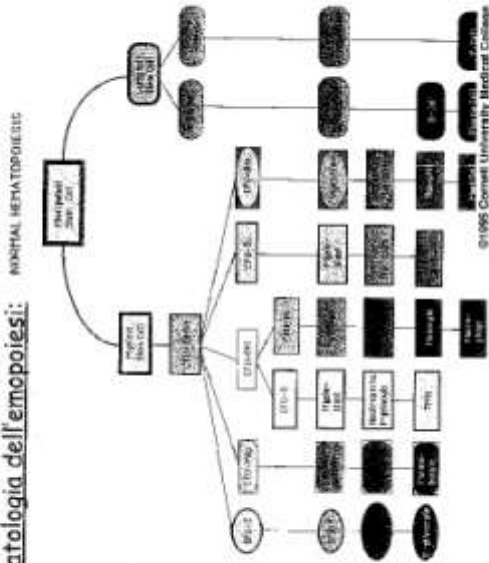


Fisiopatologia dell'emoipoiesi:



Leucopenia:

riduzione dei globuli bianchi al di sotto dei valori normali

granulocitopenia (riduzione del GN, GE, GB)

neutropenia (GN < 1.500 / μ l)
 neutropenia di grado lieve GN 1.000-1.500 / μ l
 neutropenia di grado moderato GN 500 - 1.000 / μ l
 neutropenia grave GN < 500 / μ l
 egranulocitosi GN assenti

eosinofilia (< 40 / μ l)
 stress acuto (steroidi/adrenalina)
 infiammazione acuta (IL-5)
 sindrome di Cushing
 somministrazione di steroidi

basofilia (< 10 / μ l)
 stress acuto (steroidi/adrenalina)
 infiammazione acuta (IL-5)
 ipertiroidismo

monocitopenia (< 200 / μ l)

Neutropenia: sintomi clinici:

riduzione risposte infiammatorie

febbre
 dolore
 rubor
 tumor

Infezioni ricorrenti

cute (stafilococco aureo)
 intestinali (gram neg)
 genitourinarie (gram neg)
 afte mucosa orofaringea
 sepsi

Neutropenia indotta da farmaci

chemioterapici
antibiotici
neuropsicotropici
cardiovascolari
analgesci
anti-istaminici

Linfocitopenia:

< 1.500 / μ l adulti
< 3.000 / μ l bambini

terapia con steroidi/ chemioterapia / radioterapia

infezioni virali/batteriche

HIV
TBC

neoplasie

linfoma di Hodgkin
leucemia acuta
tumori solidi

malattie croniche

sarcoidosi
lupus
sclerosi multiple
miastenia grave
sindrome di Guillain Barre'

Le infezioni sono la causa piu' frequente di neutropenia acquisita (danno midollare)

infezioni virali

mononucleosi infettiva (EBV, CMV)

HBV

HIV

HSV

VZV

parotite

rosolia

influenza

RSV

morbillo

parvovirus

infezioni batteriche

TBC

brucellosi

tifo

funghi

istoplasmosi

Immunoglobuline (Ig)

• 5 classi, che si differenziano per la catena pesante:

- IgM	→	Catena μ
- IgD	→	Catena δ
- IgG	→	Catena γ
- IgA	→	Catena α
- IgE	→	Catena ϵ

• 2 tipi di catena leggera: κ e λ (2:1 nell'uomo)

MALATTIE AUTOIMMUNITARIE

CARATTERISTICHE:

- * PRESENZA DI UNA REAZIONE IMMUNITARIA NEI CONFRONTI DI ANTIGENI AUTOLOGHI
- * EVIDENZA CHE LA REAZIONE NON E' SECONDARIA AD UN DANNO TISSUTALE = E' UNA PATOLOGIA PRIMARIA

Inizio '900, "HORROR AUTOTOXICUS" (Ehrlich) = reazioni dannose verso componenti autologhi dell'organismo

Malattie autoimmunitarie non così rare, hanno elevata mortalità e morbilità:

