

Le malattie  
mielolinfopoietiche  
classificazione, stadiazione

***Dr. Stefano Luminari***

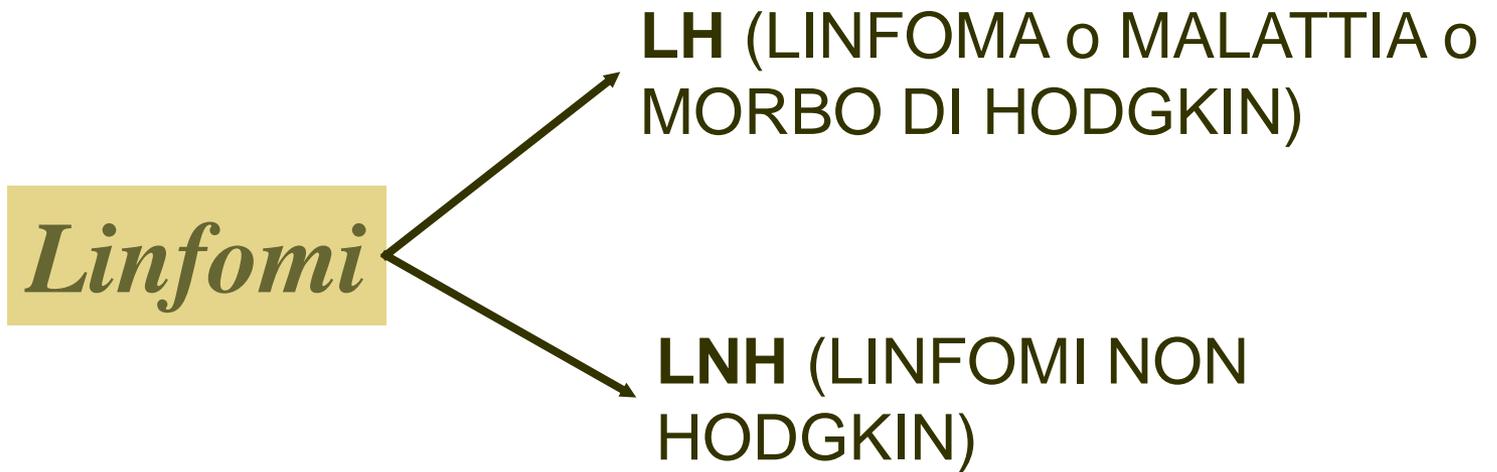
# Malattie oncoematologiche

- Gruppo di neoplasie che originano dalle cellule mature del sangue e del sistema immunitario o dai loro precursori:
  - Linfociti → Linfomi, Leucemie Linfoblastiche
  - Plasmacellule → Mielomi
  - Polimorfonucleati, G.Rossi, Piastrine → Leucemie Mieloidi, Mielodisplasie, Sindromi Mieloproliferative.

# Caratteristiche cliniche delle malattie oncoematologiche

- Sintomi e segni associati all'alterata funzione delle normali cellule del sangue.
  - Globuli Rossi → Anemia
  - Piastrine → Sanguinamento/trombosi
  - Globuli Bianchi → Infezioni
- Alterazione degli organi emopoietici
  - Linfonodi
  - Milza/Fegato
  - Midollo osseo/ossa

# Le malattie linfoproliferative



*Mieloma Multiplo o Plasmocitoma*

# Le malattie mielopoietiche

Cellula di origine

*Globuli bianchi*

**Leucemia Mieloide Acuta**

**Leucemia Mieloide cronica**

**LMMC**

*Globuli rossi*

**LMA**

**PVera**

*Piastrine*

**LMA**

**TE**

# Integrazione delle modalità e delle fonti diagnostiche - 1

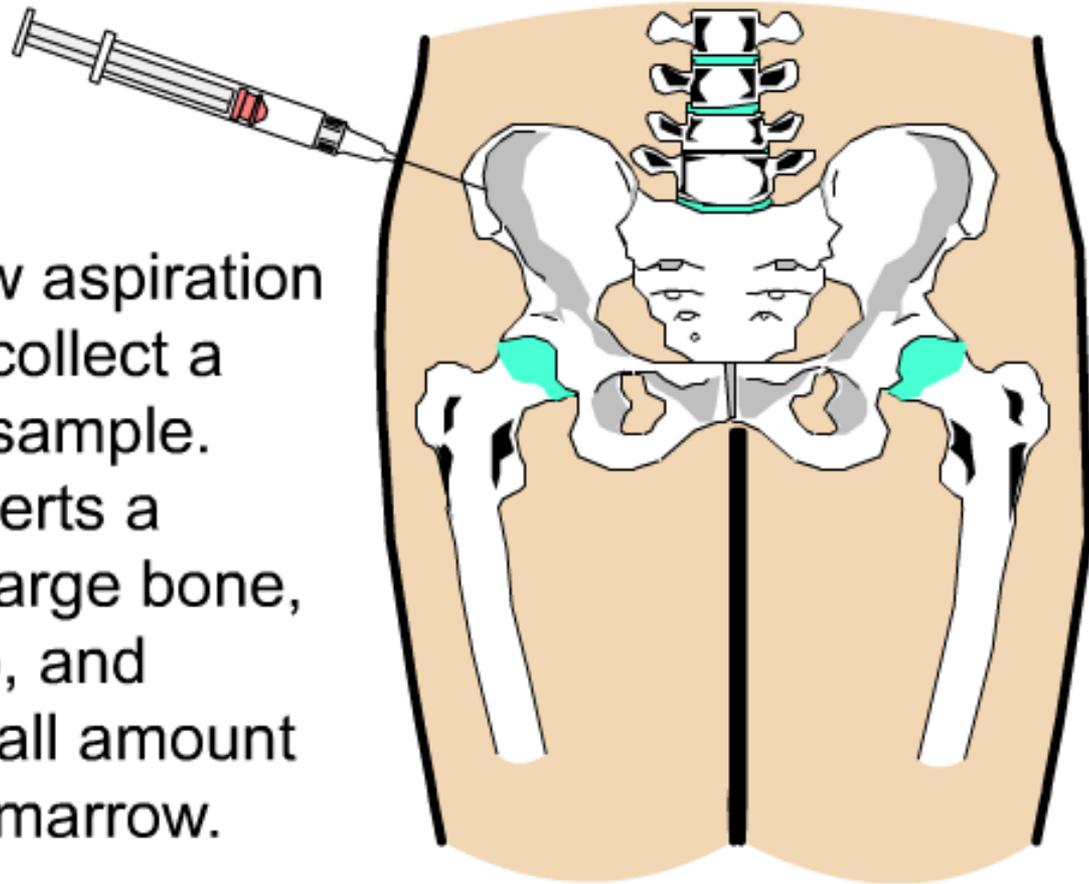
- Esame Istologico (Anatomia Patologica)
  - Linfonodo, organo EN, BOM,
- Esame Immunocitomorfológico (Lab emocitopatologia)
  - Sangue periferico o midollare, sospensioni cellulari da liquidi o versamenti

# Integrazione delle modalità e delle fonti diagnostiche - 2

- Esami di biologia molecolare (lab biol. mol.)
  - Biopsia diagnostica, sangue periferico o midollare, sospensioni cellulari da liquidi o versamenti
- Esami di citogenetica (Lab. Citogenetica)
  - Biopsia diagnostica, sangue periferico o midollare, sospensioni cellulari da liquidi o versamenti

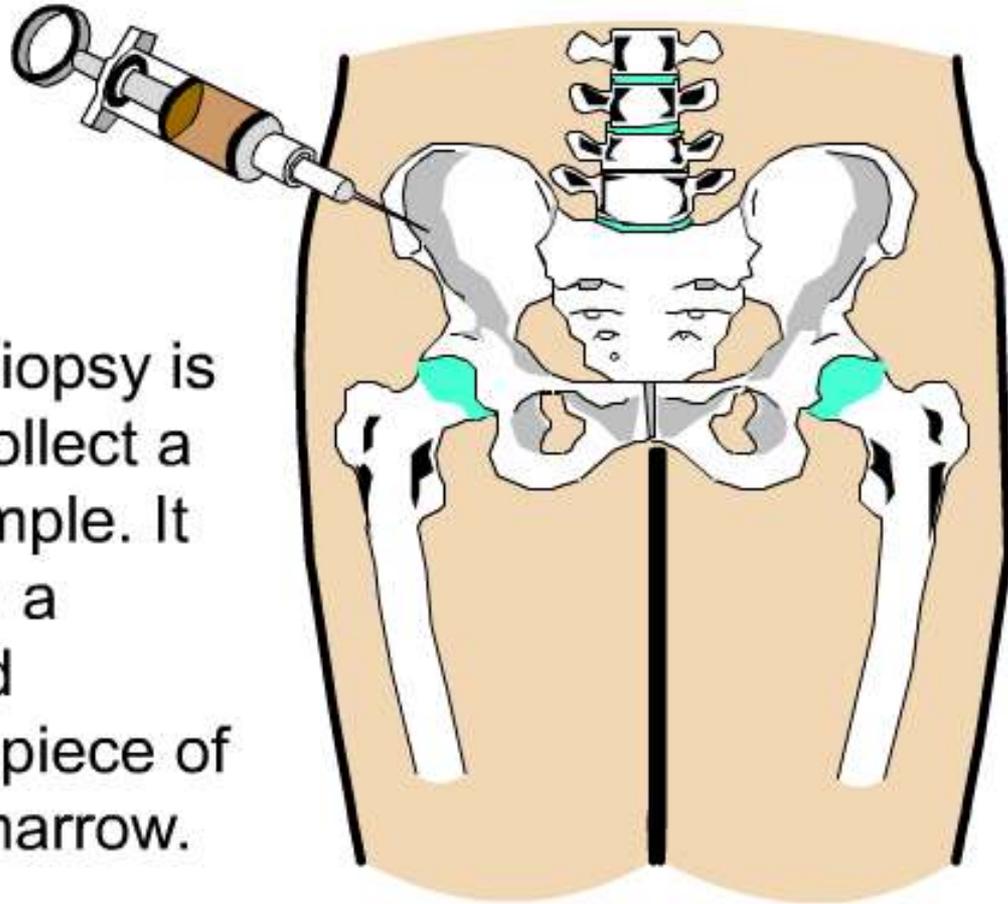
# Modalità diagnostica

A bone marrow aspiration is one way to collect a bone marrow sample. The doctor inserts a needle into a large bone, usually the hip, and removes a small amount of liquid bone marrow.



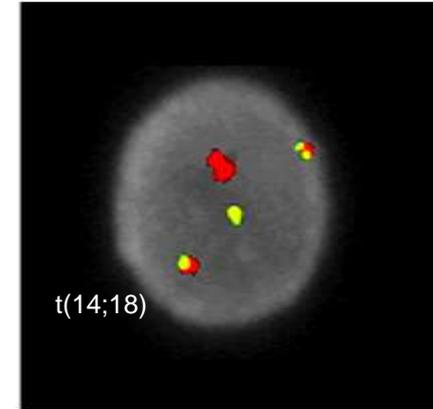
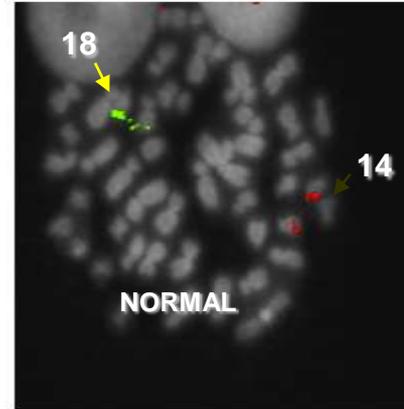
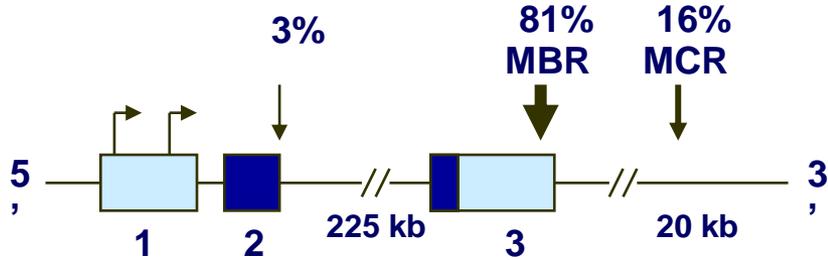
# Modalità diagnostica-2

A bone marrow biopsy is another way to collect a bone marrow sample. It is performed with a larger needle and removes a small piece of bone and bone marrow.

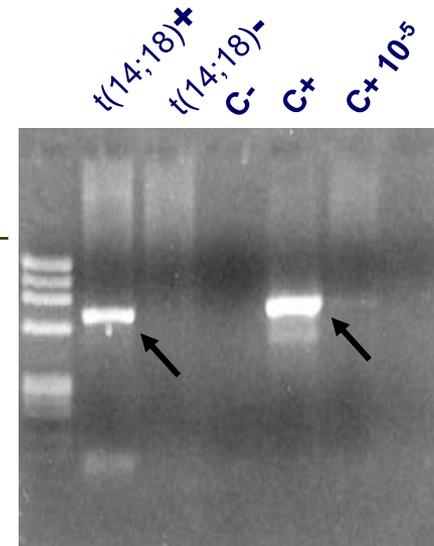
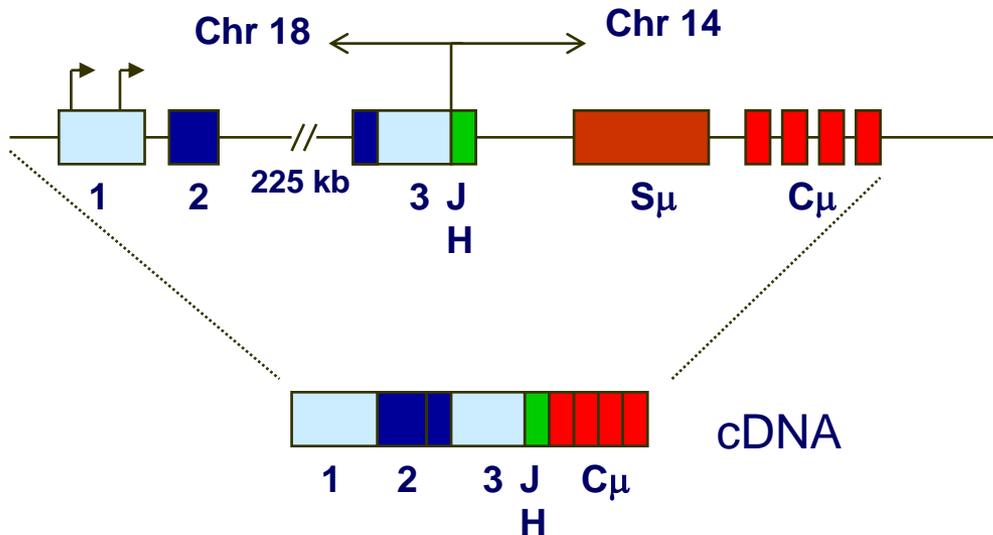


# Schematic representation of BCL-2 translocation

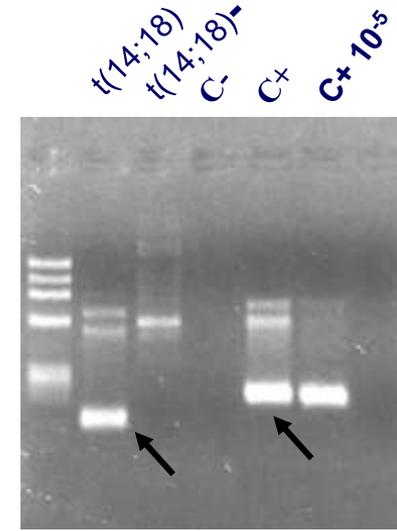
Germline BCL-2 chr 18q21



Genomic DNA Chr 14q+



First PCR



Nested PCR

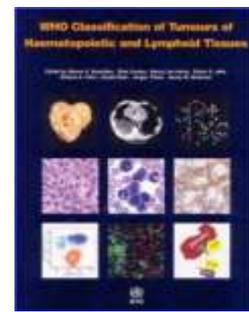
**Table 2.3.1. - Recommendations for basis-of-diagnosis codes**

Code	Basis of diagnosis	Comment
0	Death certificate only	The only source of information is a death certificate
Non-microscopic		
1	Physical examination	Diagnosis made before death, but without the support of diagnostic modalities 2-7 below
2	Instrumental/surgical examination	Diagnosis based on results of instrumental or surgical examinations, including X-ray, endoscopy, imaging, ultrasound, exploratory surgery (e.g., laparotomy) or autopsy, but without cytological or histological examination
4	Specific tumour marker	Diagnosis based on determination of biochemical or immunological markers specific for a tumour – for multiple myeloma: high serum immunoglobulins (IgG >35 g/L or IgA >20 g/L or high light chain urinary excretion >1g/24 hr); – for Waldenström macroglobulinaemia: IgM >10 g/L <sup>3</sup>
Microscopic		
5	Cytological examination of peripheral blood, bone marrow aspirate, or other aspirates	Diagnosis based on microscopic examination of peripheral blood films, bone marrow aspirates, or cells aspirated from a primary or secondary site
6	Histology of metastasis	Not applicable to haematological malignancies
7	Histology of tissue	Lymph node or tissue biopsy including trephine bone marrow biopsy
9	Unknown	

# Rules for Topography codes for lymphomas

- When there are both visceral and lymph node, → VISCERAL
- When there are both marrow and lymph node, → MARROW
- When there is a single visceral and marrow localization, with or without nodal localization:
  - a) with histological of visceral → VISCERAL
  - b) without histological of visceral → MARROW
- When there are multivisceral and marrow, with or without nodal localization → MARROW
- With a unique mediastinal mass → MEDIASTINUM
- For splenic involvement, a splenectomy is needed (spleen is considered a lymphatic tissue)
- With a single nodal site → C77.\_
- With lymph nodes of multiple regions → C77.8

# Multiple tumours



- International Rules for multiple primary cancers (ICD-O 3 edition) must be used

<b>Types of Haematological Neoplasias</b>	<b>Morphologic Codes ICD-O-3</b>
Myeloid	9840, 9861-9931, 9945-9946, 9950, 9961-9964, 9980-9987
B-cell neoplasms	9670-9699, 9728, 9731-9734, 9761-9767, 9769, 9823-9826, 9833, 9836, 9940
T-cell and NK-cell neoplasms	9700-9719, 9729, 9768, 9827-9831, 9834, 9837, 9948
Hodgkin Lymphoma	9650-9667
Mast cell Tumours	9740-9742
Histiocytes and accessory Lymphoid cells	9750-9758
Unspecified types	9590-9591, 9596, 9727, 9760, 9800-9801, 9805, 9820, 9832, 9835, 9860, 9960, 9970, 9975, 9989

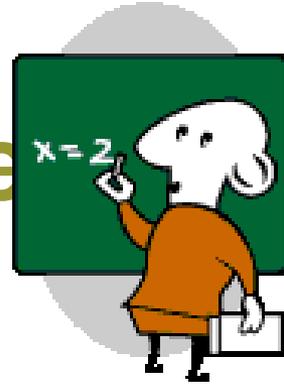
# Malattie emolinfopoietiche

- Possibile coesistenza di tipi diversi
  - Composite Lymphoma
- Possibilità di evoluzione intratipo
  - CLL-DLBCL; FL/DLBCL
  - MDS-AML/CML-AML
- Possibilità di trasformazione trans"tipo"
  - CML-ALL
  - HL – FL/CLL

# Multiple registration of Hematological Malignancies (HM)

<b>Trasformation from HM</b>		
<b><i>First diagnosis</i></b>	<b><i>Second diagnosis</i></b>	<b><i>Registration as multiple tumour (MT)</i></b>
Nodal lymphoma	Extranodal lymphoma	Only consider as MT if the cell line is different
Low grade NHL	High grade NHL	Only consider as MT if the cell line is different
High grade NHL	Acute lymphoblastic Leukemia	No MT, trasformation
Chronic Lymphocytic Leukemia	High grade NHL	Only consider as MT if the cell line is different
Chronic Lymphocytic Leukemia	Hodgkin Lymphoma	MT
Chronic Lymphocytic Leukemia	Acute lymphoid Leukemia	No MT
NHL	Hodgkin Lymphoma	MT
Hodgkin Lymphoma	NHL	MT
Hodgkin Lymphoma	Acute myeloid Leukemia	MT
Hodgkin Lymphoma	Myelodisplastic Syndromes	MT
Chronic myeloid Leukemia	Acute myeloid Leukemia	Trasformation.
Chronic myeloid Leukemia	Acute lymphoid Leukemia	Trasformation
Myeloid Leukemia	Myelodisplastic Syndromes	Trasformation
Myelodisplastic Syndromes	Acute myeloid Leukemia	Trasformation
Lymphocytic Leukemia/Lymphoma	Myelodisplastic Syndrome	MT
Chronic Myelo-Monocytic Leukemia	Acute myeloid Leukemia	Trasformation
Chronic Myelo-Monocytic Leukemia	Myelodisplastic Syndrome	Trasformation
Multiple Myeloma	Acute myeloid Leukemia	MT
Multiple Myeloma or Waldestrom macroglobulinemia	NHL	Trasformation

# Malattie mielolinfopoietiche



Dal Caos...