Malattia	Incidenza/100000 /anno	Prevalenza/100000	% donne
Diabete tipo I	12,2	192	48
Grave (ipertiroidismo)	13,9	1151,5	98
Artrite reumatoide giovani adulti	17 23,7	148 800	68 75
Tiroiditi/ipotiroidismo giovanil	21,8	791	95
Lupus eritematoso sistemico	7,3	23,8	88
Miocarditi	0,1	Nd	45
Epatite cronica attiva	0,7	0,4	88
Miastenia grave	0,4	5,1	73
Glomerulonefrite primaria	3,6	40	32

L'AUTOIMMUNITA' E' LA CONSEGUENZA DI UN'ALTERAZIONE O DI UNA "ROTTURA" DEI MECCANISMI CHE SONO ALLA BASE DELLA TOLLERANZA AL SELF

FATTORI CHE COLLABORANO ALLO SVILUPPO :

- Predisposizione genica
- Alterazioni a livello di linfociti e cellule presentanti l'antigene
- Infezioni batteriche
- Danno tissutale

NELLE DIVERSE PATOLOGIE AUTOIMMUNI
COMBINAZIONI DIVERSE DEI FATTORI



ESTREMA ETEROGENEITA' DI PATOGENESI E MANIFESTAZIONI NEI DIVERSI PAZIENTI

I MECCANISMI CHE DETERMINANO DANNO TISSUTALE POSSONO ESSERE DIVERSI:

- ✓ AUTOANTICORPI CIRCOLANTI
- ✓ LINFOCITI T AUTOREATTIVI
- ✓ PRECIPITAZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI

ROTTURA DELLA TOLLERANZA AL "SELF":

CENTRALE • poche prove a favore di un ruolo importante (probabilmente la tolleranza periferica è sufficiente)

PERIFERICA • coinvolgimento più probabile

**POSSIBILI MECCANISMI DI
ROTTURA
DELLA TOLLERANZA PERIFERICA**

ROTTURA DELL'ANERZIA DEI LINFOCITI T IN SEGUITO A
ESPRESIONE ANOMALA DI MOLECOLE
CO-STIMOLATORIE SULLE CELLULE PRESENTANTI
L'ANTIGENE

⇓

PROLIFERAZIONE E DIFFERENZIAMENTO DI LINFOCITI
AUTOREATTIVI

ATTIVAZIONE DI APC DA: ▶ INFEZIONI
 ▶ PROCESSI INFIAMMATORI

- ✗ 3% popolazione USA ha una patologia autoimmune
- ✗ In prevalenza è colpito di più il sesso femminile (65%), in cui le malattie autoimmuni sono tra le principali cause di morte tra le donne giovani e di media età
- ✗ Correlazione con alcuni gruppi etnici
- ✗ Andamento diverso per le diverse malattie:
 diabete ↑
 artrite reumatoide ↓

- Sulla base della distribuzione nell'organismo si distinguono due tipologie principali:
1. di tessuto o d'organo → autoanticorpi contro molecole + cellule-specifiche → danno tissutale localizzato (diabete I)
 2. sistemica → autoanticorpi contro molecole ad ampia diffusione (DNA, complessi lipidi-proteine) → danno generalizzato (lupus)
 3. quadri intermedi → sindrome di Goodpasture (rene e polmone)

A favore dell'importanza delle molecole co-stimolatorie:

↑ espressione in pazienti affetti da ARTRITE
REUMATOIDE e PSORIASI

sperimentalmente: MODELLO DI TOPI TRANSGENICI
CHE SVILUPPANO DIABETE MELLITO DI TIPO I

proteina virale espressa come transgene nelle cellule β del
pancreas sotto controllo del promoter del gene dell'insulina →
nessuna risposta immunitaria

+

espressione di MOLECOLE CO-STIMOLATORIE (B7-1)



ROTTURA TOLLERANZA PERIFERICA DA ANERGIA

Altra possibilità:

ALTERAZIONE NEI LINFOCITI A CARICO DI GENI
CHE CODIFICANO PER RECETTORE CON AZIONE
INIBITORIA SULLE MOLECOLE CO-STIMOLATORIE
(CTLA-4)

2) ASSENZA DI APOPTOSI INDOTTA DA ATTIVAZIONE

Conseguenza di difetti a carico del sistema di induzione di
apoptosi Fas/FasL
sperimentalmente:

topi con difetti di questo sistema
SVILUPPANO PRECOCEMENTE MALATTIA
AUTOINNUME SIMILE AL LUPUS EREMATOSO
SISTEMICO (LES) + LINFOPROLIFERAZIONE

Questo meccanismo può determinare anche alterazioni
nell'eliminazione di linfociti B anergici mediata da linfociti T

3) ALTERAZIONI NELLA SOPPRESSIONE MEDIATA DA LINFOCITI T

Anche in questo caso, la difficoltà di isolare i linfociti T
soppressori → difficile dimostrazione

FINO AD ORA NESSUNA PROVA SPERIMENTALE
DELL'IMPORTANZA DELLA PERDITA DI CELLULE A
FUNZIONE REGOLATORIA

4) MIMETISMO MOLECOLARE (Cross-reattività)

se agenti infettivi presentano EPITOPPI SIMILI AD Ag SELF
CARDIOPATIA REUMATICA = proteina M streptococcica
simile a GLICOPROTEINE CARDIACHE → Miocardite

No malattie autoimmuni in senso stretto, ma SEQUELE
DELLA RISPOSTA IMMUNE NORMALE

5) ATTIVAZIONE POLICLONALE DEI LINFOCITI

- ◆ E' ANTIGENE-INDIPENDENTE IN LINFOCITI AUTOREATTIVI NON ELIMINATI O ANERGICI
 - ◆ VIENE INDOTTA DA ATTIVATORI POLICLONALI CHE INTERAGISCONO CON MOLECOLE DI SUPERFICIE DIVERSE DAI RECEPTORI PER GLI Ag SU LINFOCITI B E T
- ATTIVATORI POLICLONALI = MICROORGANISMI O LORO PRODOTTI
- endotoxina batterica LIPOPOLISACCARIDE (LPS)
- SUPERANTIGENI = ATTIVANO TUTTI I LINFOCITI T CON PARTICOLARE TCR PER LEGAME ESTERNO ALLA TASCA DI LEGAME

6) RILASCIO DI ANTIGENI SEGREGATI

Si verifica se un antigene self, COMPLETAMENTE SEGREGATO (NASCOSTO) DURANTE LA MATURAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO, VIENE ESPOSTO IN SEGUITO → RISPOSTA

es. Antigeni dell'occhio (uveiti post-traumatiche) e spermatozoi (orchiti post-vasectomia)

sono necessari PROCESSO INFIAMMATOARIO E DANNO TISSUTALE

7) SMASCHERAMENTO DI ANTIGENI CRIPTICI E DIFFUSIONE EPITOPICA

Si proteina self SOLO POCHI EPITOPI RICONOSCIUTI → ELIMINAZIONE SOLO DEI LINFOCITI REATTIVI VERSO QUESTE PORZIONI DI MOLECOLE

MA

QUELLI REATTIVI VERSO ALTRE PORZIONI (EPITOPI CRIPTICI) SOPRAVVIVONO

IN CASO DI PRESENTAZIONE SOTTO FORMA IMMUNOGENA

→ ATTIVAZIONE DI CLONI AUTOREATTIVI = DIFFUSIONE EPITOPICA

Meccanismi della cripticità e dello smascheramento ancora sconosciuti

FATTORI GENETICI NELL'AUTOIMMUNITA'

Forte componente genetica:

diabete mellito = concordanza 30-35% gemelli omozigoti;
5-6% in eterozigoti

Studi familiari e sperimentali = coinvolgimento di numerosi geni con interazioni complesse, eredità non mendeliana