Malattie ad elevato grado di eterogeneità

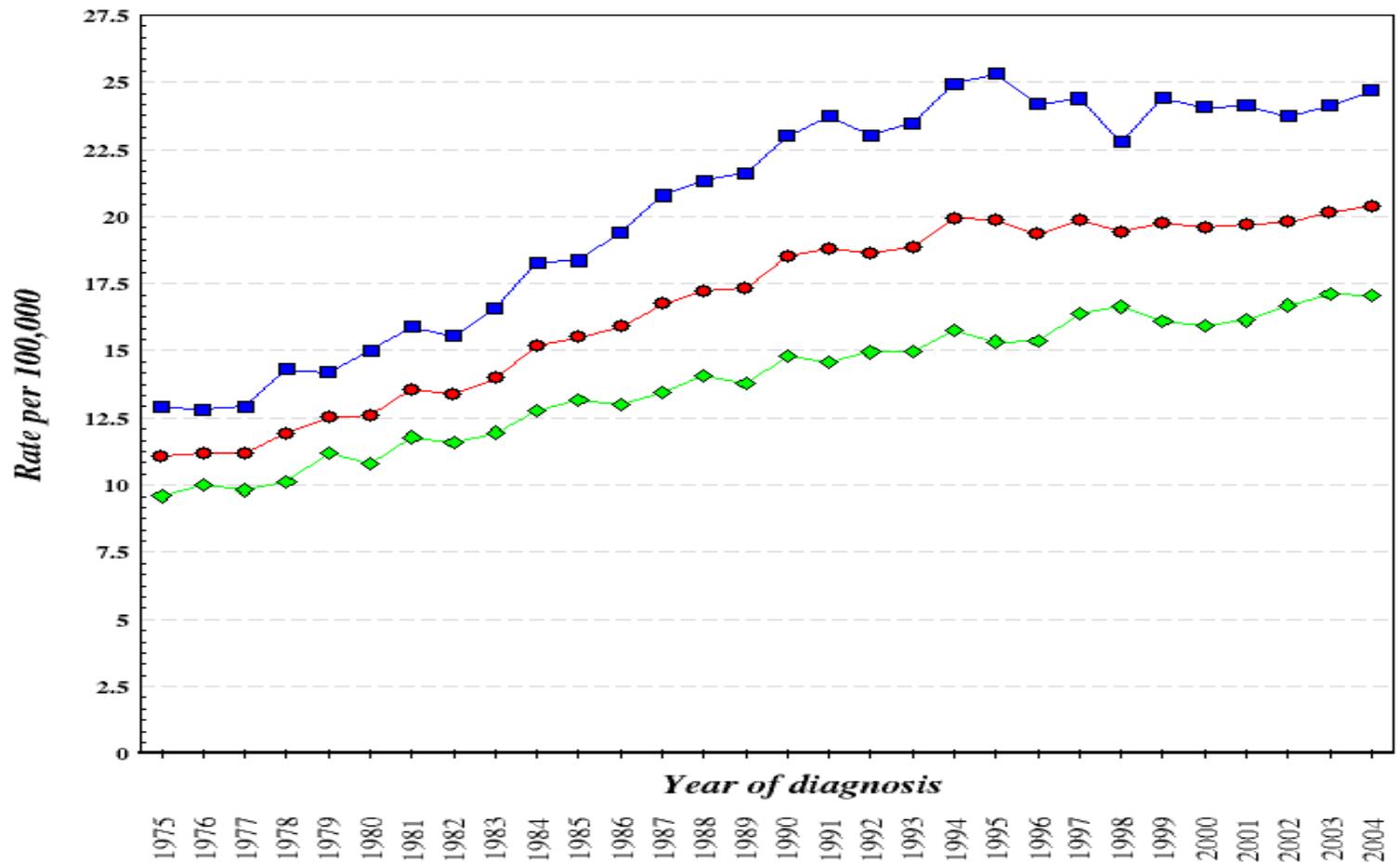
- Biologia
- Presentazione
- Andamento clinico

...All'ordine

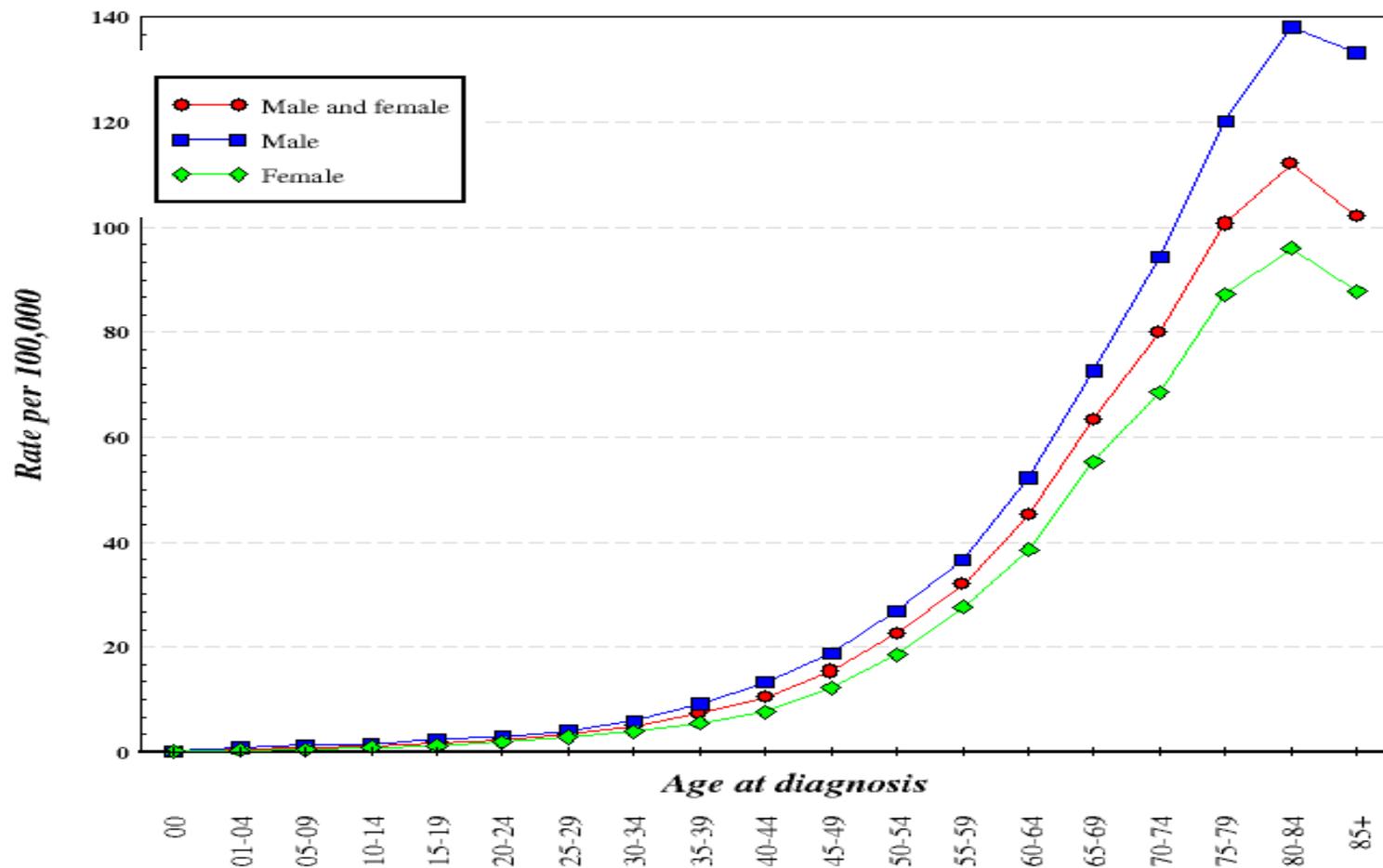
Utilizzo di sistemi classificativi moderni

Approccio standardizzato al paziente

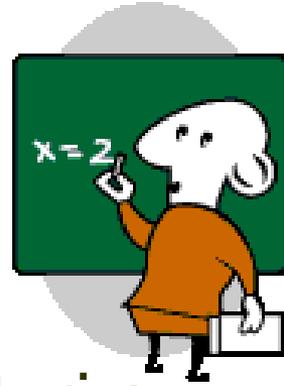
# Incidence trend for NHL (SEER)



# NHL for age's group (SEER)

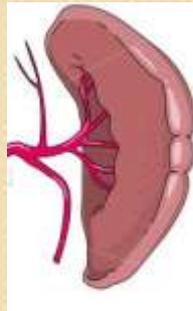
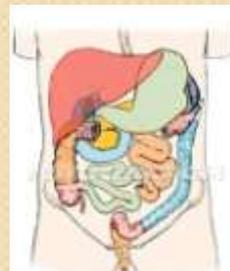
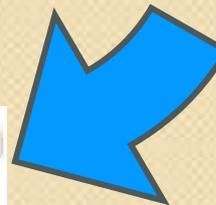
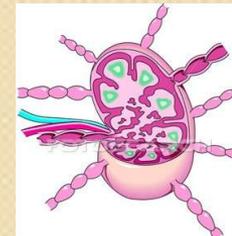
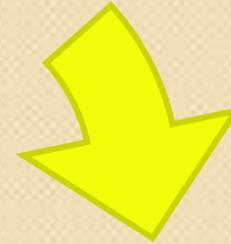
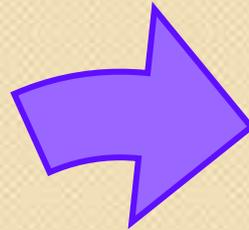
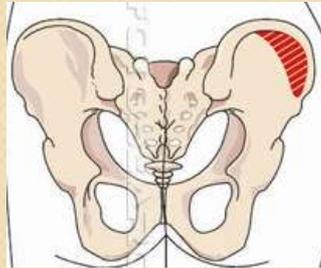


# I linfomi

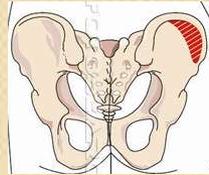


- Neoplasie che originano dai linfociti maturi o da cellule precursori
- Ogni fase dell'ontogenesi linfocitaria può dare origine ad un particolare tipo di linfoma.
- Pochi fattori eziologici noti
- Fattori di rischio
  - Agenti infettivi
  - Stati di immunodeficienza
  - Agenti ambientali

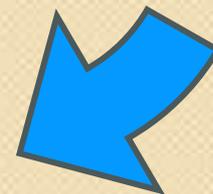
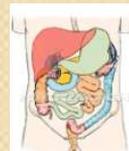
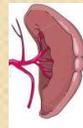
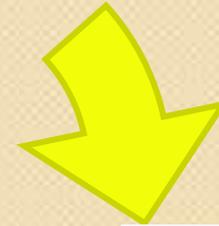
# Linfomi. Gli organi coinvolti



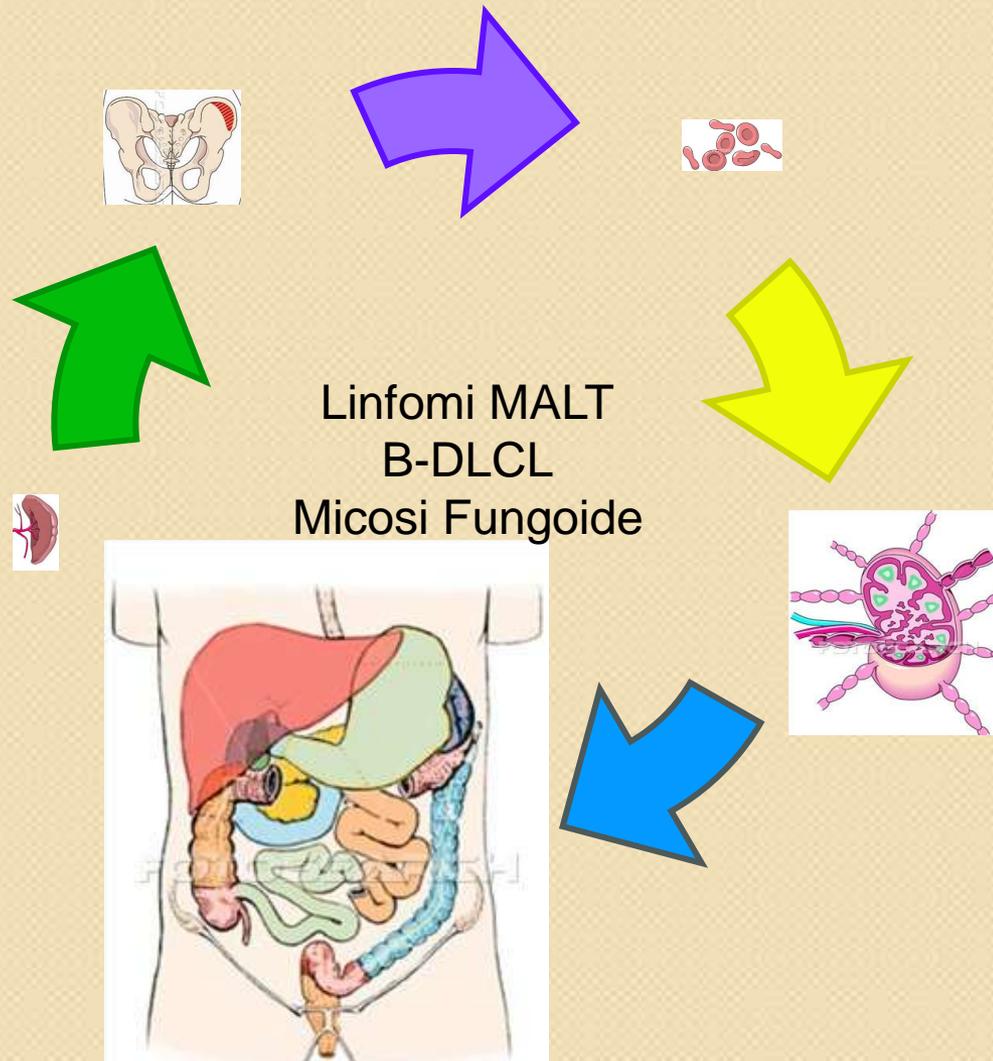
# Linfomi. Forma Nodale



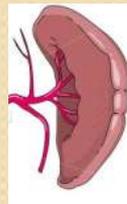
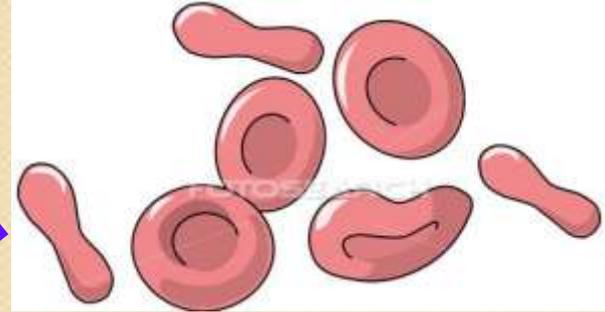
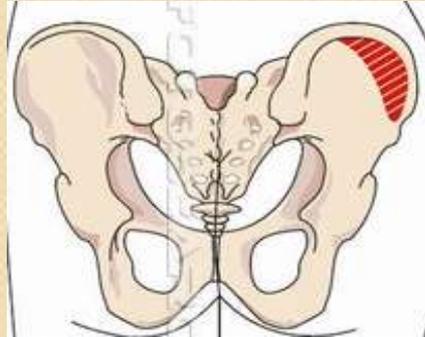
Linfoma di Hodgkin  
B-DLCL  
L. Follicolare  
L. Linfocitico  
L. Mantellare  
PTCL-u  
AITL



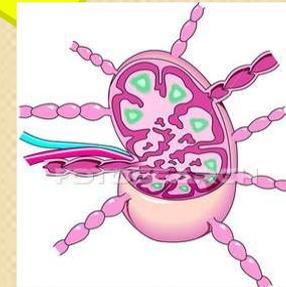
# Linfomi. Forme Extranodali



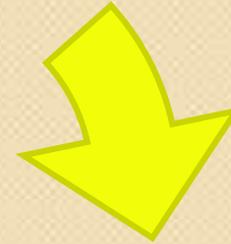
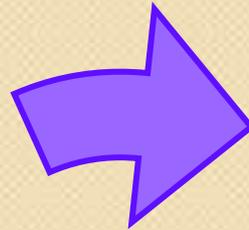
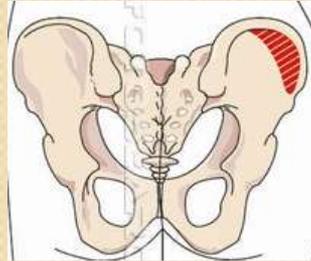
# Linfomi. Forme Leucemiche



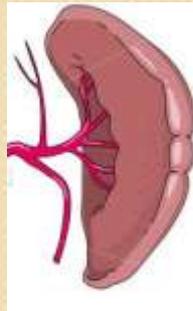
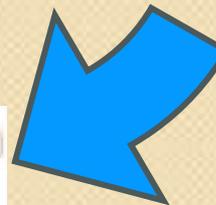
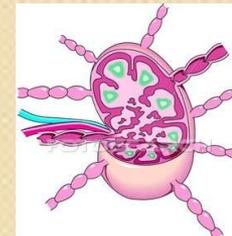
B-LLC  
MCL  
T-PLL  
SMZL  
HCL  
MM



# Linfomi. Forme disseminate



B-DLCL  
L. Foll.  
T-NHL  
MM



# Variabilità clinica. Aspetti pratici

- Approccio diagnostico variabile e adattabile
  - Diagnostica Istologica su LN
  - Diagnostica Istologica su organo EN
  - Diagnostica Istologica su BOM
  - Diagnostica su sospensione cellulare (SM e PB, versamenti, liquor, etc.)
- Necessità di utilizzare modalità e fonti diagnostiche integrate
- Stadiazione accurata = migliore cura
  - Adattamento dell'intensità dei trattamenti
  - Identificazione di potenziali rischi

# I linfomi - istotipi

- Distinzione in forme B e T a seconda della cellula di origine
- Distinzione in forme Aggressive e Indolenti a seconda dell'andamento clinico della malattia
- I linfomi maligni comprendono i Linfomi non-Hodgkin ed i linfomi di Hodgkin

# Classificazione dei LNH

1942	<i>Gall-Mallory</i>	linfoma gigantofollicolare linfosarcoma reticulosarcoma
1954	<i>Rappaport</i>	dimensioni pattern di crescita
1974	<i>Lukes e Collins</i>	classificazione Immunologica
1975	<i>Kiel</i>	
1982	<i>W.F.</i>	grado di malignità
1994	<i>R.E.A.L.</i>	29 tipi di LNH
2000	<i>WHO</i>	38 tipi di LNH e 6 di MH

# Classificazione (clinica)

## LNH AD ALTO GRADO DI MALIGNITÀ

- centroblastico
- immunoblastico
- Burkitt
- a grandi cellule
- linfoblastico

## LNH A GRADO BASSO o INTERMEDIO DI MALIGNITÀ

- linfocitico
- leucemia a cellule capellute (Hairy cell L.)
- immunocitoma
- follicolare
- mantellare
- marginale
- micosi fungoide
- angioimmunoblastico

**Classificazione Kiel  
aggiornata 1988**

# Pathology: a more uniform NHL diagnosis

## REAL/ WHO classification system blends

- Histopathology
- Immunophenotype
  - B versus T cell of origin
  - identify rare tumours
    - mantle cell, CD30 positive NHL, etc...
- Cytogenetics/FISH
  - identify characteristic translocations
    - c-myc translocations of Burkitt's NHL
    - t(14:18) in follicular NHL
    - t(11:14) in mantle cell NHL
    - ...

# Modalità diagnostica

Biopsia linfonodale		diagnosi certa e definizione del sottotipo
BOM o cellule in sopsensione		diagnosi certa ma non definizione del sottotipo
...		...

# WHO classification

## ICD-O-3 (based on WHO classification)

9828/9735	Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia
9823/9670	CLL/Small lymphocytic lymphoma
9671	Lymphoplasmacytic Lymphoma/Immunocytoma
9699	Marginal zone B-Cell NHL
9940	Hairy cell leukemia
9690-9693	Follicular lymphoma
9673	Mantle cell lymphoma
9680-9686	Diffuse large B-cell lymphoma
9687	Burkitt lymphoma
9829/9737	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
9700	Mycosis fungoides
9702	Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
9705	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
9714	Anaplastic large cell lymphoma
9717	Enteropathy-type T-cell lymphoma

## Clinical group

Precursor B
Indolent non follicular
Indolent follicular
Aggressive
Precursor T
Indolent non follicular
Aggressive

# Distribuzione dei linfomi periferici in provincia di Modena nel periodo 1997-2003

PL subtype	ICD-O-3 codes	N	Freq. (all) %	Freq. (NHL) %	World ASR*			US ASR†
					M	F	Total	Total
<b>B-cell lymphoma, all cases</b>	9670–9699, 9761, 9823, 9940	1202	76	87.1	16.5	10.6	13.4	19.4
CLL/SLL	9670, 9823	327		23.7	4.5	2.3	3.3	5
LPCWM	9671, 9761	116		8.4	1.4	0.9	1.1	1.7
HCL	9940	19		1.4	0.4	0.1	0.2	0.3
FL	9690–9698	150		10.9	2.1	1.8	2	2.6
MZL	9689, 9699	137		9.9	1.7	1.3	1.5	2.2
MCL	9673	40		2.9	0.6	0.3	0.4	0.6
DLBCL and BL	9675–9687	413		29.9	5.8	4	4.8	6.8
<b>T/NK-cell lymphoma, all cases</b>	9700–9719	178	11.3	12.9	3.1	1.5	2.2	3
MF/SS	9700, 9701	117		8.5	2.1	0.8	1.4	1.9
PTCL	9702–9708, 9716–9719	34		2.5	0.5	0.3	0.4	0.5
ALCL	9714	27		1.9	0.4	0.4	0.4	0.5
<b>Hodgkin lymphoma, all cases</b>	9650–9667	154	9.7	—	3.7	3.1	3.4	3.4
<b>PL, NOS</b>	9590–9596, 9709, 9760, 9827–9834, 9970	48	3	—	0.5	0.4	0.4	0.7
<b>All cases</b>		1582			23.8	15.6	19.4	26.5

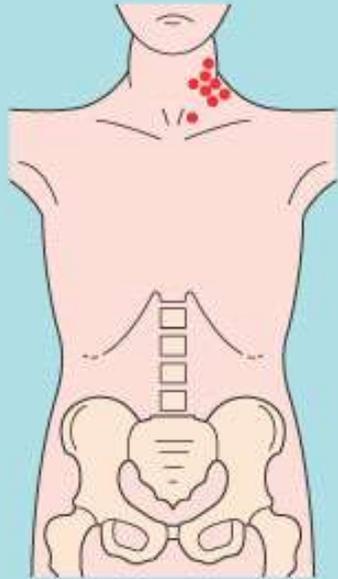
# Stadiazione

- Modalità di stadiazione diversa basata su:
  - Numero e posizione dei linfonodi
  - Numero e modalità di interessamento dei tessuti extranodali
  - Interessamento del midollo osseo

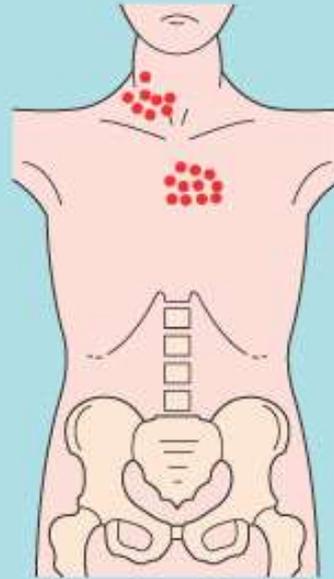
# Accuratezza della stadiazione

- No TNM
- Codifica basata su valutazione visiva:
  - TAC collo, torace, addome con mdc
  - Biopsia ossea
- Migliore sistema disponibile per i linfomi:
  - Utile per la malattia nodale (LH)
  - Scarsa utilità per malattia avanzata (L. Indolenti), extranodale
- Sistemi alternativi per CLL e MM

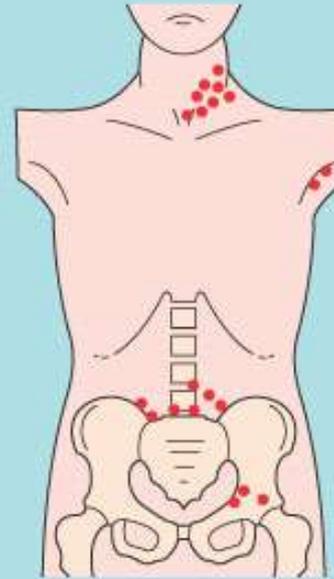
# Accuratezza della Stadiazione



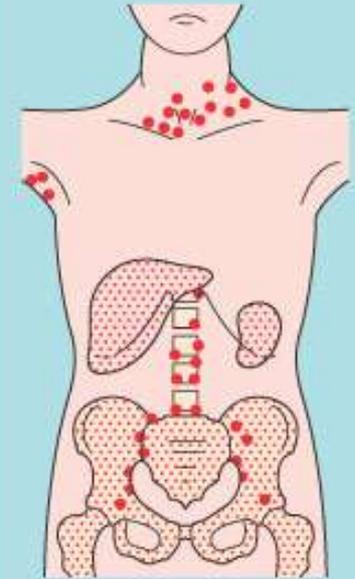
**Stadio I:**  
coinvolgimento  
di un singolo linfonodo  
o un singolo sito  
extralinfatico (I<sub>E</sub>)



**Stadio II:**  
coinvolgimento di due o  
più linfonodi sullo stesso  
lato del diaframma;  
può includere  
una localizzazione  
extralinfatica sullo  
stesso lato  
del diaframma (II<sub>E</sub>)



**Stadio III:**  
coinvolgimento  
di regioni  
linfonodali su entrambi  
i lati del diaframma;  
può includere  
la milza (III<sub>S</sub>) o  
la malattia extranodale  
(III<sub>E</sub>).



**Stadio IV:**  
diffusa malattia  
extranodale (fegato,  
midollo osseo,  
polmone, cute)

**NB:** se vi è una perdita di peso inspiegabile > 10% del peso abituale nei sei mesi precedenti e/o febbre > 38 °C e sudorazione notturna, la classificazione è B, se assente tale sintomatologia sistemica, A.

# Stadiazione (sintomi sistemici)

## Sintomi Sistemici:

1. Febbre
2. Sudorazione
3. Calo ponderale
4. prurito
5. dolore

**A:** assenza di sintomi

**B:** presenza di sintomi

**BULKY** (mediastino): linfonodo o agglomerato di linfonodi il cui diametro massimo supera i 10 cm (7 cm secondo Velasquez). Una massa mediastinica viene definita bulky se ad una radiografia P/A del torace il suo diametro trasverso massimo è  $\geq$  ad 1/3 del diametro trasverso del torace

# Definizione di malattia extranodale (EN)

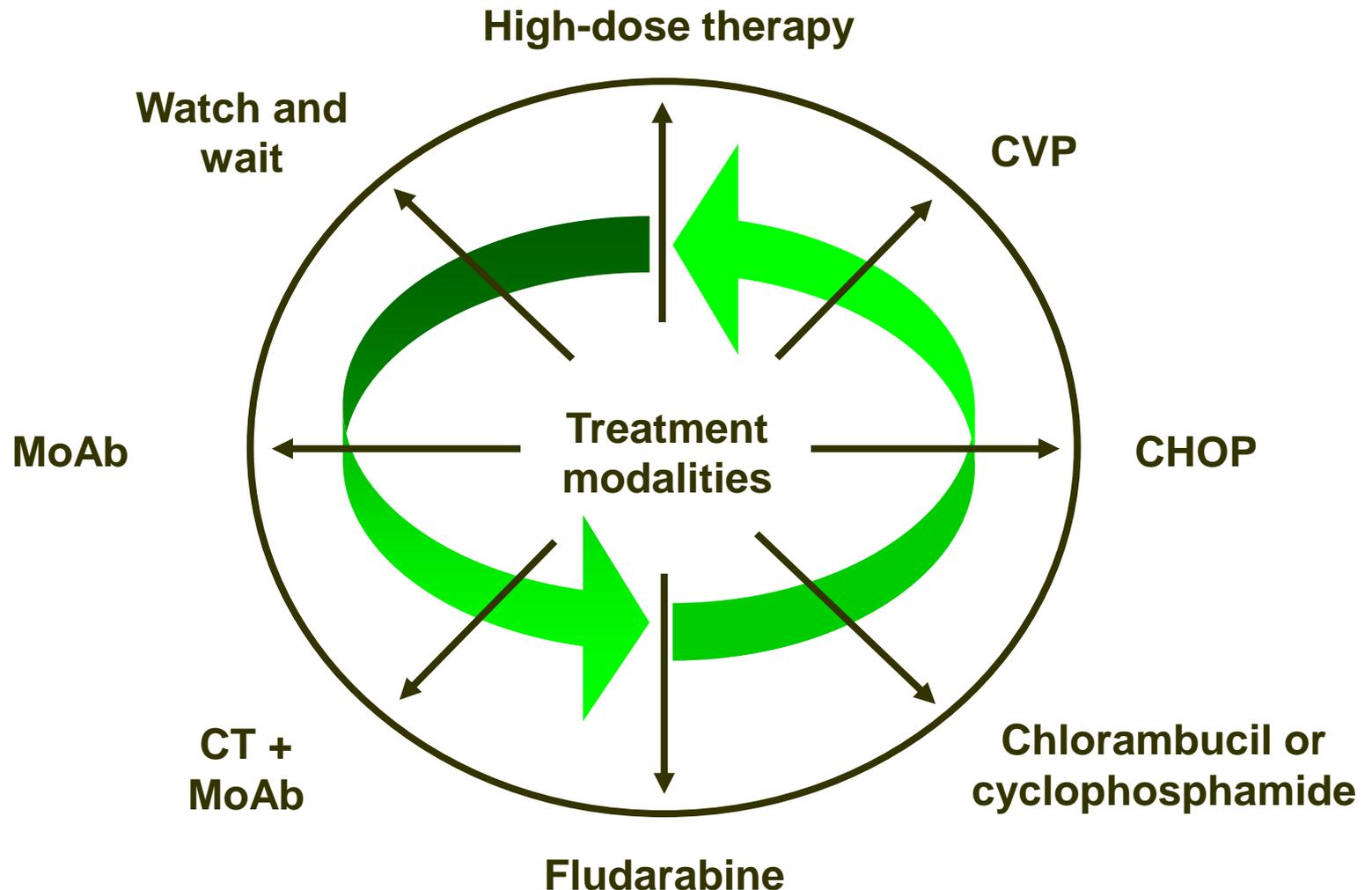
[...]

EN lymphoma cases were defined by nodular or diffuse EN involvement excluding bone marrow and spleen involvement.

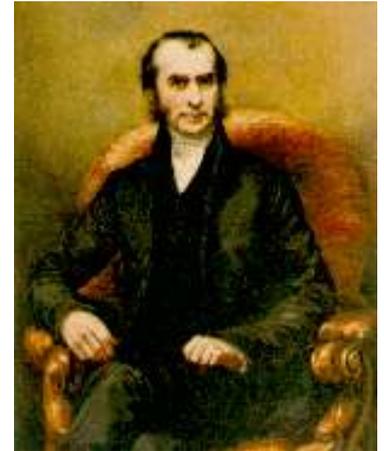
Primary EN lymphoma (PENL) was defined as a lymphoma with a prevalent involvement of one or more EN site (i.e. stage I-II E disease or stage III E-IV without bone marrow involvement and/or with minimal lymph node involvement).

[...]

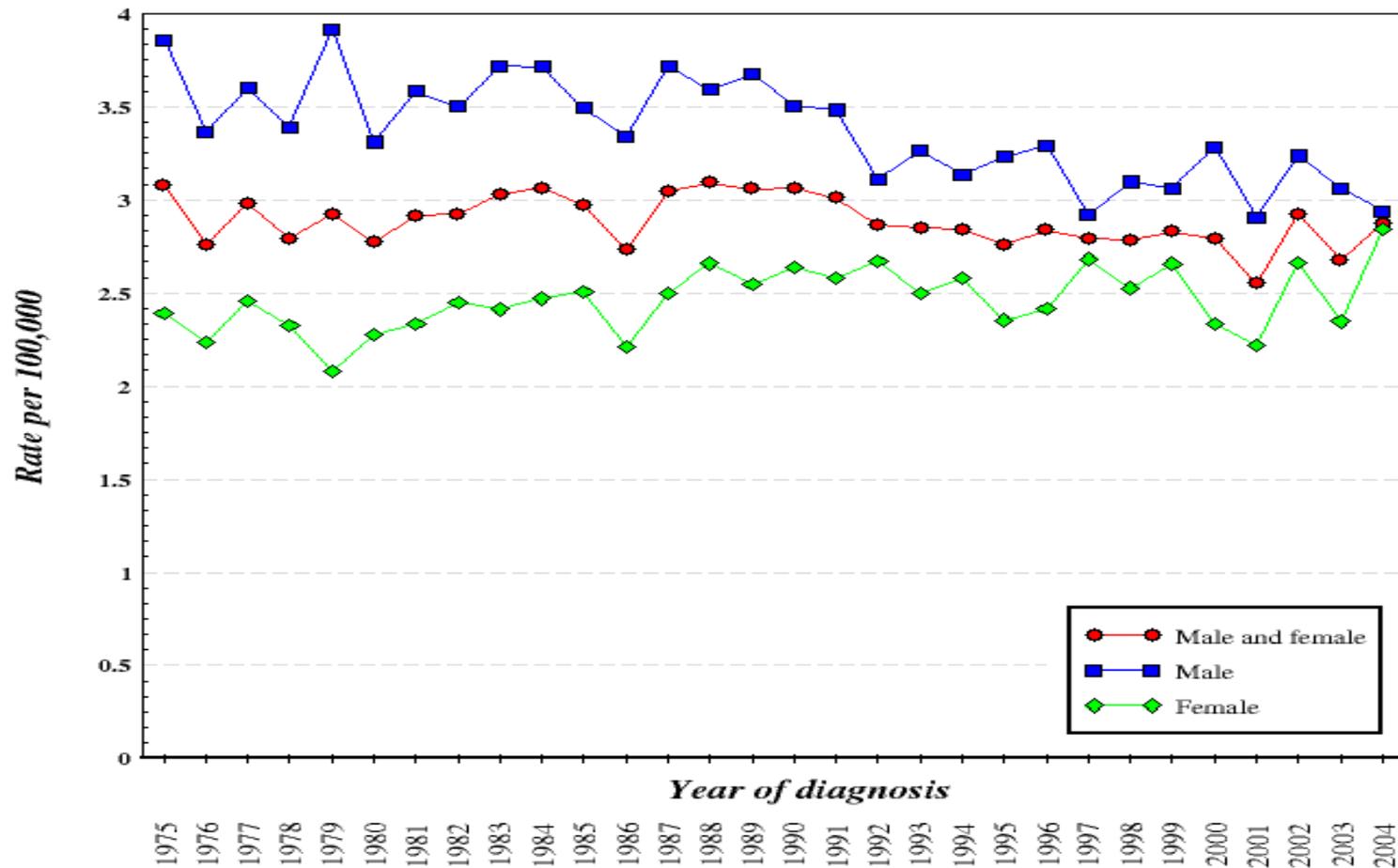
# Modalità di trattamento per il Linfoma non-Hodgkin



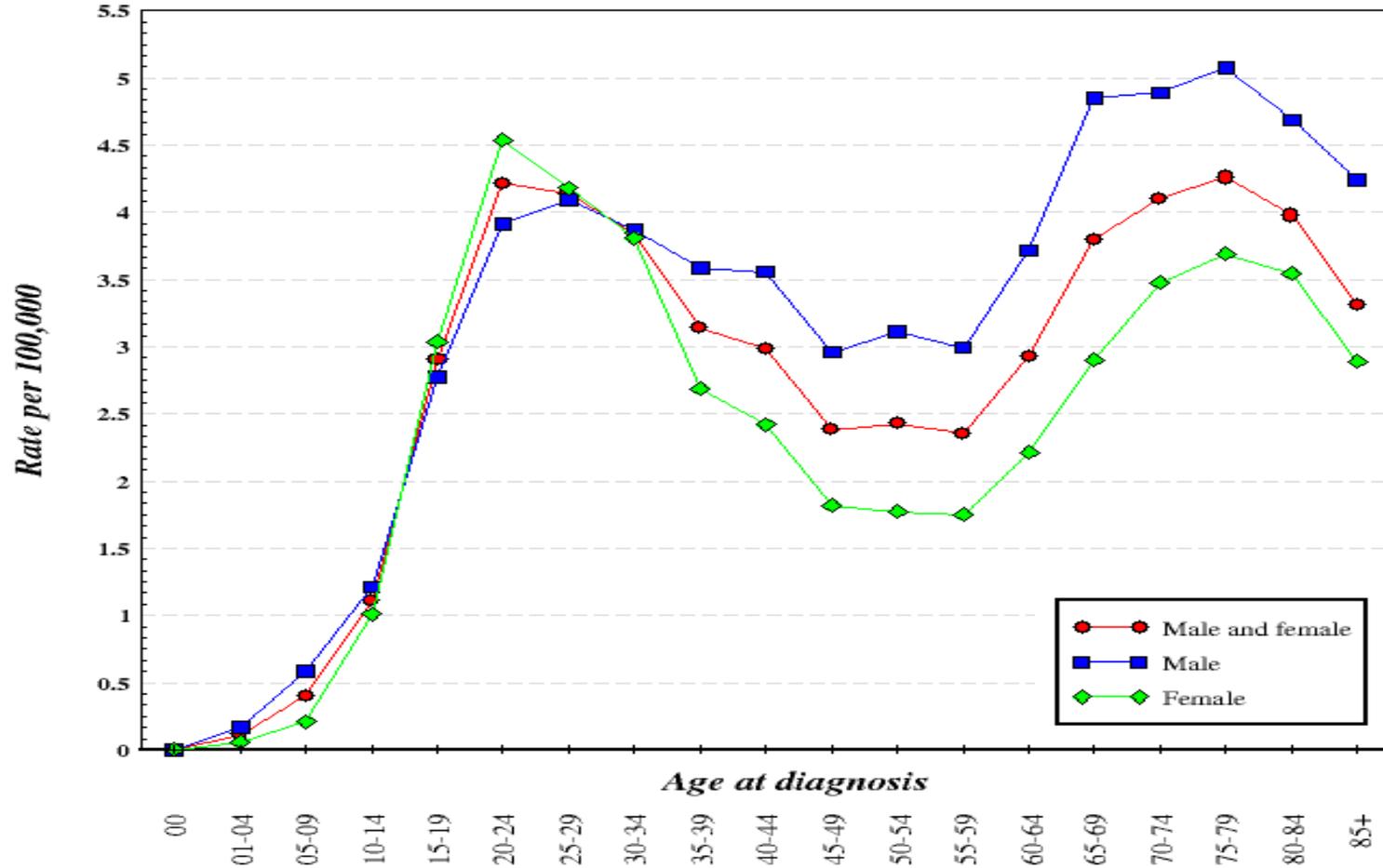
I principali istotipi:  
**Linfoma di Hodgkin**



# *Incidence trend for HL (SEER)*



# HL for age's group (SEER)



# Linfoma di Hodgkin

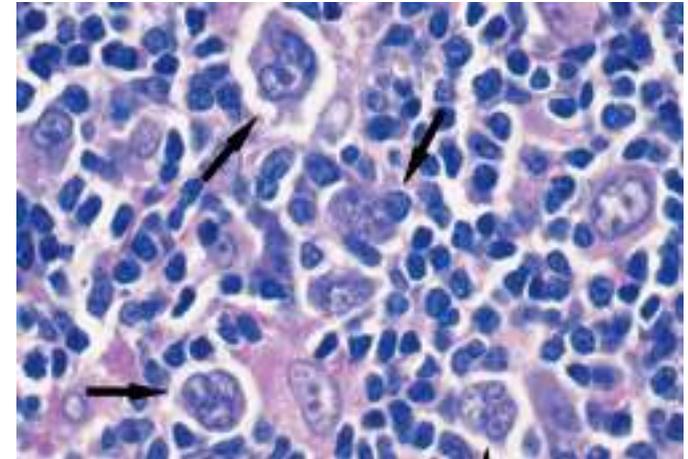
- Nei paesi occidentali, incidenza annua pari a 3/100.000 abitanti (M>F)

Secondo la ICD-O-3 esistono diversi sottotipi di Linfoma di Hodgkin:

- LH ricco di linfociti 9651/3
- LH cellularità mista 9652/3
- LH deplezione linfocitaria 9653/3-9655/3
- LH nodulare a predominanza linfocitaria 9659/3
- LH sclerosi nodulare 9663/3-9667/3

# LH nodulare a predominanza linfocitaria

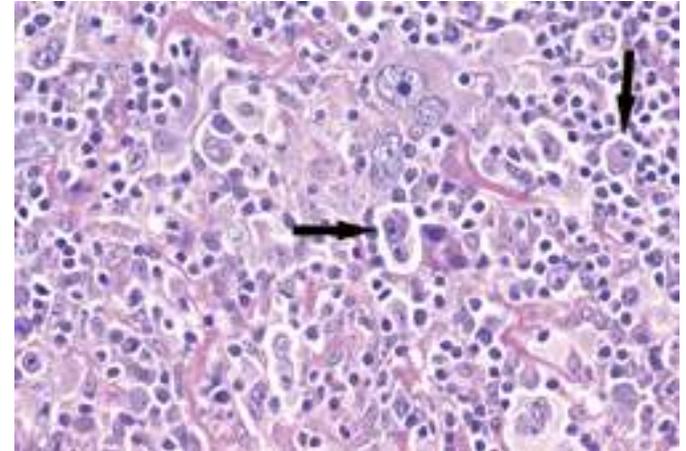
- Caratterizzato da proliferazione polimorfa nodulare o nodulare e diffusa di grandi cellule neoplastiche disseminate (popcorn cell)
- 5% dei LH
- Età mediana: 30-50
- Colpisce prevalentemente il sesso maschile



Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). Three popcorn cells (arrows) with the typically lobated nuclei are visible in a background of small lymphoid cells and a few histiocytes.

# LH sclerosi nodulare

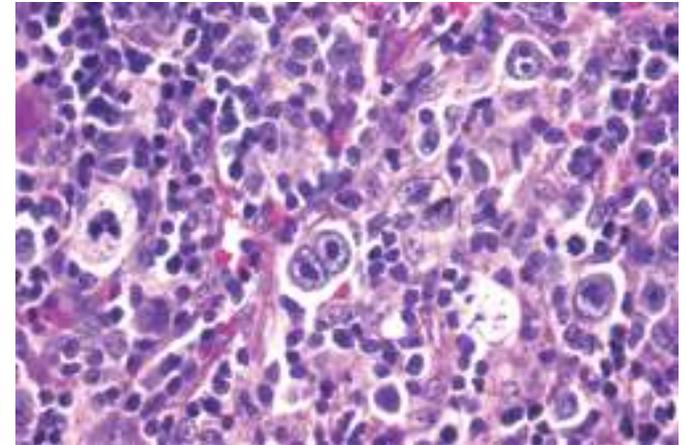
- Caratterizzato dalla presenza di cellule neoplastiche particolari dette lacunari e da abbondante tessuto fibroso (sclerosi) che delimita i noduli all'interno dei quali si trovano le cellule
- 70% dei LH
- Età mediana: 28
- M/F: 1/1



Nodular sclerosis subtype of classical Hodgkin lymphoma. Nodular sclerosis subtype of CHL. Several lacunar cells (arrowed) are present.

# LH cellularità mista

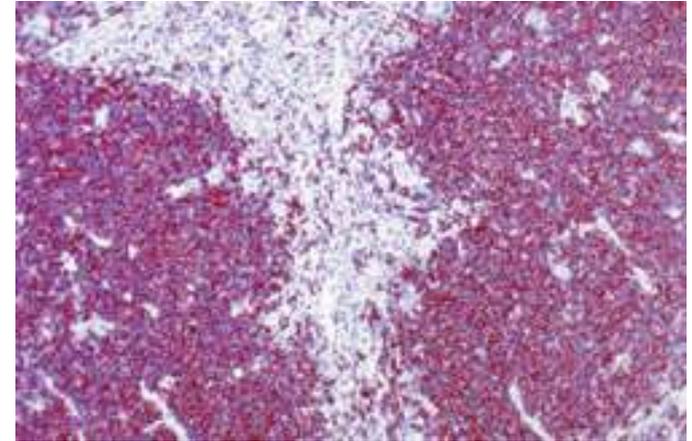
- Cellule neoplastiche numerose e ben evidenti, non si osservano fibrosi o noduli ben formati
- 20-25% dei LH
- Età mediana: 37
- 70% sesso maschile



Mixed cellularity subtype of classical Hodgkin lymphoma. A typical binucleated Reed-Sternberg cell in a mixed cellular infiltrate with lymphocytes, macrophages and eosinophils visible.

# LH ricco di linfociti

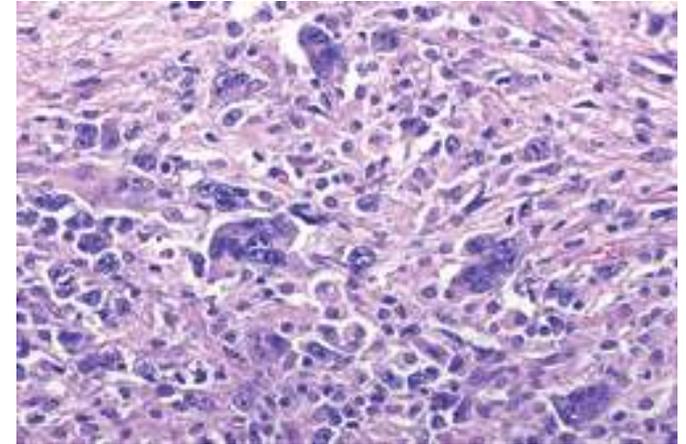
- Caratterizzato da diffusa proliferazione di piccoli linfociti per lo più T commista a numerose cellule H-RS a tipica morfologia.
- 5% dei LH
- Età mediana > rispetto agli altri sottotipi
- 70% sesso maschile



Nodular lymphocyte rich subtype of classical Hodgkin lymphoma. Immunostaining for CD20 shows that the nodules predominantly consist of small B cells. The holes contain HRS cells.

# LH deplezione linfocitaria

- Raggruppa espressioni eterogenee dei LH caratterizzate però tutte da spiccata deplezione linfocitica
- < del 5% dei LH
- Età mediana: 37
- 75% sesso maschile



Lymphocyte depleted subtype of classical Hodgkin lymphoma. Many bizarre large and small HRS cells are present in a cellular background rich in fibrillary matrix.

# Precursor B and T cell neoplasms

- Precursor B-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma
  - 9836/3, 9728/3
  - Neoplasm of lymphoblasts committed to the B-cell lineage involving bone marrow and peripheral blood (B-ALL)
  - Immunophenotype: CD19+, cytoplasmic CD79a+, CD10+/-, CD24+/-, TdT+, CD20-/+ , CD22+/-, CD45+/-, s-Ig-(/+)
  
- Precursor T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma
  - 9837/3, 9729/3
  - Neoplasm of lymphoblasts committed to the T-cell lineage involving bone marrow and peripheral blood (T-ALL) or nodal or extra nodal tissues (T-LBL)
  - Immunophenotype: TdT+, cytoplasmic CD3+ and CD7+, coexpression of CD4 and CD8, CD1a+/-, CD2+/-, CD4+/-, CD5+/-, CD8+/-, CD10-/+ , CD79a-/+.

I principali istotipi:  
**Linfoma non-Hodgkin**  
**indolente**



# Linfomi non-Hodgkin indolenti

- **Definizione:** gruppo clinicamente eterogeneo di linfomi della linea cellulare B matura, caratterizzati da un decorso clinico “indolente” e lunga sopravvivenza pur in assenza del raggiungimento di una risposta clinica completa. La loro leucemizzazione costituisce il capitolo delle sindromi linfoproliferative croniche.