**MALATTIE AUTOIMMUNI ETEROGENEE
GENETICAMENTE**

**LA MAGGIOR PARTE DEI GENI CHE CONFERISCONO
SUSCETTIBILITA' ALL'AUTOIMMUNITA'**

**AUMENTANO LA PROBABILITA', MA NON SONO
SUFFICIENTI DA SOLI**

**ASSOCIAZIONE PIU' FORTE CON GENI MHC,
SOPRATTUTTO DI CLASSE II**

Rischio relativo associato ad un determinato HLA

es. SPONDILITE ANCHILOSANTE (malattia infiammatoria delle articolazioni intervertebrali) e HLA classe I B27 = 90-100% probabilità sviluppo patologia molto studiato IDDM

**POSSIBILI MECCANISMI CON CUI I GENI MHC
POSSONO PREDISPORRE ALL'AUTOIMMUNITA'**

⇒ LA STRUTTURA DELLA MOLECOLA MHC PUO' CONDIZIONARE QUALI CLONI DI LINFOCITI T VANNO INCONTRO A SELEZIONE NEGATIVA DURANTE LA MATURAZIONE

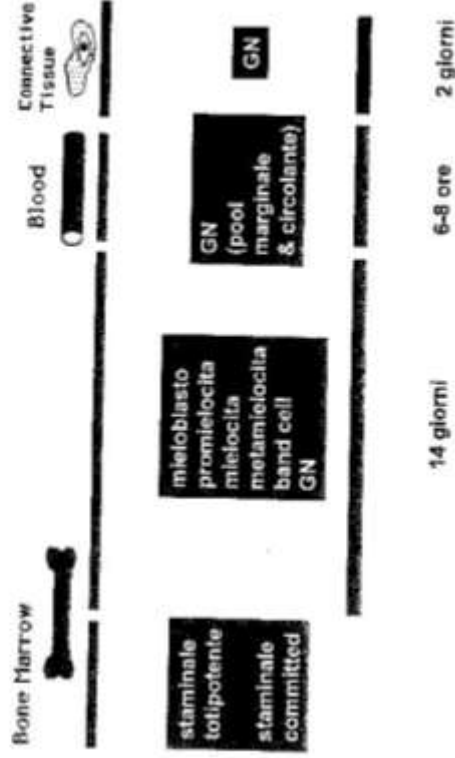
Se le molecole MHC legano il self con bassa affinità → LINFOCITI SFUGGONO ALLA SELEZIONE NEGATIVA

⇒ LE MOLECOLE MHC MODULANO L'ATTIVAZIONE DELLE CELLULE AD ATTIVITA' REGOLATORIA

Bisogna, comunque, ricordare che alleli HLA associati alla malattia sono stati ritrovati in individui sani

e che anche altri geni sono ASSOCIATI ALLE DIVERSE MALATTIE AUTOIMMUNI (vedi IDDM)

mielopoiesi



Mielogramma:

4x-15x: cellularità polimorfismo megacariociti		2 (0.3-5) 5 (1-8) 12 (5-19) 20 (13-22) 24 (7-30) 2 (0.5-4) 0.2 (0-0.7)
100x: rapporto L/E (3:1; 4:1) mielogramma	Proeritroblasti Eritroblasti basofili Eritroblasti policromatofili Eritroblasti ortocromatici	2 (1-6) 4 (2-6) 6 (4-8) 4 (2-8)
	Linfociti Monociti Plasmacellule	16 (8-26) 2 (0-6) 0.8 (0-2)
	Cellule tumorali	assenti

Neoplasie della linea mieloide

- Malattie mieloproliferative croniche
- Sindromi mielodisplastiche
- Leucemia acuta mieloide

Origine quasi sempre da cellula staminale pluripotente

Malattie mieloproliferative croniche

La capacità differenziativa del clone espanso è mantenuta:

All' aumento della cellularità del midollo corrisponde aumento delle cellule mature del sangue

Malattie mieloproliferative croniche

Leucemia mieloida cronica: iperproduzione di granulociti +/- piastrine

Mielofibrosi con metaplasia mieloide: iperproduzione di granulociti +/- piastrine (fase iniziale)