**Rappresentano il 30-40% dei LNH**

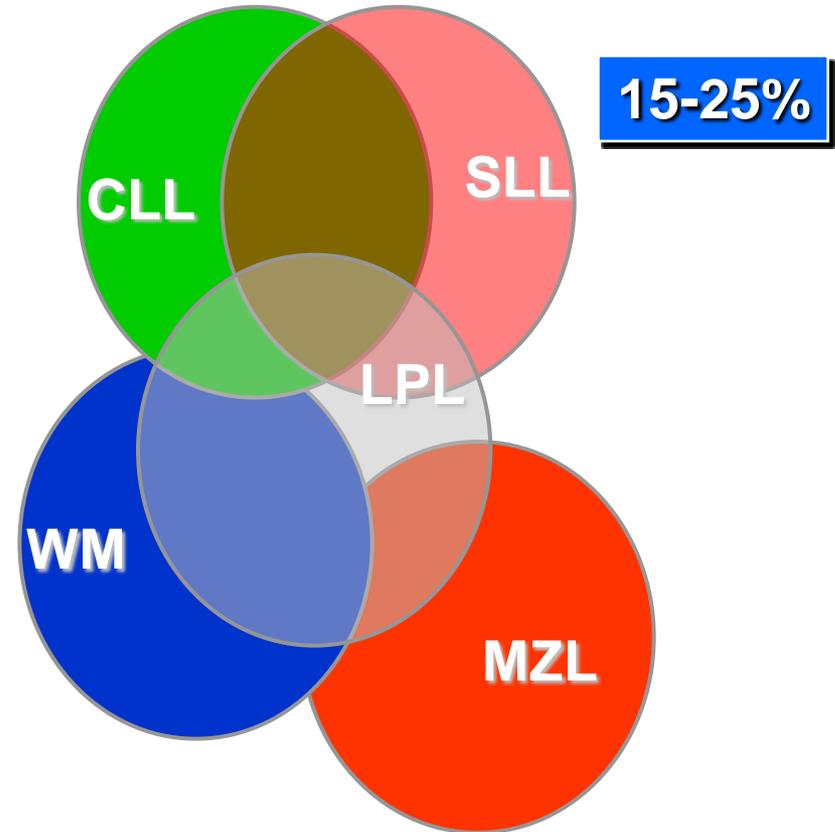
# Spectrum of Indolent B-cell NHL



t (14; 18)  
BCL-2



t (11; 14)  
BCL-1



t (9;14), del 6q21, t(11;18), t (14;18)del (13q), +12, +18, +3

# Linfomi Indolenti non-Follicol.

- Gruppo di linfomi caratterizzati dalla proliferazione di linfociti B-maturi, che comprendono:
  - Linfoma linfocitico
  - Immunocitoma/ Linfoma linfoplasmacitico
  - Linfoma marginale
- Approccio clinico omogeneo
- Età avanzata della maggior parte pz
- Malattia non eradicabile

# Caratteristiche cliniche dei LNH indolenti

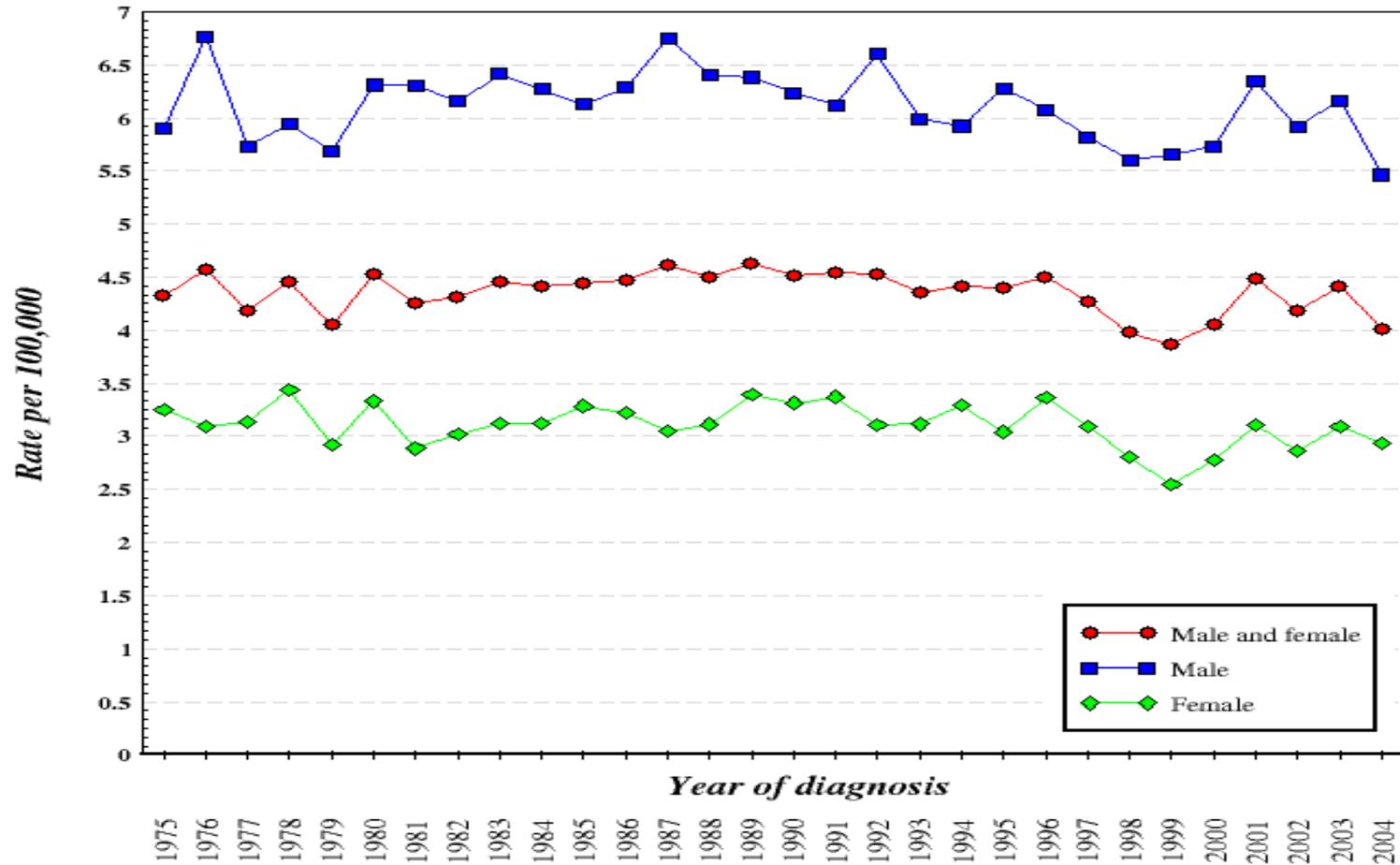
- Età media: 60-65 anni
- 70-80% dei pazienti in stadio IV (per impegno midollare)
- 20-30% dei pazienti hanno sintomi B; 10-20% hanno PS scadente e/o fattori prognostici sfavorevoli.
- 20-40% dei pazienti hanno >1 sede extranodale (GI nei MALT)

# Incidenza dei LNH indolenti

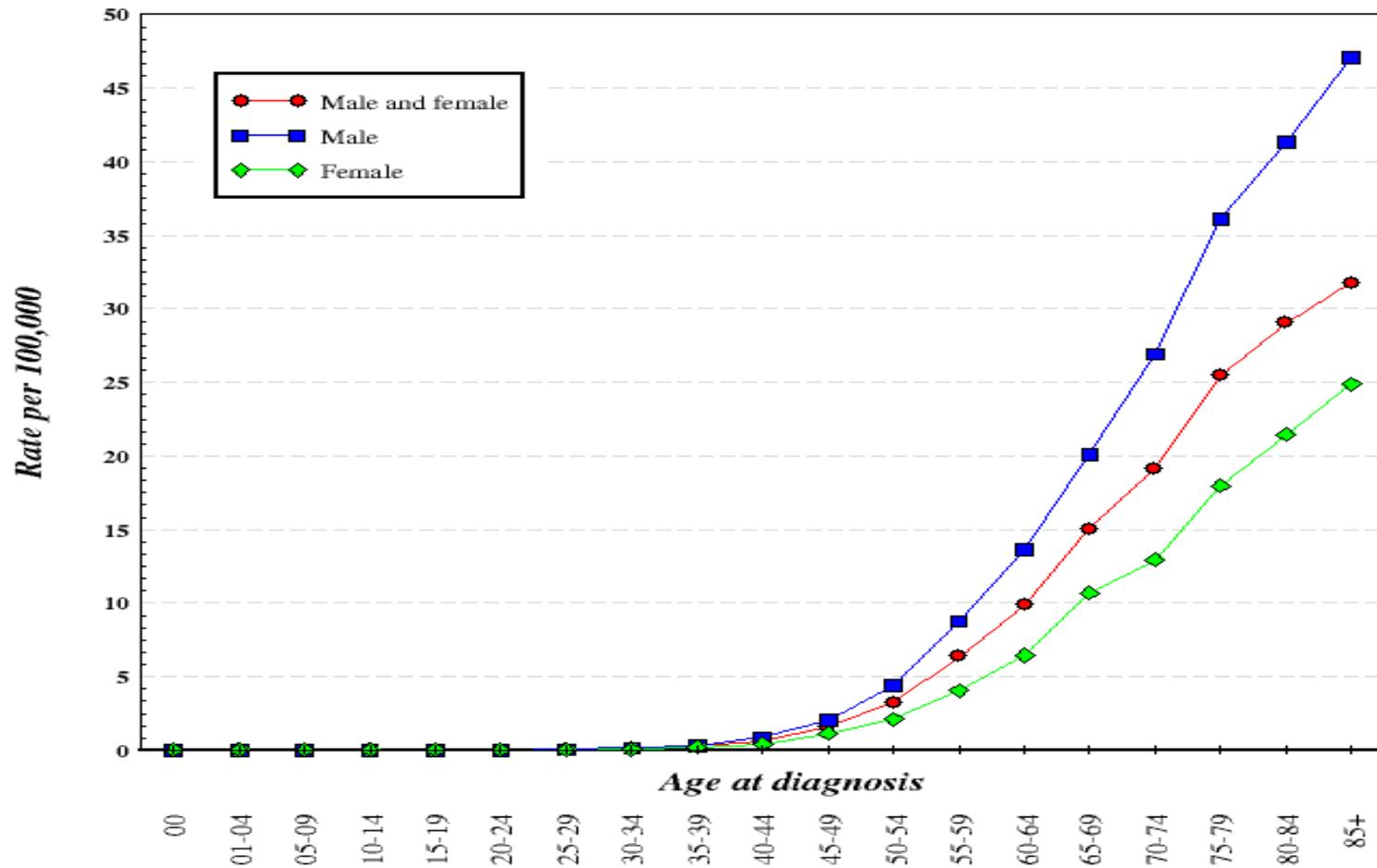
- In Italia, incidenza annua pari a circa 5-7/100.000 abitanti (M>F, razza bianca > nera) (USA, SEER ~ 8-9)
- L'incidenza è maggiore nelle fasce d'età avanzata
- Costante incremento temporale dell'incidenza
- Previsto un incremento dei pazienti da curare nei prossimi anni

I principali istotipi:  
**Linfoma Linfocitico /**  
**Leucemia Linfatica Cronica**

# Incidence trend for CLL (SEER)



# CLL for age's group (SEER)



# Linfoma linfocitico/LLC

Un linfoma (6-8%), costituito da piccoli linfociti B rotondi e monomorfi, mescolati con prolinfociti e paraimmunoblasti (centri di proliferazione)

**ICD-O: CLL 9823/3 B-SLL 9670/3**

## NOTE CLINICHE

- Adulti: età mediana 65 anni
- Rapporto maschio-femmina = 21
- Linfadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia
- Frequente leucemizzazione (se >5000/mcl, diagnosi di LLC)

## ● IMMUNOFENOTIPO

- Sig dim (M o MD), CD20, CD5 e CD23+, e CD79b dim, CD38 +/-

## ● CITOGENETICA

- Q banding: tris 12q(20%), del 13q14 (40%)
- FISH: del 13q14(55%), del 11q22-23 (18%), trisomia 12q13(16%), del 17p13(7%)

## ● BIOLOGIA MOLECOLARE

- IgVH non mutati (derivazione da cellule B “naive”): 40-50%
- IgVH mutati (derivazione da cellule B “memory”): 60%

- **Prognosi:** decorso clinico indolente, ma malattia non curabile
  - Sopravvivenza mediana: 8-10 anni

### **Fattori prognostici sfavorevoli:**

- Stadio (sec. Binet e Rai) avanzato
- Diffusa infiltrazione midollare
- Anomalie cromosomiche (delezioni 17p, delezioni 11q)
- Immunofenotipo: espressione di DC38
- Assenza di mutazioni IgVH
- Espressione ZAP 70

Sviluppo di linfoma di alto grado (s. di Richter): 4-15%

- Linfoma B diffuso a grandi cellule

# Criteri di stadiazione clinica della leucemia linfatica cronica

## Stadiazione secondo Rai (1975)<sup>45</sup>

Stadio	Criteri clinici	Categoria rischio
0	linfocitosi nel sangue periferico e nel midollo osseo	basso
I	linfocitosi e linfadenopatie diffuse	intermedio
II	linfocitosi con splenomegalia e/o epatomegalia	intermedio
III	linfocitosi e anemia (Hb <11 g/dL) con o senza epato-spleno-linfoadenomegalie	alto
IV	linfocitosi e piastrinopenia (PP <100x10 <sup>9</sup> /L) con o senza anemia e/o epato-spleno-linfoadenomegalie	alto

## Stadiazione secondo Binet (1981)<sup>46</sup>

Stadio	Criteri ematologici	Criteri clinici
A	Hb ≥10g/dL    PP ≥100.00 mm <sup>3</sup>	<3 sedi interessate
B	Hb ≥10g/dL    PP ≥100.000 mm <sup>3</sup>	≥3 sedi interessate
C	Hb <10g/dL    PP <100.000 mm <sup>3</sup>	qualunque numero di sedi

*Nota: la sopravvivenza mediana dei casi di LLC è strettamente correlata agli stadi secondo Rai e Binet*

# LLC e Linfoma linfocitico: la stessa malattia?

- La differenza fondamentale è nella presenza di conclamata leucemizzazione (> 5000/mcl). Nella LLC è più frequente la MEA e l'ipogammaglobulinemia.
- Si devono applicare le stesse valutazioni biologiche: analisi in FISH, stato mutazionale IgVh, ZAP70, p53 etc)
- Consigliabile utilizzare gli stessi protocolli terapeutici
- Si devono adottare gli stessi criteri per la valutazione della risposta terapeutica

I principali istotipi:  
**Linfoma Plasmocitico /  
Malattia di Waldenström**

# LINFOMA LINFOPLASMATICO/M. WALDENSTROM

Neoplasia delle cellule B mature (1-2% dei LNH) costituita da piccoli linfociti, linfociti plasmacitoidi e plasmacellule, con presenza (in molti casi) di proteina sierica monoclonale (IgM>IgG) che può condizionare l'insorgenza di una sindrome da iperviscosita' o crioglobulinemia o da manifestazioni CM correlate.

E' il corrispettivo anatomo-patologico del morbo di Waldenstrom.

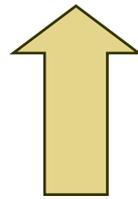
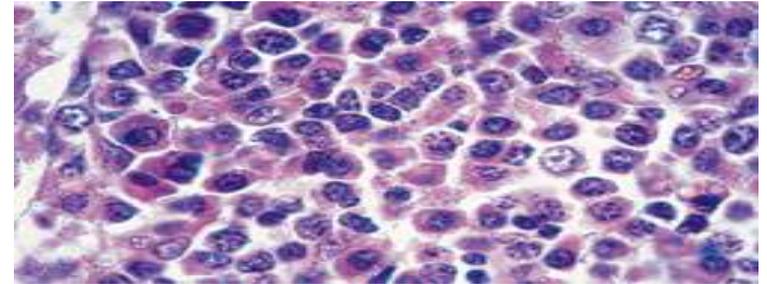
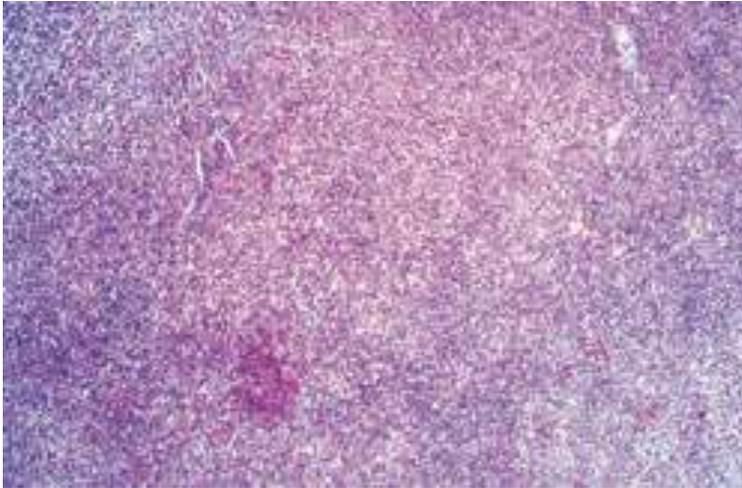
Frequente associazione con infezione da HCV.

ICD-O: 9671/3 9761/3

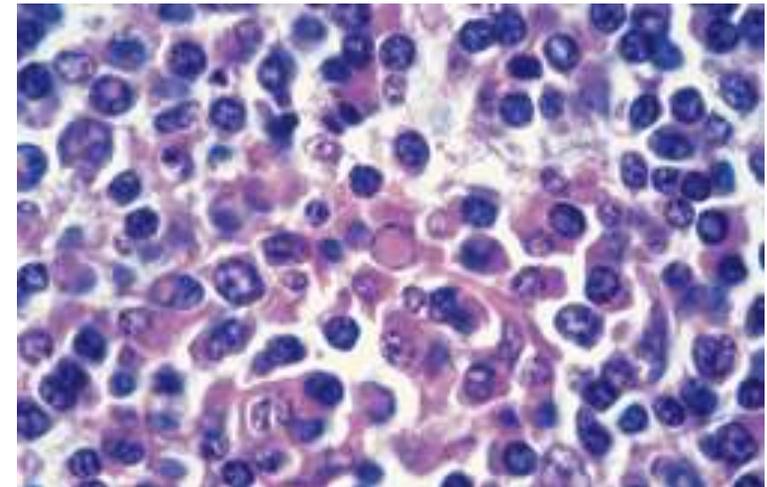
- Note cliniche:**
- eta' media: 65-70 anni
  - sesso maschile (2:1)
  - impegno clinico: midollo osseo (80%), milza (50%) linfonodi (30%)

- **Immunofenotipo** B antigenes+++ , IgM++ (a volte IgG+), CD5-, CD23-, cd10-, CD38+, CD43+/-
- **Genotipo:**
  - Delezioni di 6q21 (in FISH) nel 42% dei casi
  - Casi senza paraproteinemia: traslocazione t(9;14)(p13;q32) nel 30-50%
- **Sopravvivenza mediana:** 4-5 anni
- **Fattori prognostici sfavorevoli:**
  - anemia
  - incremento beta2-microglobulinemia
  - riduzione dell'albumina sierica

Lymphoplasmacytic lymphoma. High magnification showing a mixture of small lymphocytes, plasmacytoid cells and plasma cells a case with intranuclear inclusions (Dutcher bodies).



Low-power view of lymph node involved by lymphoplasmacytic lymphoma, showing a diffuse pattern with scattered epithelioid histiocytes.



I principali istotipi:  
**Linfoma Follicolare**

# LINFOMA FOLLICOLARE

Un gruppo di linfomi che origina dalle cellule B del centro germinativo (centrociti e centroblasti) con pattern architettonico follicolare (almeno parzialmente).

ICD-O linfoma follicolare, NAS 9690/3

grado 1 9695/3

grado 2 9691/3

grado 3 9698/3

**Note cliniche:** Uno dei linfomi piu' frequenti: (22% circa - variabilità geografica: 35% in USA); 70% dei LNH indolenti.

Età mediana di circa 59 anni (raro sotto i 20 anni)

Rapporto maschio/femmina 1:1,7

Linfonodi (spesso mesenterici), midollo osseo (40-50%) e milza.

## Quadro istopatologico

- pattern - follicolare (>75% follicolare)
  - follicolare e diffuso (25-75% follicolare)
  - minimamente follicolare (< 25% follicolare)
  
- grado (oculare con campo 18mm; ingrandimento 40x)
  - 1 0-5 centroblasti per hpf
  - 2 6-15 centroblasti per hpf
  - 3 >15 centroblasti per hpf
    - a) centrociti ancora presenti
    - b) solo centroblasti

### **Immunofenotipo:**

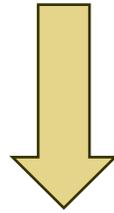
AgB ++, CD10+, CD43- (rari casi - e +, grado 3),  
CD5- e CD23-(cellule follicolari dendritiche  
CD23+)

### **Citogenetica e biologia molecolare:**

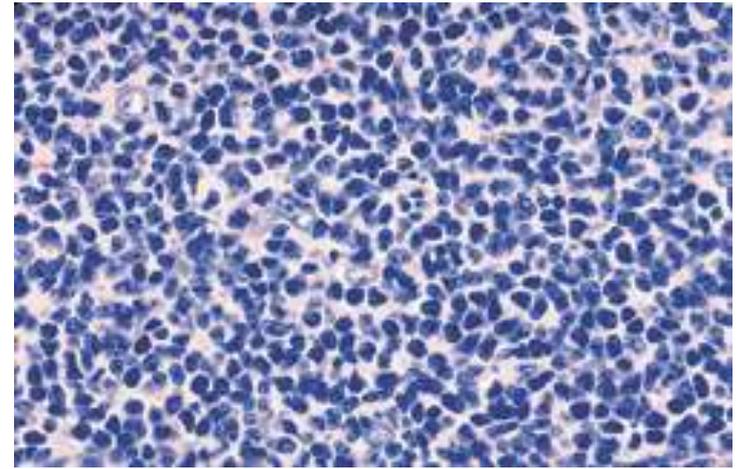
t(14;18) con riarrangiamento del gene Bcl-2  
nel 50-95% (PCR e FISH);  
riarrangiamento del gene Bcl-6 nel 15%

### **Fattori prognostici:**

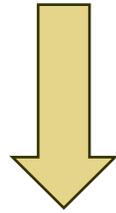
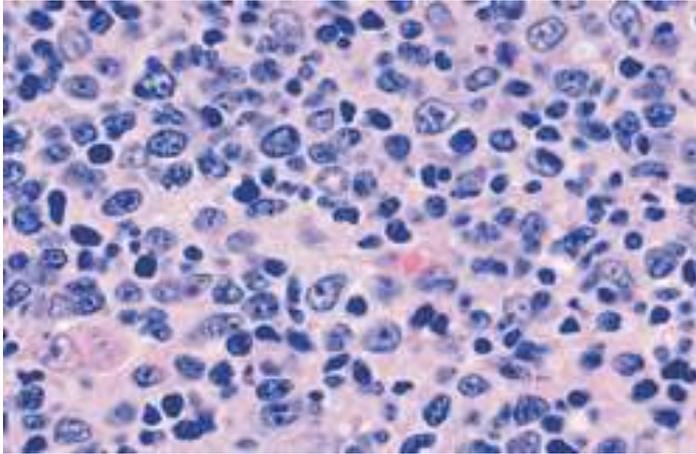
n° stazioni linfonodali, LDH, caratteristiche  
istologiche, espressione Bcl-2



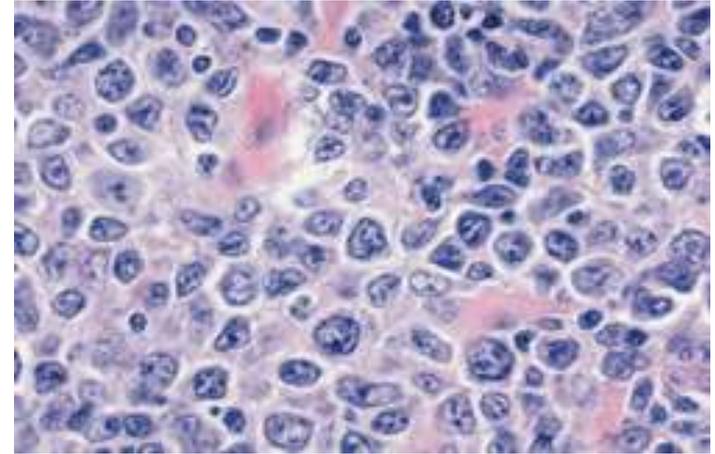
Follicular lymphoma: The neoplastic follicles are closely packed, focally show an almost back-to-back pattern, and lack mantle zones.



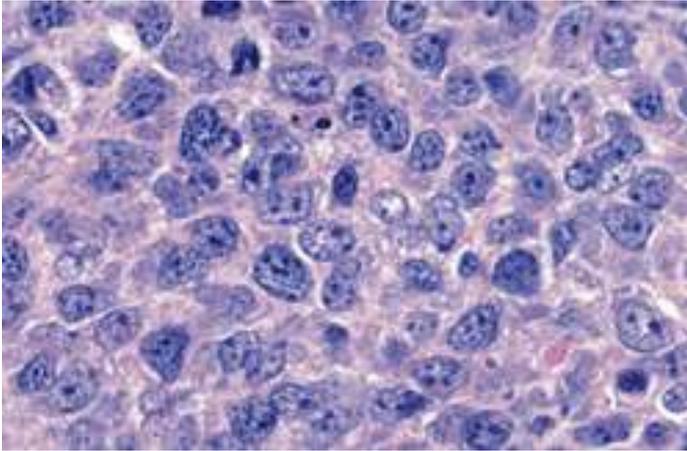
Follicular Lymphoma, Grade 1. Note the monotonous population of small lymphoid cells with irregular, angulated nuclei, dispersed chromatin, inconspicuous nucleoli, and scant cytoplasm. No centroblasts are shown in this picture, but they were scattered in many follicles. The three large cells are follicular dendritic cells.



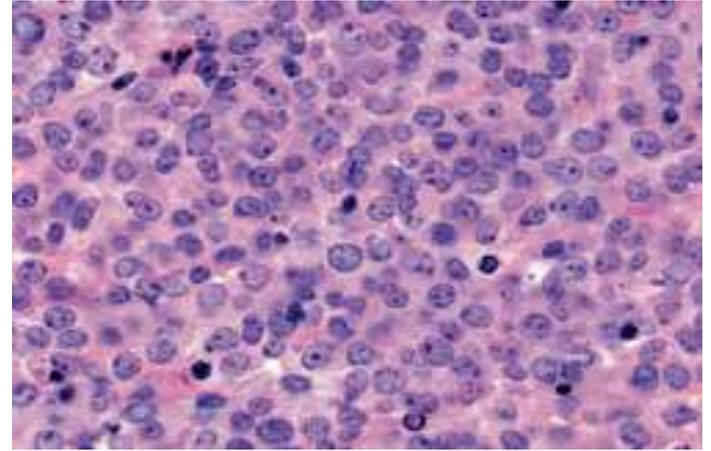
Follicular Lymphoma, Grade 2. Note the mixture of small, medium and large lymphoid cells. The small cells are consistent with centrocytes (small cleaved cells). Small centroblasts (small noncleaved cells) and large centroblasts (large noncleaved cells) have round nuclei with vesicular chromatin and one to three prominent basophilic nucleoli, usually located adjacent to the nuclear membranes.



Follicular Lymphoma, Grade 3A. Although there are many centroblasts (>15 per hpf), there are admixed centrocytes.



Follicular Lymphoma, Grade 3B.  
Note the monotonous population  
of centroblasts (noncleaved cells)  
without admixed centrocytes  
(cleaved cells).



Follicular lymphoma, grade 3B  
with small centroblasts.

I principali istotipi:

**Linfoma Marginale**

*Extranodale del M.A.L.T.*

*Nodale*

*Splenico*

# La famiglia dei Linfomi della zona marginale

- Marginali extranodali
  - MALT
  - Splenici
- Marginali nodali

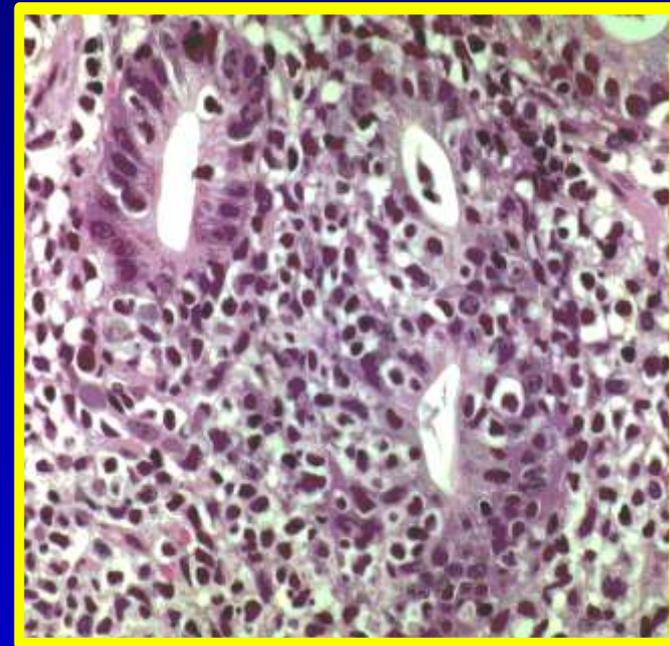
# Prevalenza e definizioni

*Terzo gruppo per frequenza (10%) tra i LNH B, dopo i LNH a grandi cellule e i LNH follicolari*

- LZM extranodale di tipo MALT (7-8%, istotipo più frequente nei LNH extranodali, in particolare in sede gastrica e testa/collo)
- LZM splenico  $\pm$  linfociti villosi (1-2%)
- LZM nodale (1-2%)

# Linfoma marginale extranodale

- 67% stage I and II
- 92% low to low-intermediate IPI score
- B-symptoms infrequent
- Involvement of several extranodal sites (stomach, head/neck, lung)
- Bilateral or multifocal involvement
- Prolonged natural history and favourable prognosis



# Linfomi MALT

- **Fenotipo:** CD19, 20, 22, 79 +; CD5, 10,23 –
- **Cariotipo e genetica molecolare:**
  - t (11;18) (q21;q32) (30%),
  - t (14;18) (q32;q21) (20%, testa/collo, polmone, fegato coinvolgimento del gene MALT1),
  - t (1;14) (q22;q32) (3%, BCL-10)
- Correlazione con infezione da *H. Pylori* (90% nella localizzazione gastrica) e infezione da HCV
- Trasformazione in alto grado di malignità
- ICD-0 9699/3

# Linfoma marginale splenico

## Note cliniche

- Età mediana 50-60 aa; ratio M/F:1-1.7
- Altissima frequenza di localizzazione al midollo osseo (con localizzazione intrasinusoidale) e di impegno del sangue periferico (linfociti > 4000/mmc: 50-75%); frequente impegno epatico. La presenza di linfociti villosi nel sangue periferico è variabile da caso a caso e nel tempo nello stesso caso.
- Linfonodi addominali interessati nel 25% dei casi; raramente i linfonodi toracici e superficiali
- Leucemizzazione marcata (> 30.000/mmc) nel 20% dei casi, anemia, piastrinopenia e CM sierica nel 20-30% dei casi.
- ICD-O 9689/3

## Fenotipo

Ag B +++, CD5, CD10 e CD103 -, Cd43 -, CD23 -/+

## Genetica

Assenza di un marcatore specifico o ricorrente  
(trisomia 3, perdita allelica 7q21-32)  
mutazioni somatiche con eterogeneità intraclonale

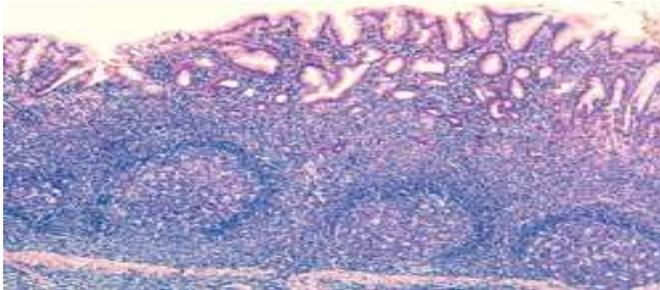
## Decorso clinico

Mediana di sopravvivenza 8-13 anni  
Decorso sfavorevole in una minore% dei casi  
(mutazioni p53)

## Prognosi

Parametri prognostici sfavorevoli:  
Età  
Leucocitosi  
Grado di anemia  
Entità della splenomegalia

# Linfoma della zona marginale extranodale

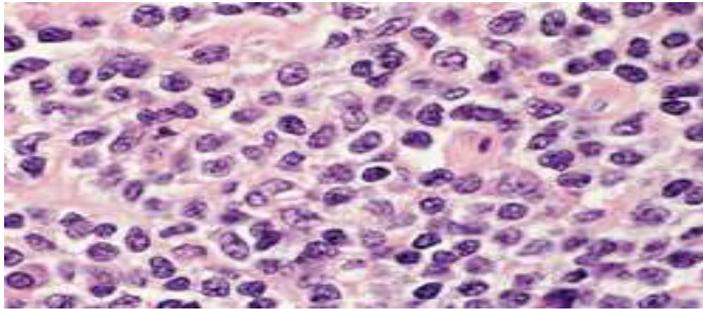


Gastric MALT lymphoma. The tumour cells surround reactive follicles and infiltrate the mucosa. The follicles have a typical starry-sky appearance.

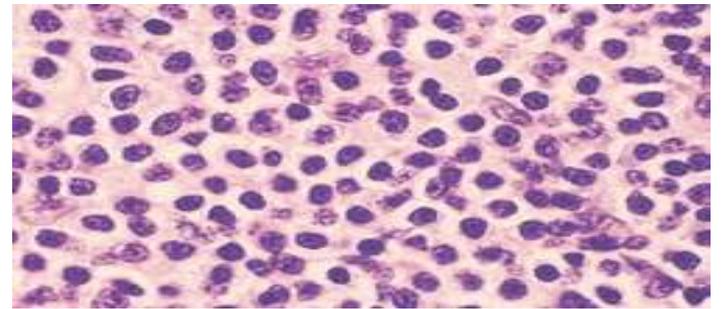


Gastric MALT lymphoma. The marginal zone cells infiltrate the lamina propria in a diffuse pattern and have colonised the germinal centres of reactive B-cell follicles. In contrast to the case illustrated above, the colonised follicles do not show a starry-sky pattern.

# Linfoma della zona marginale extranodale

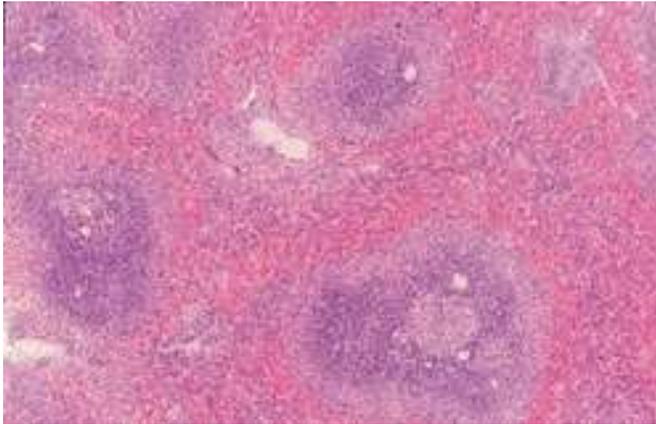


Neoplastic marginal zone B-cells with nuclei resembling those of centrocytes, but with more abundant cytoplasm.

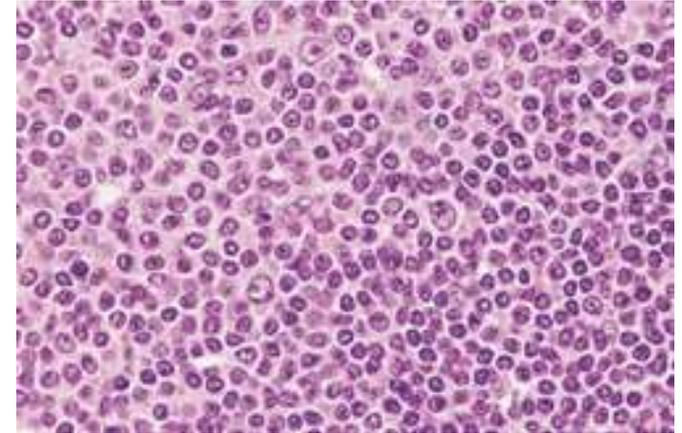


The cells of this MALT lymphoma have abundant pale staining cytoplasm leading to a monocytoid appearance.

# Linfoma marginale splenico



Splenic marginal zone lymphoma showing infiltration of white and red pulp. The white pulp nodules show a central dark zone of small lymphocytes sometimes surrounding a residual germinal centre giving way to a paler marginal zone.

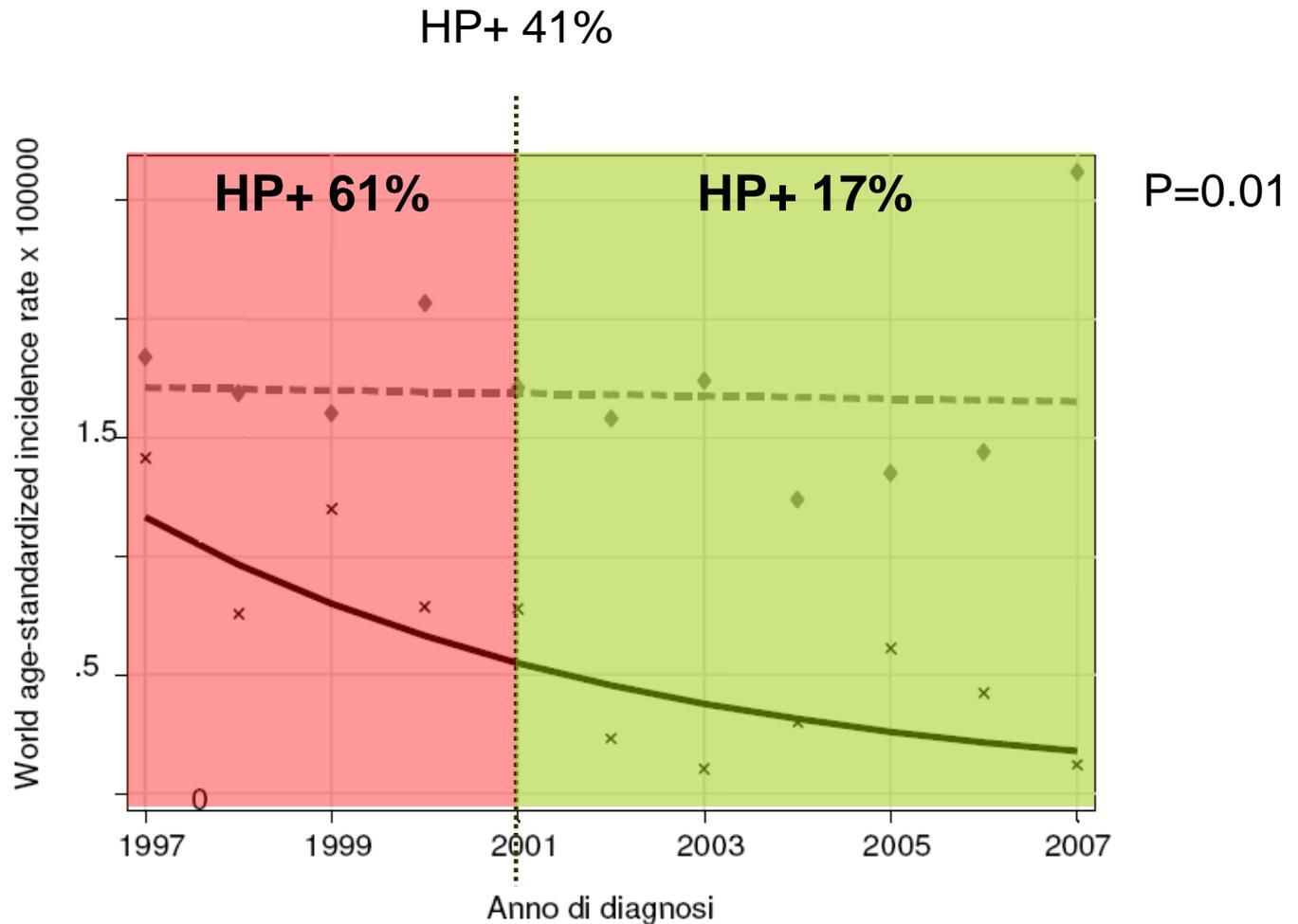


Splenic marginal zone lymphoma showing infiltration of white and red pulp. High magnification of white pulp nodule showing the central small lymphocytes (lower right) merging with a marginal zone comprising larger cells with pale cytoplasm and occasional transformed blasts.

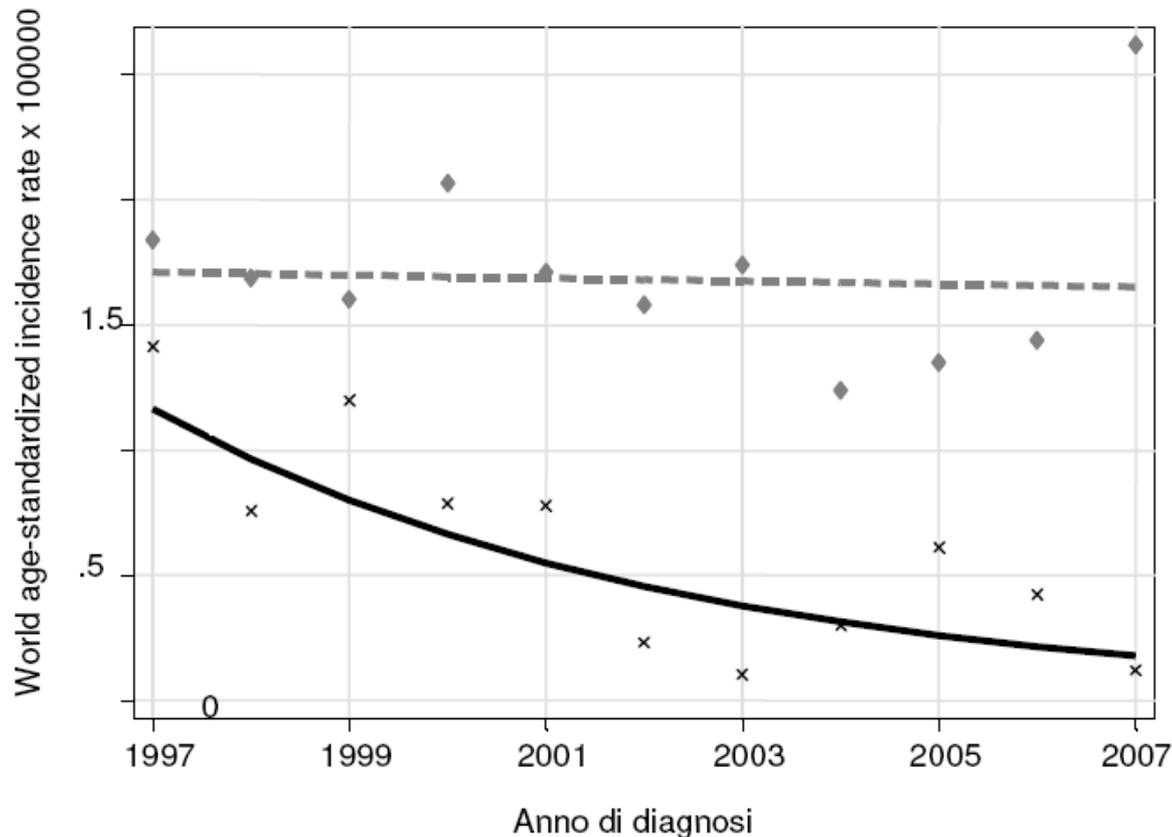
# Studio del linfoma marginale non splenico (NS-MZL)

	MANCANTI	COMPLETI	
	N	N	%
Sesso M	-	85	52
Età mediana (range)	-	68 (16-97)	
PS>1	-	55	33
Stadio Ann Arbor	5		
I		81	51
II		18	11
III		4	2
IV		57	36
BOM +	1	42	26
Sintomi B	4	24	15
LDH>UNL	54	10	9
Localizzazioni			
Extranodali			
tratto GI		60	36.3
- gastric		51	30.9
- non gastric		9	5.4
cute		31	18.7
ghiand. Sal/Lacr		10	6.1
polmone		6	3.6
rino/oro/laringe		2	1.2
fegato		2	1.2
altri EN organi		5	3
local.EN multiple		10	6.1
Non extranodali		39	23.6
OS a 5 anni	-	165	67

# Tasso di incidenza per MALT gastrici e MALT non gastrici



# Tasso di incidenza per MALT gastrici e MALT non gastrici



Riduzione significativa per i NS-MZL gastrici (riduzione annua del 17%, C.I.95%: -25,2% ; -6,8%)

Linea nera: andamento dei MALT gastrici. Croce nera incidenza annuale dei MALT gastrici; Linea grigia: andamento dei NS-MZL non MALT gastrici; Rombo grigio:ncidenza annuale dei NS-MZL non MALT gastrici.

I principali istotipi:  
**Linfoma Mantellare**



# Linfoma della zona mantellare

Neoplasia delle cellule B mature (3-10%) costituita da cellule linfoidi di dimensioni piccolo-medie, che morfologicamente assomigliano ai centrociti (con contorni nucleari meno irregolari) ad origine dalla zona mantellare

Circa 6,0% di tutti i linfomi.