Politemia vera: iperproduzione di eritrociti, piastrine, granulociti

Trombocitemia essenziale: iperproduzione di piastrine

Tipiche dell'età adulta: età mediana 55 – 65 anni

Sindromi mielodisplastiche

La capacità differenziativa del clone espanso è più o meno ridotta:

cellularità del midollo spesso aumentata ma con alterata maturazione e possibile aumento dei mieloblasti (< 20%);

riduzione nel sangue di eritrociti e/o granulociti e/o piastrine

Leucemia acuta mieloide

La capacità differenziativa del clone espanso è molto ridotta e assente:

accumulo di blasti nel midollo (> 20%) e spesso anche nel sangue;

progressiva riduzione delle cellule mature nel sangue (anemia, granulocitopenia, piastrinopenia)

Può essere l'evoluzione finale di malattia mieloproliferativa cronica o di sindrome mielodisplastica

LEUCEMIE ACUTE

Neoplasie ematologiche caratterizzate da accumulo, nel midollo e nel sangue periferico, di cellule indifferenziate (blasti) e carenza di cellule ematiche mature.

Leucemie acute mieloidi: origine da cellula staminale pluripotente o, più raramente, da progenitore granulo-monocitopoietico.

Leucemie acute linfoidi: origine da progenitore B o T linfocitario, più raramente da cellula staminale pluripotente

DISORDINI IMMUNOPROLIFERATIVI CRONICI DELLA LINEA B DI TIPO NEOPLASTICO
(CLL e malattie correlate, gammopatie monoclonali)

IPOTESI: EVENTO NEOPLASTICO A LIVELLO DI CELLULA STAMINALE E BLOCCO DIFFERENZIALE NELLE VARIE FORME

--> stem --> pre-B --> linfocita --> plasmacellula
plasmocitone

PER OGNI TAPPA DIFFERENZIALE SI HA UNA ESPANSIONE DI TIPO CLONALE NEOPLASTICO: PROCESSO DI TIPO CONTINUO (SUDDIVISIONE ARBITRARIA PER MOTIVI NOSOGRAFICI)

MALATTIE MOLTO DIVERSE IN BASE ALLE CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DELLE CELLULE NEOPLASTICHE E NON SOLO AL LORO GRADO DI IMMAGURITÀ
--> LINFOMA DI BURKITT
--> CLL
--> MIELOMA

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

DEFINIZIONE: ACCUMULO DI LINFOCITI IMMUNOLOGICAMENTE INCOMPETENTI

LEUCEMIA +COMUNE
+ANZIANI
+SCARSA DI SINTOMI
+FACILE DIAGNOSI
+FACILE DA TRATTARE

Linfoadenopatia localizzata

infezioni	tumori linfatici
EBV	linfoma di Hodgkin
Toxoplasmosi	linfoma non-Hodgkin
Cytomegalovirus	LLC
Febbre da graffio di gatto	LLA
Faringite	LMA
Tubercolosi	
Scarlattina	tumori metastatici
Varicella Zoster Virus	melanoma
HBV	carcinoma mammario
HIV	carcinoma polmonare
Rosolia	carcinoma gastrico
parotite	carcinoma prostatico
	carcinoma renale
	tumori del collo
malattie del collagene e vasculiti	
RA	
LES	

LINFOADENOPATIA

definizione:

- linfonodi di dimensioni anormali
- linfonodi di consistenza anormale
- linfonodi palpabili in numero aumentato

epidemiologia:

- eta' > 40 anni: 4% rischio di tumore
- eta' < 40 anni: 0.4% rischio di tumore

linfoadenopatia

localizzata: 1 sola area interessata

generalizzata: 2 o piu' aree interessate non contigue

Linfoadenopatia generalizzata

infezioni	tumori linfatici
EBV	linfoma di Hodgkin
Toxoplasmosi	linfoma non-Hodgkin
Cytomegalovirus	LLC
Febbre da graffio di gatto	LLA
Faringite	LMA
Tubercolosi	
Scarlattina	tumori metastatici
Varicella Zoster Virus	melanoma
HBV	carcinoma mammario
HIV	carcinoma polmonare
Rosolia	carcinoma gastrico
parotite	carcinoma prostatico
	carcinoma renale
	tumori del collo
malattie del collagene e vasculiti	
RA	
LES	