**ICD-O 9673/3**

## Note cliniche

Eta' mediana di 63 anni (range 39-83); M/F: 3:1

Molti pazienti si presentano con malattia in stadio avanzato

Sintomi B nel 50% dei pazienti all'esordio

### Impegno clinico

Linfonodi

Milza

Midollo osseo (>50%)

Tratto G.I. (10-30%): poliposi multipla

Espressione leucemica nel 25-55%

## Immunofenotipo

- Ag B +++, CD5+, CD23-, CD10-, CD11c-, CD43+, sIgM+, sIgD+ (60%),  $\lambda > k$
- ciclina D1+ in immunoistochimica (overespressa per la t(11;14))

## Citogenetica

t(11;14) (q13;q32)

varianti blastoidi: numero aumentato di cromosomiche (+3q,+7p,+12q;alterazioni delezioni 17p; amplificazioni di DNA in10p12-p13)

## Genotipo

Riarrangiamento del gene Bcl-1 (PCR 40-50%; FISH: 80-90%)  
Geni della regione variabile (IgVH) non mutati (origine da cellule "naive" pre-CG)

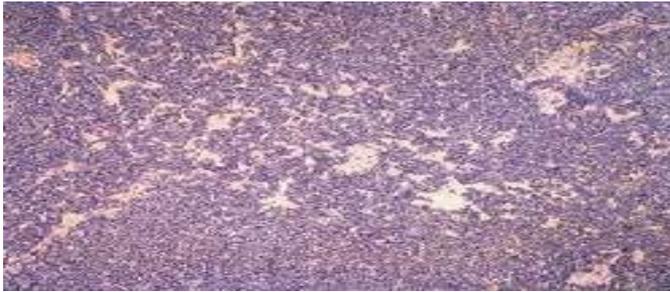
# PROGNOSI MCL

- linfoma "aggressivo": sopravvivenza mediana = 3 anni
- risposta completa: 19%; risposta parziale: 46%
- meno del 10% sopravvivono a 5 anni
- prospettive molto migliori con HDST-Rituximab

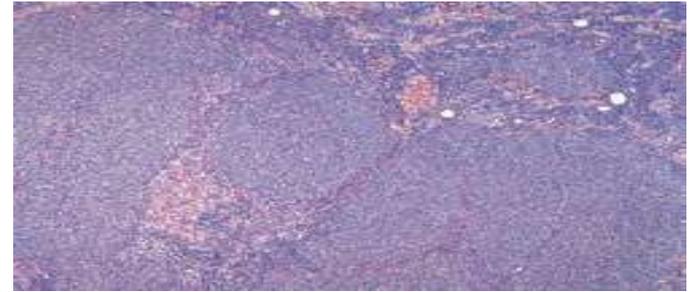
## fattori prognostici sfavorevoli:

- elevato indice mitotico (o Ki67)
- varianti blastoidi
- iper-espressione di p53
- espressione (RNAm) di ciclina D1  
*(Rosenwald et al.: Cancer cell 3: 185-197, 2003)*

# Linfoma mantellare



Mantle cell lymphoma, lymph nodes. There is diffuse architectural effacement and typical pale hyalinised vessels.



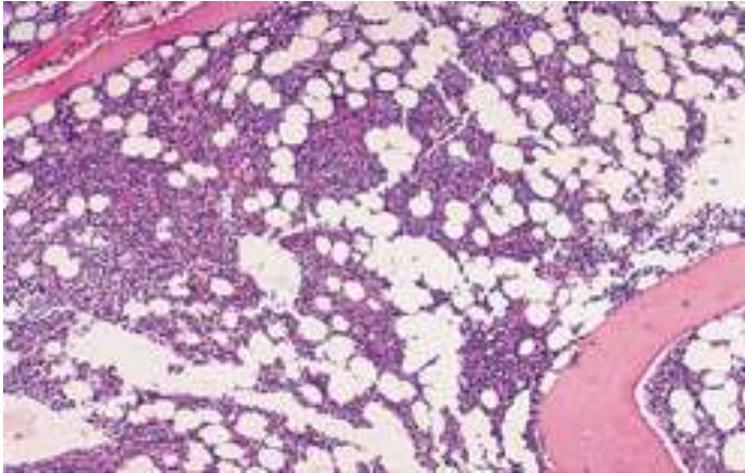
In addition to diffuse areas, note the prominent vague neoplastic nodules.

I principali istotipi:  
**Hairy Cell Leukaemia**

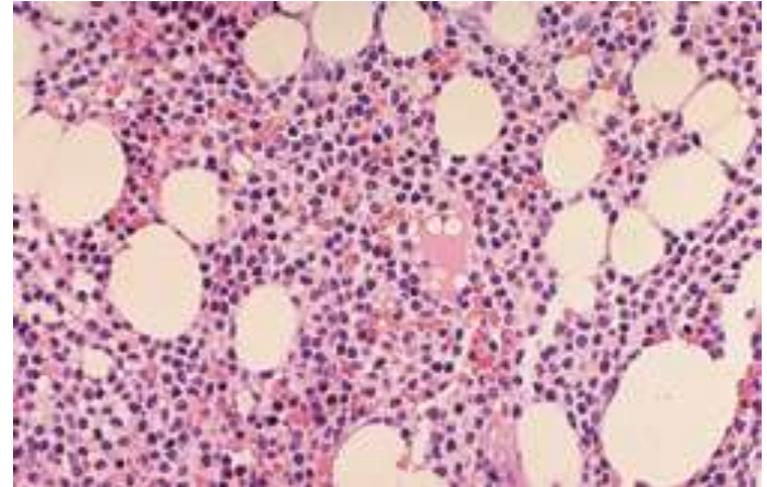
# Hairy Cell Leukaemia

- Neoplasia a piccole cellule linfocitarie B con nuclei ovali e caratteristiche proiezioni filamentose del citoplasma
- CD103+, CD22+ e CD11c+
- **ICD-O 9940/3**
- Rappresentano il 2% di tutte le forme leucemiche
- Età mediana di 55 anni
- M/F 5/1
- Il midollo osseo e la milza sono gli organi maggiormente coinvolti

# Hairy Cell Leukaemia



Hairy cell leukaemia, bone marrow biopsy. This low power photomicrograph shows a subtle diffuse, interstitial infiltrate of hairy cells.



Hairy cell leukaemia, bone marrow biopsy. This medium power photomicrograph shows extensive diffuse infiltration of hairy cell leukaemia. Note widely spaced oval nuclei and paucity of mitotic activity.

I principali istotipi:  
**Micosi Fungoide**



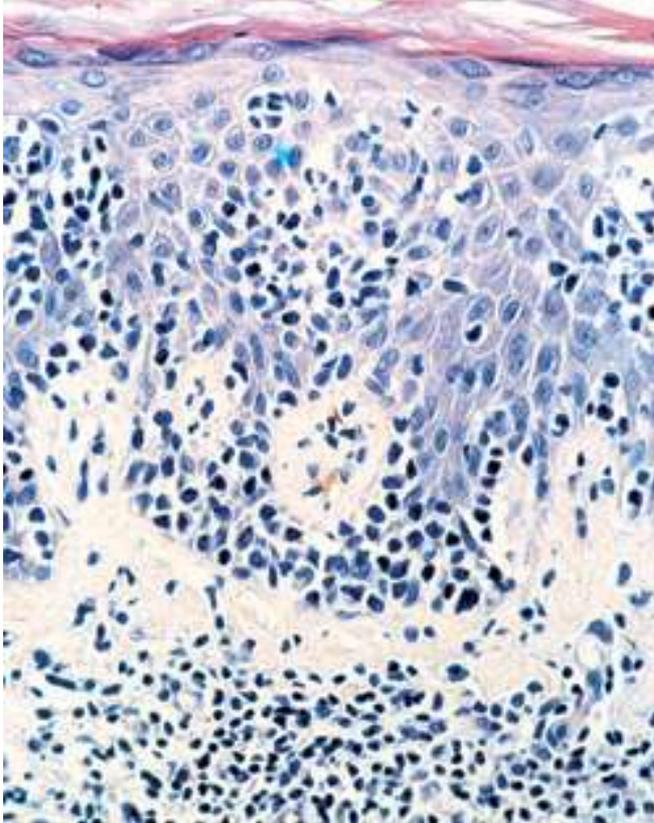
# Micosi fungoide/Sézary syndrome

- Coinvolge la cute e si manifesta con lesione di vario tipo.
- Presenza di cellule T di piccola e media taglia che si infiltrano nel derma e nell'epidermide e dotate di nuclei cerebriformi.
- **ICD-O 9700/3**
- Stadiazione differente da quella dei linfomi
- Età mediana di 60 anni.
- Terapie utilizzate: applicazione di farmaci, di radiazioni ionizzanti o ultraviolette (PUVA), CT e/o interferone in caso di malattia estesa.

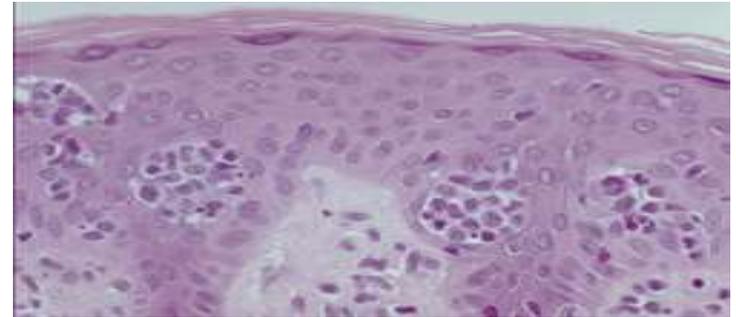
# Stadiazione della micosi fungoide

- stadio I:** chiazze eritematose o placche con infiltrazione cutanea di minima entità
- stadio II:** papule o placche eritematose con infiltrazione cutanea di entità moderata, in genere associate a chiazze eritematose
- stadio III:** formazione di noduli tumorali in genere associati a papule, placche o lesioni eritematose
- stadio IV:** una o più lesioni sopradescritte associate a linfadenomegalia
- stadio V:** una o più lesioni sopradescritte associate a linfadenomegalia e interessamento viscerale

# Micosi fungoide



Mycosis fungoides. A Plaque lesion with infiltrates of atypical, cerebriform lymphocytes in the upper dermis.



Mycosis fungoides, neoplastic cells with cerebriform nuclei form Pautrier microabscesses within epidermis.

I principali istotipi:  
**Linfomi aggressivi**



# Linfomi aggressivi

LNH aggressivi sono un gruppo di almeno 10 entità distinte; esse includono principalmente:

1. Diffuse large B-cell Lymphoma
2. Peripheral T-cell Lymphoma
3. Anaplastic large cell Lymphoma T/null cell

A queste entità vanno ne vanno aggiunte altre 2 che, per comportamento clinico aggressivo, possono essere assimilate ai “classici” LNH aggressivi:

1. Follicular non-Hodgkin Lymphoma, grade III
2. Mantle cell Lymphoma

# Linfoma diffuso a grandi cellule B

- Istotipo di LNH più diffuso (30-35%)
- Controparte normale: Cellula B matura proliferante
- Età mediana di circa 65 anni
- Rapporto maschio/femmina 1.2
- Nel 40% dei casi ha una presentazione extranodale: tratto GI, tessuti molli, osso, testicolo, ghiandole salivari, tonsille, SNC. Rara la leucemizzazione
- Decorso clinico aggressivo, spesso presentazione bulky

# Linfoma diffuso a grandi cellule B

## IMMUNOFENOTIPO

- Ag B ++(a volte difettivi), sIg/CyIg 50-75% dei casi: IgM> IgG> IgA (pattern variabile); CD30 + negli anaplastici e mediastinici (dim); CD5+ (10 %), CD23-, CD10 (25-30%), CD138 occasionalmente.
- espressione nucleare bcl6+, bcl2 (30-50%)
- indice proliferativo (Ki-67) >40%

## CITOGENETICA

- Traslocazione t(14;18) (q32;q21) con riarrangiamento del gene bcl2: 20-30%
- Anomalie del 3q27 con coinvolgimento del gene bcl-6: 30%
- Iperdiploidia, +9p nei primitivi mediastinici

# Linfoma diffuso a grandi cellule B

## GENOTIPO

- Geni delle immunoglobuline: riarrangiamento clonale dei geni delle catene pesanti e leggere; estese mutazioni somatiche con eterogeneità clonale dei geni della regione variabile (derivazione da cellule centrofollicolari)

## Oncogeni:

- gene BCL2: riarrangiamento nel 20-30%
- gene BCL6: riarrangiamento nel 30%
- EBV: frequente nelle forme di immunodeficienza (es. PTLID)

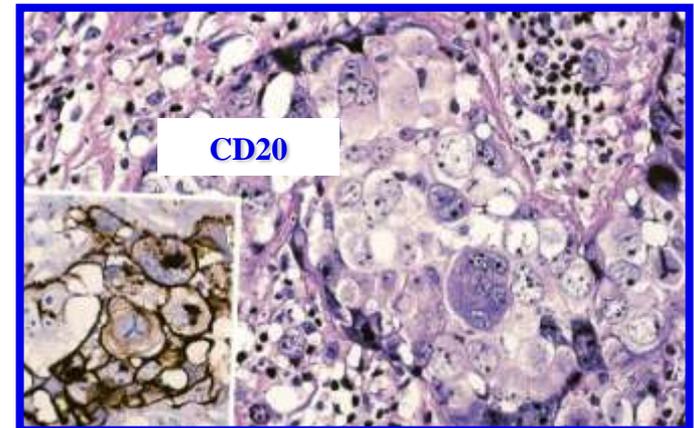
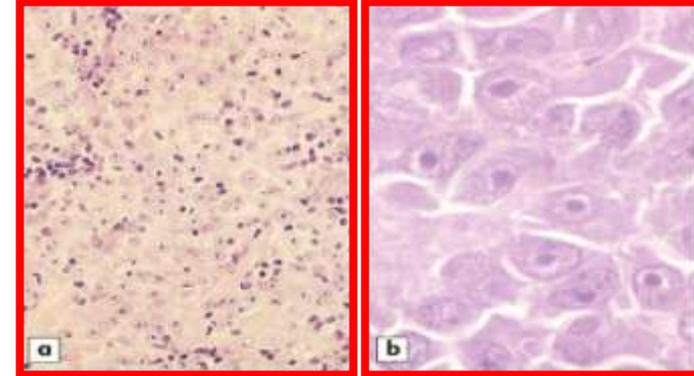
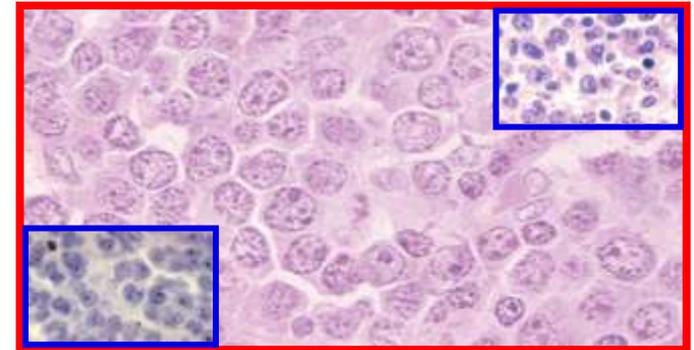
# Linfoma diffuso a grandi cellule B

## PATTERN istopatologico

❑ centroblastico: da medie a larghe cellule con nucleo ovale a rotondo, con cromatina fine e 2-4 nucleoli, citoplasma scarso, spesso basofilo. Variante monomorfa e polimorfa a volte con aspetti multilobati.

❑ immunoblastico: netta prevalenza di larghe cellule nucleolo singolo centrale, e un citoplasma abbondante intensamente basofilo.

❑ anaplastico: cellule molto grandi, poligonali, con bizzarri nuclei polimorfi (simil RS). Pattern coesivo, a volte, sinusoidale (molto frequentemente di origine T).



# Linfoma Anaplastico a grandi cellule T/Null

Nella classificazione REAL era una variante del LNH a larghe cellule mentre nella WHO è una forma a sé stante

- Cellula di Origine: Ly B timico
- Morfologia: marcata fibrosi che crea comparti nei quali sono presenti larghe cellule linfomatose, residui timici, linfociti residui ed eosinofili; possibile presenza di cellule Reed-Stenberg-like
- Immunofenotipo: Cellule B mature, spesso assenti slg. Spesso CD30+ e CD45-
- Genetica: Dimostrabile riarrangiamento Ig; BCL-2, BCL-6,MYC NEG
- Clinica: 30-40 aa, lieve predominanza femminile; spesso esordisce con malattia localmente invasiva condizionante sindrome della vena cava superiore (fattori prognostici negativi come bulky ed effusione pleurica). Le recidive tendono ad essere EXTRANODALI (fegato, intestino, reni, ovaie, SNC)

# Linfoma diffuso a cellule T periferico

I LNH a cellule T periferiche sono un gruppo eterogeneo di neoplasie a decorso aggressivo, che costituiscono, nel loro insieme, meno del 15% di tutti i LNH.

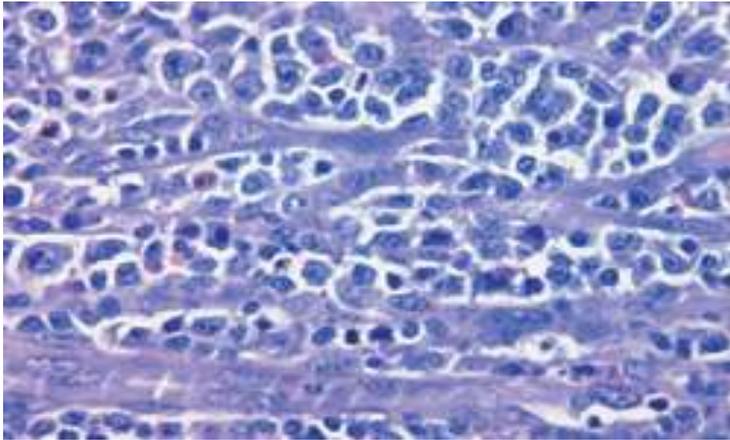
In ordine decrescente di frequenza fanno parte di questo gruppo:

- Peripheral T cell-Lymphoma unspecified
- Anaplastic large cell Lymphoma primary systemic type (ALCL)
- Angioimmunoblastic T cell-Lymphoma
- Extranodal NK/T cell-Lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T cell-Lymphoma
- Enteropathy-type T cell-Lymphoma
- Hepatosplenic gamma/delta T-cell Lymphoma

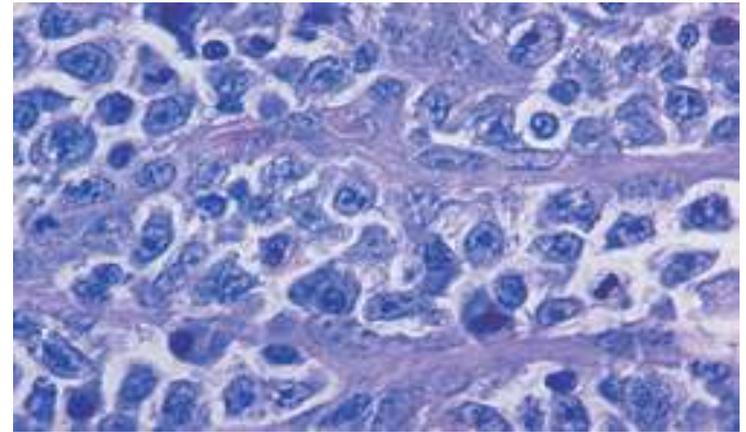
# Linfoma a cellule T periferico

- **Normale controparte:** Cellule T periferiche in vari stadi di trasformazione
- **Clinica:** Linfoma aggressivo, che può essere accompagnato da manifestazioni meno tipiche dei LNH B, come coinvolgimento della cute, sindrome emofagocitica, segni di “attivazione” immunologica come palemocitosi, ipergammaglobulinemia, fenomeni autoimmuni (prevalentemente LNH angioimmunoblastico: anemia emolitica, vasculite, poliartrite, disordini della tiroide)
- **Prognosi:** peggiore rispetto ai LNH B. Rischio di comparsa di LNH a larghe cellule B EBV correlati.

# Linfoma a cellule T periferiche



Diffuse infiltrates of large lymphoid cells with pleomorphic, irregular nuclei with prominent nucleoli.



In between the neoplastic cells, there are scattered eosinophils and numerous arborising vessels.

# Linfoma anaplastico a grandi cellule T e Null

## a) PRIMITIVAMENTE CUTANEO

*(in pazienti senza precedente anamnesi di sindromi linfoproliferative e senza evidenza di malattia sistemica):*

- ❖ La **MAGGIOR PARTE** sono t(2;5) (ALK) negativi; generalmente sono linfomi localizzati, prognosi favorevole con lunghe remissioni e sporadiche remissioni spontanee.
- ❖ 25% dei pazienti evolve verso una forma sistemica

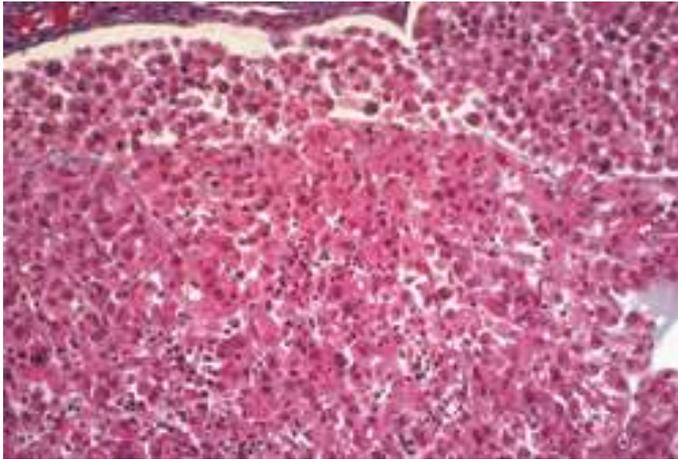
# Linfoma anaplastico a grandi cellule T e Null

## b) PRIMITIVAMENTE SISTEMICO

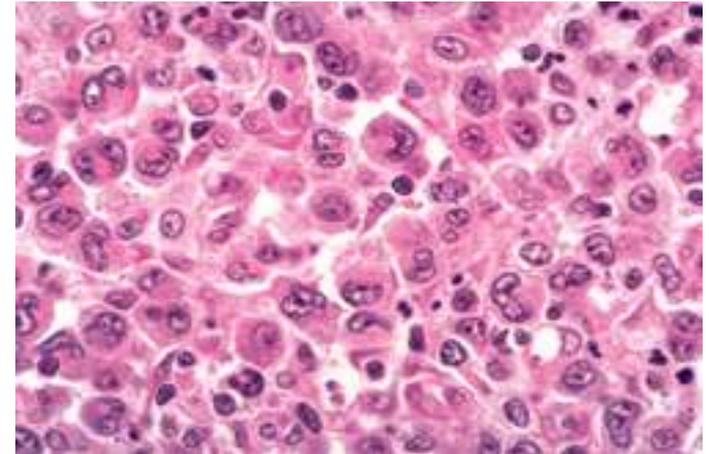
*(non limitato alla cute):*

- ❖ NB Variante Hodgkin's Like
- ❖ 40-60% portatori di t(2;5)
- ❖ Andamento clinico aggressivo ma potenzialmente curabile, con sopravvivenze paragonabili ai DLBCL nei pazienti ALK NEG, mentre significativamente migliori nei pazienti ALK POS

# Linfoma anaplastico a grandi cellule T e Null



General feature of ALCL common type. The lymph node architecture is obliterated by malignant cells and intrasinusoidal cells are observed.

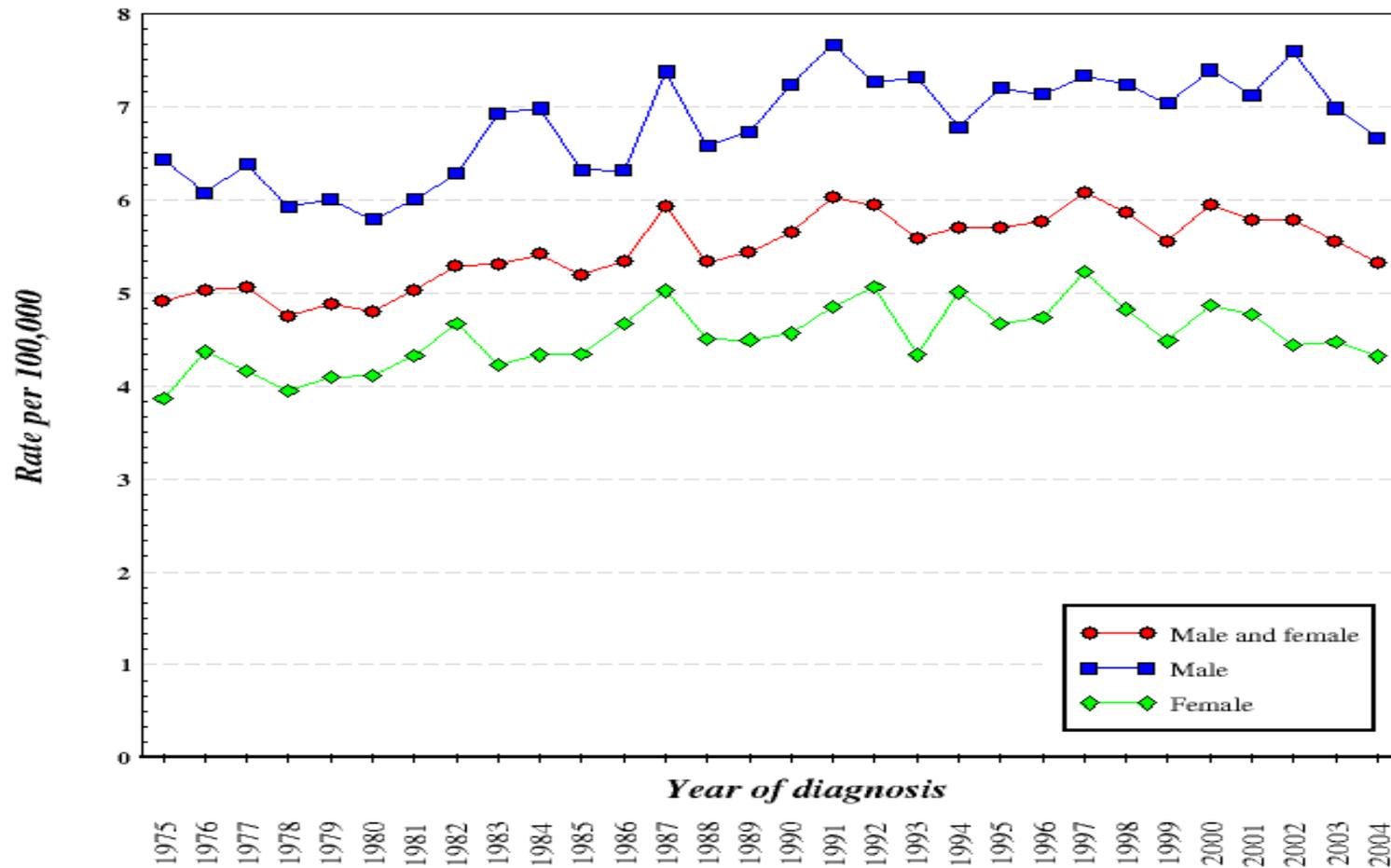


Predominant population of large cells with irregular nuclei. Note large hallmark cells showing eccentric kidney shape nuclei.

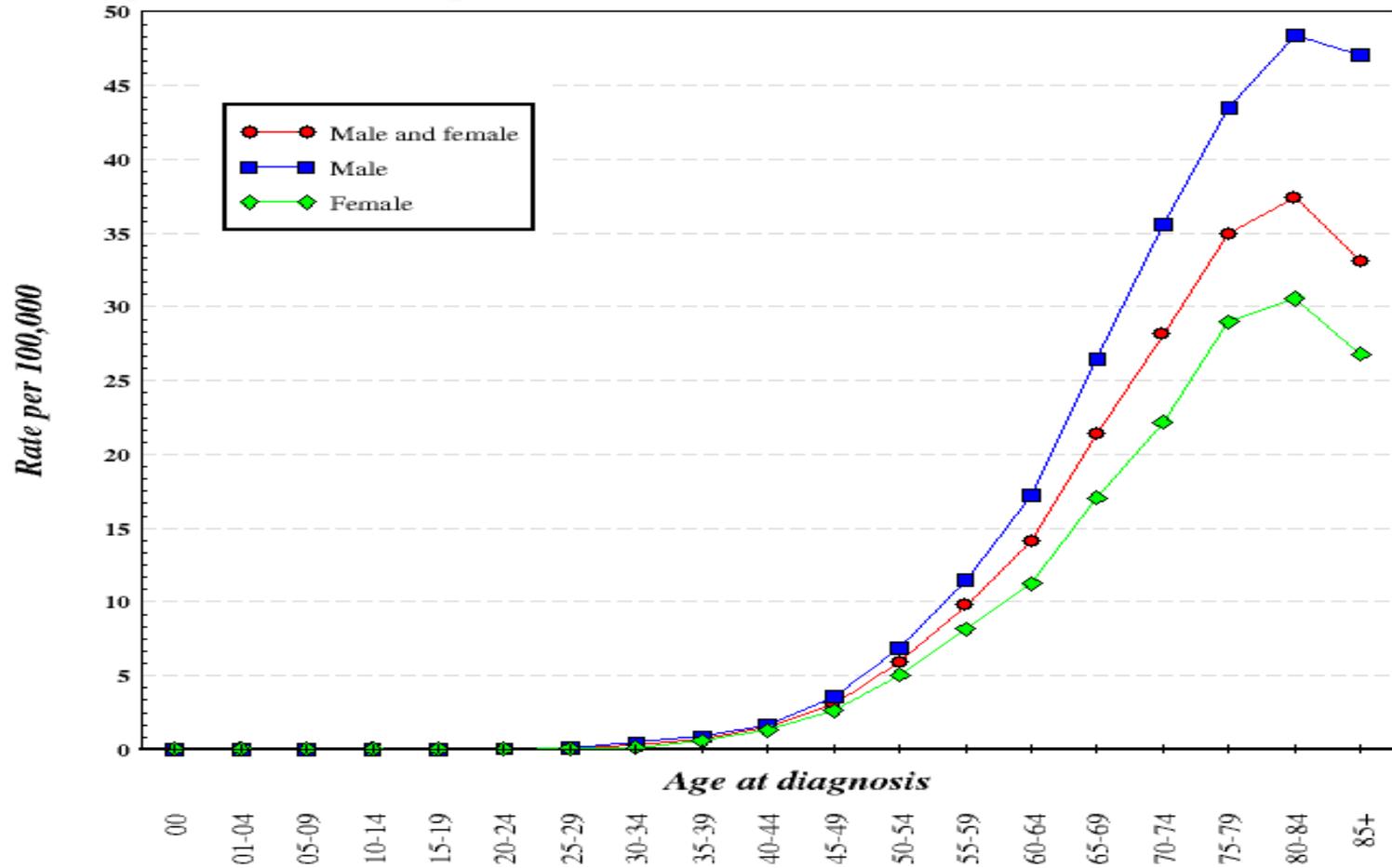
# I principali istotipi: **Mieloma multiplo**



# Incidence trend for Myeloma (SEER)



# Myeloma for age's group (SEER)



Multiple myeloma is a type of cancer that affects certain white blood cells called plasma cells. Plasma cells and other white blood cells are part of the immune system, which helps protect the body from infection and disease.



# Mieloma multiplo

## DEFINIZIONE:

Malattia tumorale a elettiva localizzazione del midollo osseo, dovuta alla proliferazione di un singolo clone plasmacellulare, che produce, nel 90% dei casi una elevata quantità di una immunoglobulina monoclonale (> IgG e IgA), documentabile nella maggioranza dei casi all'esame elettroforetico delle proteine sieriche

# Sintomi e cause

Symptoms of multiple myeloma depend on how advanced the disease is. In the earliest stage of the disease, there may be no symptoms.



# Sintomi e cause

When symptoms of multiple myeloma occur, they may include:

- bone pain, often in the back or ribs
- broken bones
- weakness and fatigue
- weight loss
- repeated infections



# Sintomi e cause

When myeloma is in advanced stages, symptoms may include:

- nausea
- vomiting
- constipation
- problems with urination
- weakness or numbness in the legs



# Sintomi e cause

Some of the risk factors include:

- Older people are more likely to get it than younger people
- It is twice as common in black people as in white people
- High-energy radiation, such as atomic radiation
- A family member who has multiple myeloma in very rare cases



# Sintomi e cause

~ Long exposure to chemicals, such as:

- Benzene has been suggested but not totally proven

- Overweight people may be at a higher risk too

- Patients who have had previous diseases involving their plasma cells may be at an increased risk.



# Diagnosi

Multiple myeloma may be found as part of a routine physical exam before patients have symptoms. The doctor asks about personal and family medical history when performing a complete physical exam.



# Diagnosi

The doctor may order a number of tests to determine the cause of symptoms.

If a patient has bone pain, x-rays can show whether any bones are damaged or broken.

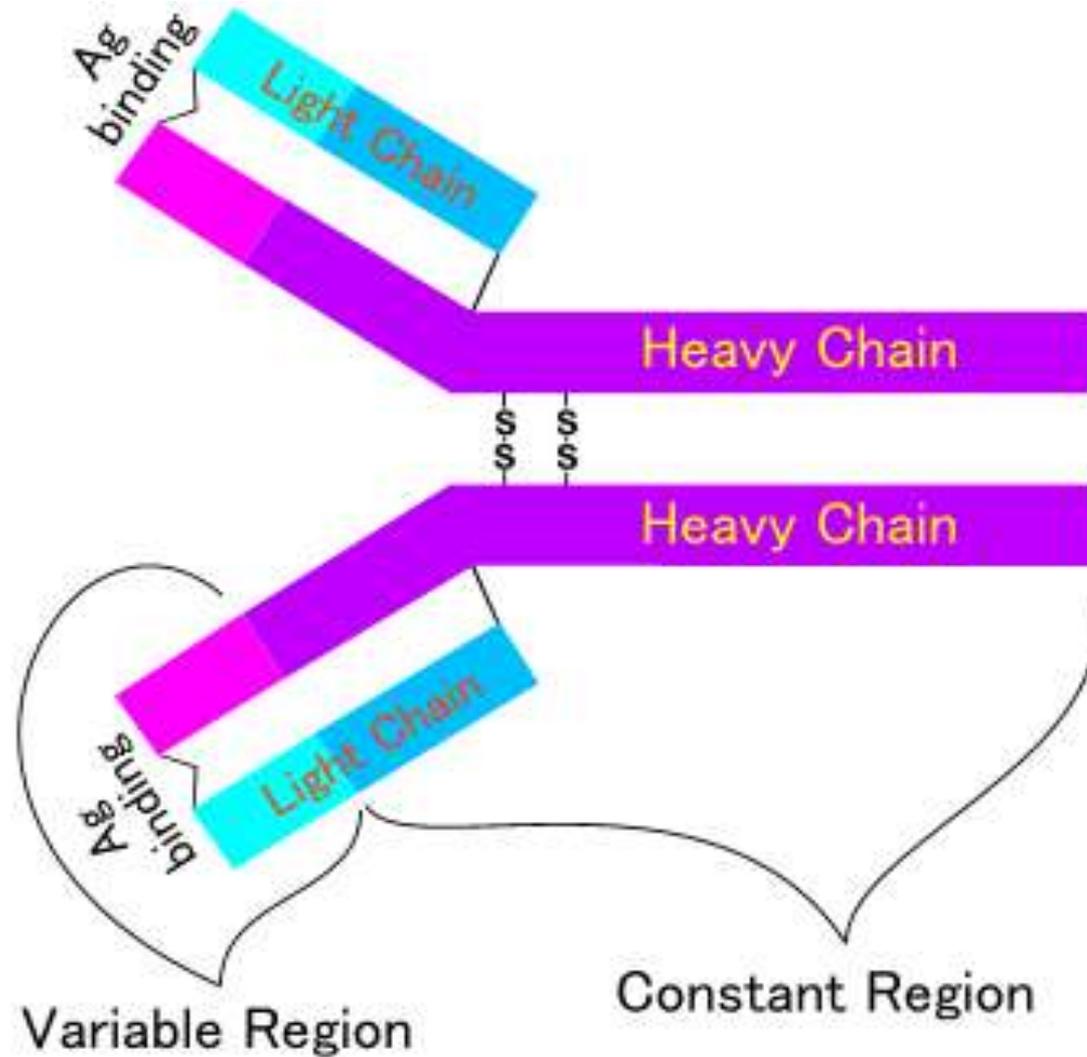


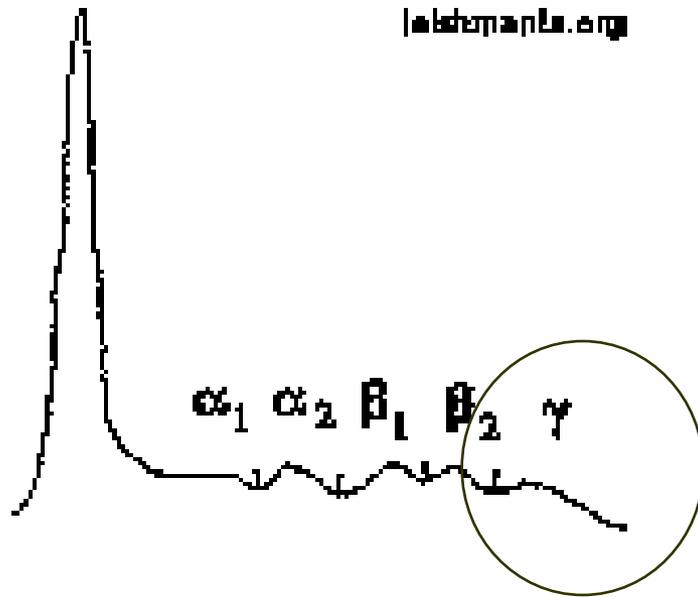
# Diagnosi



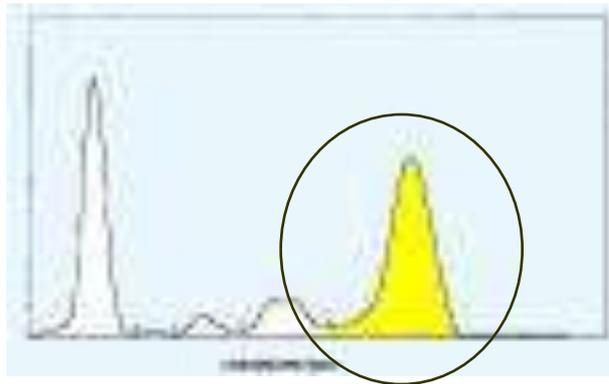
Samples of the patient's blood and urine are checked to find out whether they contain high levels of antibody proteins called M proteins. These are the chemicals made by cancerous plasma cells.

# IMMUNOGLOBULINA





**Elettroforesi delle  
proteine sieriche  
normale**



**Mieloma (picco  
monoclonale in  
zona gamma)**

# Varianti cliniche

- Mieloma multiplo
- Mieloma non secernente
- Mieloma micromolecolare (catene leggere  $k/\lambda$ )
- Mieloma non secernente non produttore
- Plasmocitoma solitario dell'osso o plasmocitomi a sede extra-midollare
- Leucemia plasmacellulare

# Stadiazione

## 1. Esami di laboratorio

- Emocromo
- Dosaggio Ig siero e urine
- Dosaggio catene leggere  $\kappa/\lambda$  siero e urine (proteinuria di Bence Jones)
- Funzionalità renale
- Calcemia
- PCR
- Beta 2 microglobulina

## 2. Esami strumentali

- Rx scheletro in toto

## 3. Biopsia osteomidollare (BOM)

# Diagnosi differenziale tra MM e MGUS

	<b>MM</b>	<b>MGUS</b>
<b>Infiltrazione plasmacellulare midollare</b>	> 10%	< 10%
<b>Paraproteina sierica</b>		IgG < 2 g/dl IgA < 1 g/dl
<b>Proteinuria di Bence Jones</b>	> 50% casi	rara
<b>Lesioni osteolitiche</b>	Spesso presenti	Assenti
<b>Sintomi</b>	Frequenti	Assenti
<b>Anemia</b>	Frequente	Assente
<b>Ipercalcemia</b>	Può essere presente	Assente
<b>Alterazioni della funzionalità renale</b>	Possono essere presenti	Assenti

# MGUS, Mieloma multiplo e altre condizione: diagnosi differenziale

Variabile	MGUS	Mieloma smouldering	Mieloma multiplo	Macroglobulinemia di Waldenström	Amiloidosi primaria
plasmacellule midollari (%)	<10	≥10	≥10	>10 (cellule linfoplasmocitoidi)	<10
proteina monoclonale circolante (g/dL)	e <3	e/o ≥3	e/o ≥3	e >3	e <3
manifestazioni cliniche	assenti	assenti	presenti*	presenti*	presenti*

*\*segni clinici presenti secondo la patologia di base*

# Classificazione secondo Durie e Salmon (1988) (I-III; A-B)

STADIO	Hb g/dl	Ca mg%	Lesioni scheletriche	IgG(g/dl)	IgA (g/dl)	Bence Jones (g/24 ore)
I (tutti i criteri)	> 10	Normale	0 o 1 singola	< 5	< 3	< 4
II (nessuno dei criteri del I o III stadio)						
III (1 o più criteri)	< 10	> 12	Lesioni multiple	> 7	> 5	> 12

<b>A</b>	Funzionalità renale nella norma
<b>B</b>	Insufficienza renale

**SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE**

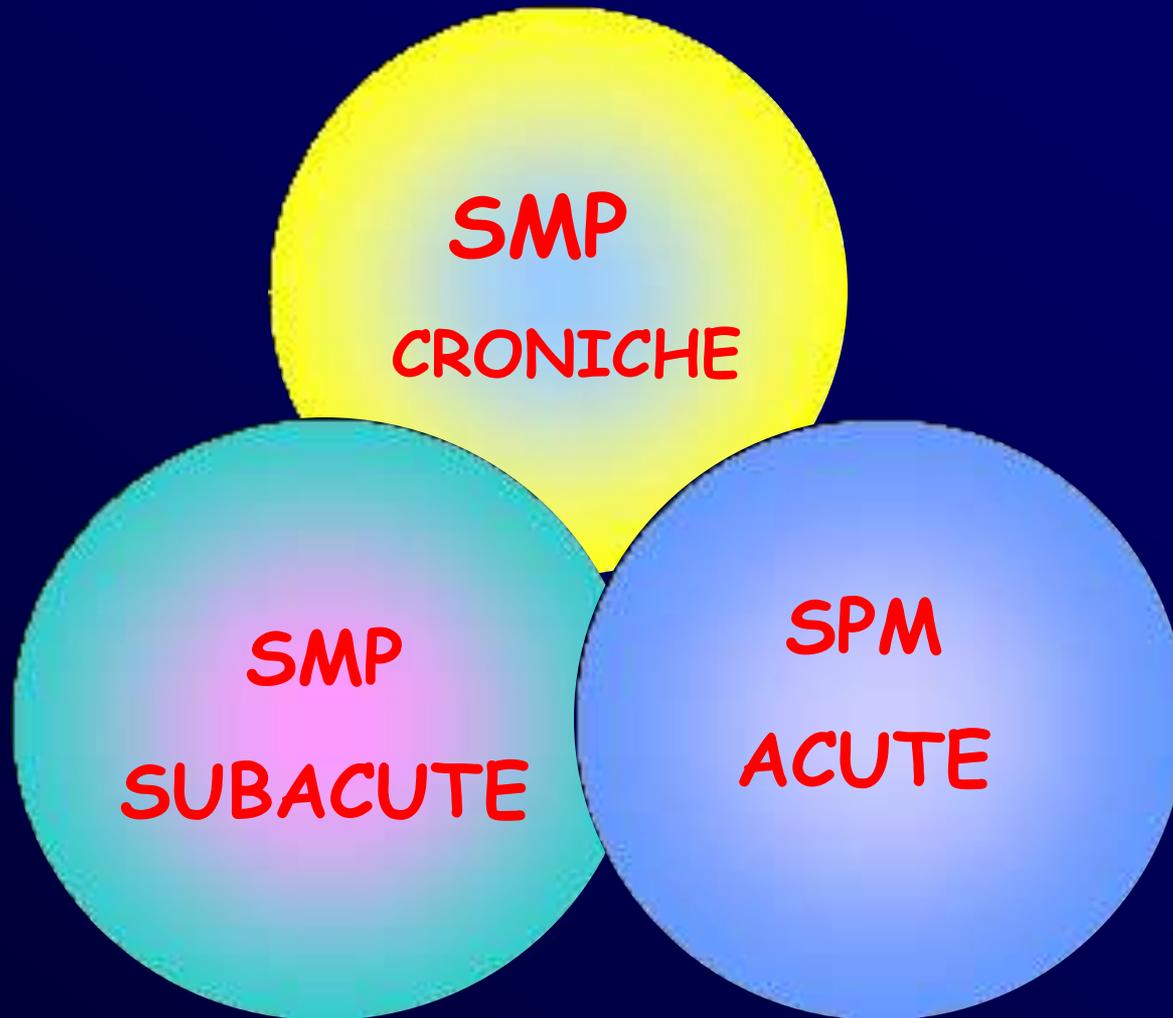
# SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE

MALATTIE NEOPLASTICHE DEL SISTEMA EMOPOIETICO CARATTERIZZATE DA UNA ABNORME PRODUZIONE DI CELLULE, MATURE O IMMATURE DELLE LINEE MIELOIDI:

- GRANULOMONOCITICA
- PIASTRINICA
- ERITROCITICA

## SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE

- **ACUTE** ⇒ LEUCEMIE ACUTE
- **SUBACUTE** ⇒ SINDROMI MIELODISPLASTICHE
- **CRONICHE**
  - ⇒ LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
  - ⇒ POLICITEMIA VERA
  - ⇒ TROMBOCITEMIA ESSENZIALE
  - ⇒ MIELOFIBROSI IDIOPATICA  
CON METAPLASIA MIELOIDE



**CARATTERISTICA:** possibile trasformazione dall'una all'altra forma durante il decorso della malattia

# LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE

**DEFINIZIONE:** malattia  
neoplastica che origina nella cellula  
staminale emopoietica orientata in  
senso mieloide

**INCIDENZA LAM** 3,5 casi/ 100.000 abitanti

**FREQUENZA** : AUMENTA CON L'ETA'

⇓ le LAM costituiscono la quasi totalità delle LA dell'anziano

PREDISPOSIZIONE GENETICA (?)

SECONDARIE AD ESPOSIZIONE A PESTICIDI, FARMACI, RADIAZIONI, etc.

## LEUCEMIE ACUTE "DE NOVO" O PRIMARIE

### LEUCEMIE ACUTE SECONDARIE

#### ALL'ESPOSIZIONE AD AGENTI LEUCEMOGENI

### LEUCEMIE ACUTE SECONDARIE

#### ALL'EVOLUZIONE DI UNA SMD

Le LA de novo hanno prognosi migliore rispetto alle secondarie.

Fra le LA secondarie particolare importanza hanno quelle che conseguono alla terapia di una precedente neoplasia.

Tutte le LA secondarie hanno estese e marcate alterazioni del genoma, con alterazioni cromosomiche multiple e complesse

# APPROCCIO DIAGNOSTICO INTEGRATO delle LEUCEMIE ACUTE



MORFOLOGIA  $\Rightarrow$  **classificazione FAB**  $\Leftarrow$  CITOCHIMICA



MICROSCOPIA

IMMUNOLOGIA

ELETTRONICA

CITOGENETICA



-----  
classificazione Morfologica, Immunologica, Citogenetica

**MIC**

## DIAGNOSI LA

**MORFOLOGICA:** colorazioni panottiche di strisci di sangue periferico (blasti >10%) e di midollo osseo (blasti >20%)

**CITOCHIMICA:** evidenza di attività enzimatiche e/o presenza di particolari sostanze ritenute specifiche per alcuni tipi cellulari

**IMMUNOLOGICA:** evidenza di marker di superficie e/o citoplasmatici specifici per un lineage e/o per alcuni stadi di differenziazione cellulare mediante impiego di anticorpi monoclonali

**CITOGENETICA e MOLECOLARE:** evidenza di anomalie cromosomiche e genetiche che caratterizzano sottotipi a diversa prognosi e terapia

# CLASSIFICAZIONE FAB DIAGNOSI MORFOLOGICA

- esame di strisci di sangue periferico e di strisci di midollo osseo con una conta differenziale di 500 cellule
- LA : blasti midollari > 30%  
(sola eccezione LA promielocitica in cui non sempre i blasti raggiungono il 30%)

# LEUCEMIE ACUTE NON LINFOBLASTICHE

## CLASSIFICAZIONE FAB

<b>M0</b>	MIELOBLASTICA INDIFFERENZIATA
<b>M1</b>	MIELOBLASTICA SENZA SEGNI DI MATURAZIONE
<b>M2</b>	MIELOBLASTICA CON SEGNI DI MATURAZIONE
<b>M3</b>	PROMIELOCITICA
<b>M4</b>	MIELOMONOCITICA
<b>M5</b>	MONOBLASTICA
<b>M6</b>	ERITROBLASTICA
<b>M7</b>	MEGACARIOBLASTICA

# REAZIONI CITOCHIMICHE DI PIU' FREQUENTE IMPIEGO NELLA DIAGNOSI DELLE LAM

	RISULTATO	FAB
MIELOPEROSSIDASI - MPO	-	M0, M7
EQUIVALENTI		
SUDAN NERO - SBB	+	M1, M2, M3, M4
CLOROACETATO-ESTERASI - CAE	+	M2, M3, M4
ESTERASI NON SPECIFICA - NSE	+	M5, M4
FOSFATASI ACIDA - FA	+	M6, M5
PAS - acido periodico di Schiff	+	M6, M5 (±)

# Marker di piu' frequente riscontro nella caratterizzazione immunofenotipica delle LAM

FAB

ANTICORPI MONOCLONALI

---

M0

CD34, CD13 e/o CD33, HLA-DR  
anti-MPO

M1, M2

CD11, CD13, CD33, HLA-DR

M3

CD19, CD33

M4, M5

CD11, CD13, CD33, CD14, HLA-DR,  
CD68

M6

Glicoforina, HLA-DR, Ag ABH

M7

CD41, CD42a, CD42b, CD61

# GRUPPI DI RISCHIO IN RELAZIONE ALLE CARATTERISTICHE CITOGENETICHE

FAVOREVOLE	INTERMEDIO	SFAVOREVOLE
t(8;21)	normale	del(5q)/-5
Inv16	+8	del(7q)/-7
del(16q)	+6	t(9;22)
t(15;17)	11q23	3q,9q,11q,20q 21q, 17p
	+21	t(6;9)
	+ 22	cariotipo complesso (≥3 anomalie non correlate)
	del(12p)	
	-Y	

**Table 4.1.1.1. - WHO classification of AMLs<sup>5</sup>**

Group	Characteristics	Diagnosis	ICD-O-3 code
I	AML with recurrent cytogenetic abnormalities	AML with t(8;21) or positive AML1/ETO	9896/3
		Promyelocytic AML [t(15 ;17) and variants]	9866/3
		AML with inv(16), or t(16 ;16)	9871/3
		AML with 11q23 abnormalities	9897/3
II	AML with multilineage dysplasia, with or without previous myelodysplastic syndrome, $\geq 20\%$ blasts in bone marrow and dysplasia in $\geq 50\%$ of cells in at least two lineages	AML with multilineage dysplasia	9895/3
III	AML after prior chemotherapy or radio therapy	Therapy-related AML	9920/3
IV	AMLs that do not fit in the above groups and that can be characterized by only cytological or immunophenotypic features	Minimally differentiated AML (M0)	9872/3
		AML without maturation (M1)	9873/3
		AML with maturation (M2)	9874/3
		Acute myelomonocytic leukaemia (M4)	9867/3
		Acute monoblastic/monocytic leukaemia (M5)	9891/3
		Acute erythroid leukaemia (M6)	9840/3
		includes erythroleukaemia (erythroid/myeloid) and pure erythroid leukaemia	
		Acute megakaryoblastic leukaemia (M7)	9910/3
		includes AML/transient myeloproliferative disorder in Down syndrome	
Acute basophilic leukaemia	9870/3		
Acute panmyelosis with myelofibrosis	9931/3		
Myeloid sarcoma (chloroma, granulocytic sarcoma)	9930/3		

# SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE SUBACUTE

## "SINDROMI MIELODISPLASTICHE"

Malattie primitive e clonali dell'emopoiesi, eterogenee per caratteristiche biologiche, cliniche e di durata, che hanno come comune denominatore la displasia dell'emopoiesi, cioè alterazioni della forma, della proliferazione e delle funzioni delle cellule emopoietiche.

# CARATTERISTICHE GENERALI DELLE SMD

**ANEMIA** di grado variabile, normocitica o macrocitica, con anomalie non specifiche degli eritrociti, **reticolocitopenia**, sideremia elevata e, talora, bilirubina non coniugata lievemente aumentata (**eritropoiesi inefficace**)

**PIASTRINE** ridotte o normali, raramente aumentate, con anomalie morfologiche e funzionali non specifiche

**LEUCOCITI** normali o ridotti o aumentati, con o senza granulocitopenia, con o senza anomalie morfologiche e funzionali non specifiche dei granulociti neutrofili. Il numero dei monociti può essere aumentato. Possono essere presenti blasti in periferia

# SMD: CARATTERISTICHE GENERALI

**MIDOLLO:** ipercellulare ( talora normo o ipocellulare) con o senza fibrosi.

**DISERITROPOIESI** costante, con o senza sideroblasti a corolla.

**TROMBOCITOPOIESI e GRANULOCITOPOIESI** displastiche.

Possibile aumento di **PRECURSORI ATIPICI** o di **BLASTI**

**CARIOTIPO** : spesso alterato, con interessamento più frequente dei cromosomi 5, 7, 8.

# MIELODISPLASIE o DISPLASIE EMOPOIETICHE

- ⇒ COSTITUZIONALI
- ⇒ ACQUISITE, REVERSIBILI, NON CLONALI
- ⇒ ACQUISITE, IRREVERSIBILI, CLONALI

# MIELODISPLASIE COSTITUZIONALI:

-SINDROME DI FANCONI

-ANEMIE DISERITROPOIETICHE CONGENITE

# MIELODISPLASIE ACQUISITE, REVERSIBILI, NON CLONALI, SECONDARIE A:

- ⇒ DEFICIT VITAMINICI (B12, FOLATI)
- ⇒ FARMACI
- ⇒ ALCOOL
- ⇒ INFEZIONI
- ⇒ MALATTIE CRONICHE

**\* MIELODISPLASIE ACQUISITE, IRREVERSIBILI, CLONALI, SECONDARIE A:**

⇒ agenti ignoti, non riconosciuti ( invecchiamento)

⇒ esposizione a mutageni iatrogeni (chemioterapia, radioterapia)

⇒ esposizione a mutageni ambientali, lavorativi, ecc.

\* queste forme costituiscono il gruppo delle SMD propriamente dette

# CLASSIFICAZIONE DELLE SMD



**ARSC:** ANEMIA REFRATTARIA CON  
SIDEROBLASTI A COROLLA

**AR :** ANEMIA REFRATTARIA

**AREB:** ANEMIA REFRATTARIA CON ECCESSO  
DI BLASTI

**AREB-t:** ANEMIA REFRATTARIA CON  
ECCESSO DI BLASTI IN TRASFORMAZIONE

**LMMoC:** LEUCEMIA MIELOMONOCITICA  
CRONICA

**Table 4.2.1. - Sub-classification and coding of MDS<sup>7</sup>**

Diagnosis	Blood	Bone marrow		ICD-O-3 code
	Blasts (%)	Blasts (%)	Ringed sideroblasts (%)	
Refractory anaemia <sup>a</sup>	<1	<5	<15	9980/3
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia <sup>b</sup>	<1	<5	<15	9985/3
Refractory anaemia with ringed sideroblasts	<1	<5	>15	9982/3
Refractory anaemia with excess of blasts	<5	5-19	Variable	9983/3
5q- chromosome abnormality syndrome MDS, unclassifiable	<1	<5	<15	9986/3 9989/3

<sup>a</sup>In refractory anaemia, dysplasia is present in one lineage only: the erythroid line.

<sup>b</sup>In refractory cytopenia with multilineage dysplasia, dysplasia is present in at least 10% of the cells of at least two myeloid lines.

# SINTESI DEL DECORSO DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

	sopravvivenza mediana	sopravvivenza a 5 anni	progressione verso LA
ARSC	>6 aa.	70%	<10%
AR	5 aa	50%	20%
LMMc	2,5 aa.	20%	30-40%
AREB	1,2 aa	<5%	40-50%
AREB-T	0,6 aa.	<1%	> 50%

# SINDROMI MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

- LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA
- POLICITEMIA VERA
- TROMBOCITEMIA ESSENZIALE
- MIELOFIBROSI IDIOPATICA CON METAPLASIA MIELOIDE

# LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

## DEFINIZIONE



SINDROME MIELOPROLIFERATIVA CRONICA,  
DERIVATA DALLA TRASFORMAZIONE  
NEOPLASTICA DELLA CELLULA STAMINALE  
TOTIPOTENTE E CARATTERIZZATA DA UNA  
PREVALENTE IPERPLASIA DELLA LINEA  
GRANULOCITARIA

# LMC : EPIDEMIOLOGIA

- PIU' FREQUENTE NEL SESSO MASCHILE
- INCIDENZA MAGGIORE IV e V DECENNIO DI VITA  
range : 25-60 anni  
rara nel bambino

# LEUCEMIA MIELODE CRONICA

## EZIOPATOGENESI

Caratterizzata da uno specifico rimaneggiamento del genoma : traslocazione reciproca di una parte delle braccia lunghe del cromosoma 9 (9q) e di una parte delle braccia lunghe del cromosoma 22 (22q)



accorciamento cromosoma 22

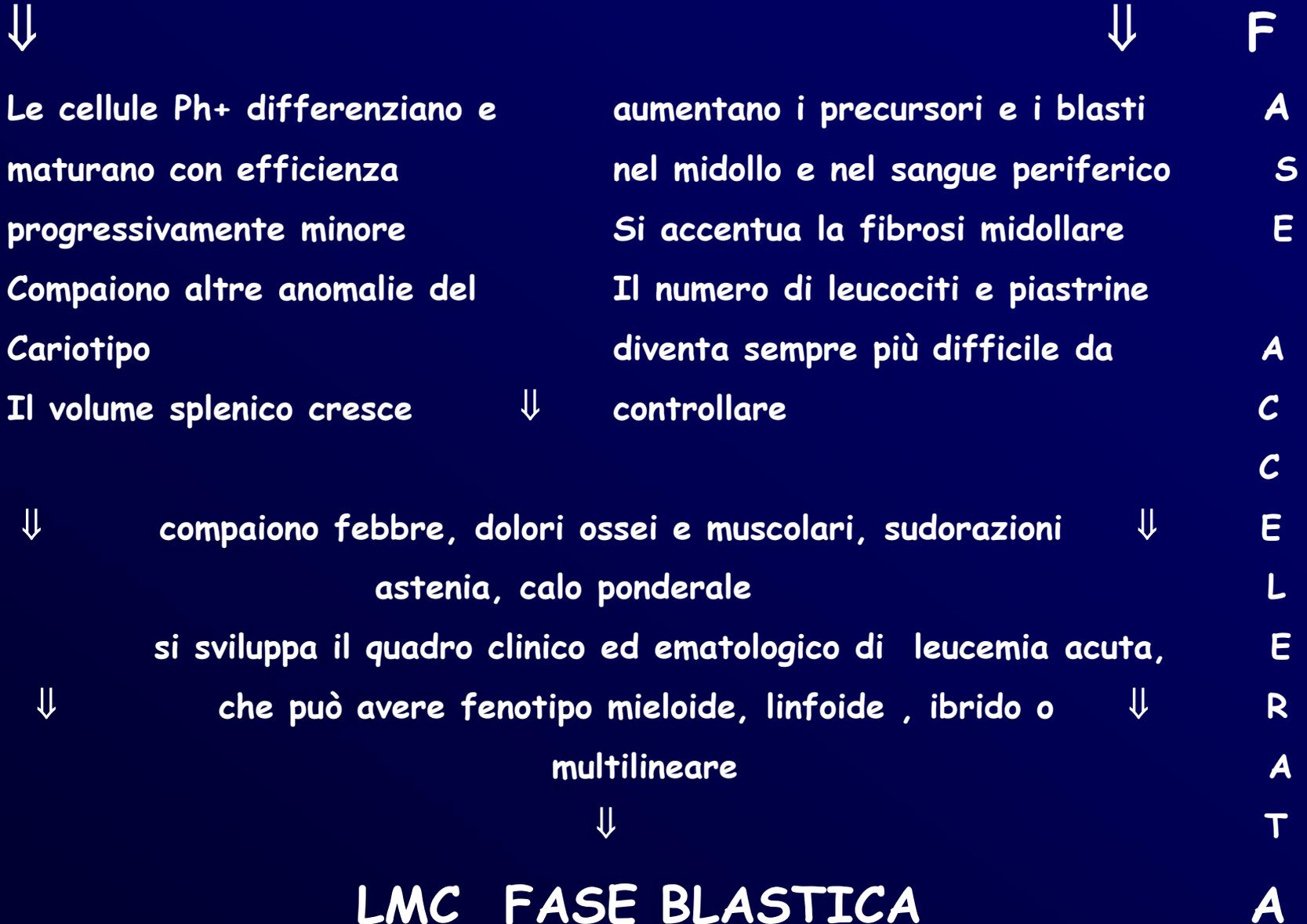
## CROMOSOMA PHILADELPHIA



formazione di un nuovo gene sul Ph1



# LMC FASE CRONICA



# LMC FASE BLASTICA

## LMC : FORMULA LEUCOCITARIA

- prevalgono i **granulociti neutrofili maturi** senza anomalie morfologiche significative
- **Elementi immaturi della serie granulocitaria neutrofila**
  - mieloblasti, promielociti, mielociti, metamielociti
- possibile aumento percentuale di eosinofili, monociti e in particolare dei basofili

# POLICITEMIA VERA (PV)

## DEFINIZIONE:

Disordine proliferativo della cellula staminale totipotente, caratterizzato da un aumento della massa ematica e da splenomegalia in assenza di cause apparenti

# EZIOPATOGENESI PV

## ipotesi



Fattore responsabile  
di proliferazione incontrollata  
delle cellule midollari



abnorme sensibilità  
delle cellule midollari  
all'azione di fattori di  
crescita, in particolare  
dell'eritropoietina

# CLASSIFICAZIONE EZIOPATOLOGICA DELLE ERITROCITOSI



⇒ ERITROCITOSI ASSOLUTE



PRIMITIVE



SECONDARIE

- diminuita ossigenazione tissutale
- iperproduzione primitiva di Eritropoietina

⇒ ERITROCITOSI SECONDARIE

# ERITROCITOSI ASSOLUTE PRIMITIVE



POLICITEMIA VERA



ERITROCITOSI PURA  
FAMIGLIARE

# CRITERI PER LA DIAGNOSI DI PV

## CRITERI MAGGIORI

A1 : massa eritrocitaria aumentata

> 36 ml/Kg maschio

> 32 ml/Kg femmina

A2 : saturazione arteriosa O<sub>2</sub> > 92%

A3 : splenomegalia palpabile

A4 : marker di clonalità (cariotipo anomalo, etc.)

# POLICITEMIA VERA: DIAGNOSI

## CRITERI MINORI

B1 TROMBOCITOSI ( $>400 \times 10^9/L$ )

B2 LEUCOCITOSI ( $> 12 \times 10^9/L$ )

B3 FOSFATASI ALCALINA LEUCOCITARIA  $\uparrow$

B4  $\uparrow$  B12 SIERICA :  $> 900 \text{ pg/ml}$

# POLICITEMIA VERA : DIAGNOSI

La diagnosi di PV può essere posta quando sono soddisfatti contemporaneamente:

➤ 3 CRITERI A

oppure

➤ quando sono presenti i CRITERI A1 e A2 e 2 CRITERI B

# DECORSO DELLA PV

FASE ASINTOMATICA



FASE ERITROCITOSICA



FASE " SPENTA"



METAPLASIA MIELOIDE



LEUCEMIA ACUTA

eritrocitosi

eritrocitosi( piastrinosi,  
leucocitosi) splenomegalia,  
trombosi, emorragia,  
prurito

crisi ematica stabile  
nessuna terapia

anemia, piastrinosi o  
piastrinopenia, leucocitos  
↑ splenomegalia, febbre,  
calo ponderale

LAM o altri tipi di LA

## QUADRO CLINICO PV

Cefalea, prurito, acufeni, vertigini, scotomi, acrocianosi, parestesie, trombosi

## CAUSE DI MORTE

### CARDIOVASCOLARI

Trombosi arteriose (IMA)

Trombosi venose (ictus, embolia  
trombosi splancnica)

### EMORRAGICHE

intestinali  
cerebrali

### NEOPLASIE

LAM

Ca mammella

Ca colon

Ca polmone

### ALTRE

mielodisplasia

mielofibrosi

# TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

## DEFINIZIONE

Malattia clonale caratterizzata da iperplasia megacariocitaria e da trombocitosi periferica

# TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

## EZIOPATOGENESI

⇒ Proliferazione incontrollata, clonale della cellula staminale totipotente a prevalente differenziazione megacariocitaria

⇒ ipersensibilità delle CFU-Meg ai fattori di crescita

# TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

## EPIDEMIOLOGIA

⇒ETA' MEDIA : 50 ANNI

⇒SESSO : uguale rapporto M/F

# TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

## SANGUE PERIFERICO

- piastrinosi :  $> 600 \times 10^9/L$
- STRISCIO PERIFERICO: aggregati piastrinici, piastrine con alterazioni morfologiche (megaplastrine con granulazioni), frammenti megacariocitari
- Nel 50% dei casi modesta leucocitosi con piccola percentuale di mielociti e metamielociti; modesta basofilia
- Anemia (se presente) microcitica, ipocromica, iposideremica (per stillicidio ematico, soprattutto gastrointestinale)

## TROMBOCITOSI SECONDARIE (TS) ⇒

- SPLENECTOMIA o AGENESIA SPLENICA ↓↓
- NEOPLASIE (soprattutto polmonari)
- INTERVENTI CHIRURGICI ↓↓
- MALATTIE RENALI CRONICHE ↓↓
- FASE POST-EMORRAGICA
- SIDEROPENIA DA SANGUINAMENTO CRONICO ↓↓
- INFEZIONI ↓↓

Condizioni di trombocitosi transitoria

## CRITERI PER LA DIAGNOSI DI TE

- piastrinosi :  $> 600 \times 10^9/l$
- Hb normale e massa eritrocitaria normale
- assenza del Cromosoma Philadelphia
- Iperplasia megacariocitaria
- Assenza di fibrosi midollare
- Reazione leucoeritroblastica
- splenomegalia
- assenza di altre cause di trombocitosi

# EVOLUZIONE

**TROMBOCITEMIA ESSENZIALE**



**METAPLASIA**

**MIELOIDE**



**LEUCEMIA**

**ACUTA**



**EXITUS**

trombosi, emorragie

# MIELOFIBROSI IDIOPATICA CON METAPLASIA MIELOIDE

## DEFINIZIONE

SINDROME MIELOPROLIFERATIVA CRONICA  
CARATTERIZZATA DA:

- FIBROSI MIDOLLARE
- PRESENZA NEL SANGUE PERIFERICO DI  
ELEMENTI IMMaturi DELLA LINEA  
GRANULOCITARIA ED ERITROBLASTICA
- SPLENOMEGALIA (METAPLASIA MIELOIDE  
PREVALENTEMENTE SPLENOEPATICA)

**MIELOFIBROSI ⇒ PATOGENESI**

↓  
IPERSENSIBILITA' DEI PRECURSORI  
GRANULOCITARI E MEGACARIOCITARI AI FATTORI  
DI CRESCITA

# SANGUE PERIFERICO

⇒ **ANEMIA**

## - **NORMOCROMICA, NORMOCITICA :**

- insufficienza midollare ed eritropoiesi inefficace
- espansione del volume plasmatico
- sequestro splenico

## - **EMOLITICA**

## - **MACROCITICA:**

- consumo di folati per ↑ eritropoiesi

## STRISCIO PERIFERICO

- spiccata anisopoichilocitosi
- numerosi dacriociti
- Emazie pinzettate (pinned red cells)
- Elementi con punteggiature basofile
- eritroblasti orto e policromatici

# MIELOFIBROSI ⇒ SANGUE PERIFERICO

- leucocitosi neutrofila con piccola percentuale di mielociti e promielociti e talvolta di blasti (1-5%)
- neutrofili con anomalie morfologiche nucleari
  - iposegmentazione
  - ipersegmentazione
  - anomalia di Pelger-Huet
  - e granulazioni abnormi
- frequente modesta basofilia
- neutropenia (15% dei casi)

# MIEOFIBROSI IDIOPATICA

## CLASSIFICAZIONE IN STADI

CELLULARITA' ↓

↓ GRADO DI FIBROSI

STADIO I : ipercellularità trilineare , aumento dei megacariociti, incremento focale fibre reticolari

STADIO II : midollo ipocellulare, scomparsa componente adiposa, ispessimento del reticolo

STADIO III: midollo ipocellulare, ispessimento del reticolo, comparsa del collagene, neogenesi ossea

STADIO IV : marcata ipocellularità, fibrosi diffusa, incremento della neogenesi ossea

# MIELOFIBROSI IDIOPATICA

## CITOCHIMICA

FOSFATASI ALCALINA LEUCOCITARIA



SCORE



NORMALE o AUMENTATO

# MIELOFIBROSI IDIOPATICA CON METAPLASIA MIELOIDE

LEUCEMIA ACUTA  
(10-15%)

EXITUS  
(trombosi, emorragie)