



LEUCOCITOSI: INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSTICO

Arbana Dizdari,

Ospedale Santa Maria delle Croci Ravenna

DEFINIZIONE

○ **Cos'è la leucocitosi?**

- Aumento del numero totale di leucociti (globuli bianchi) nel sangue periferico.
- Valori normali: 4.000–10.000/mm³ (variazioni minime secondo i laboratori).
- Si parla di leucocitosi per valori >10.000–11.000/mm³.



CLASSIFICAZIONE

○ In base al tipo cellulare predominante:

- **Neutrofilia:** $> 8000/\text{mmc}$
- **Linfocitosi:** $> 4000/\text{mmc}$
- **Monocitosi:** $> 1000/\text{mmc}$
- **Eosinofilia:** $> 500/\text{mmc}$
- **Basofilia:** $> 20/\text{mmc}$

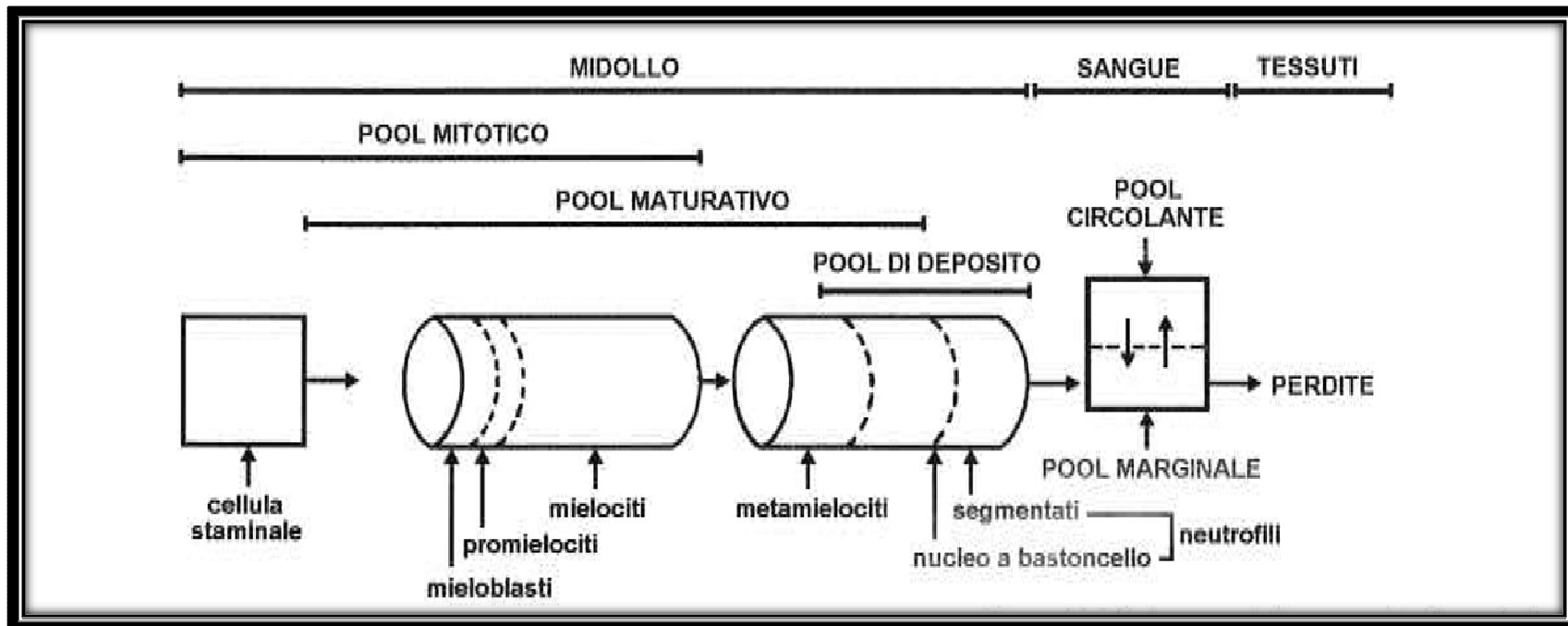


EPIDEMIOLOGIA della neutrofilia

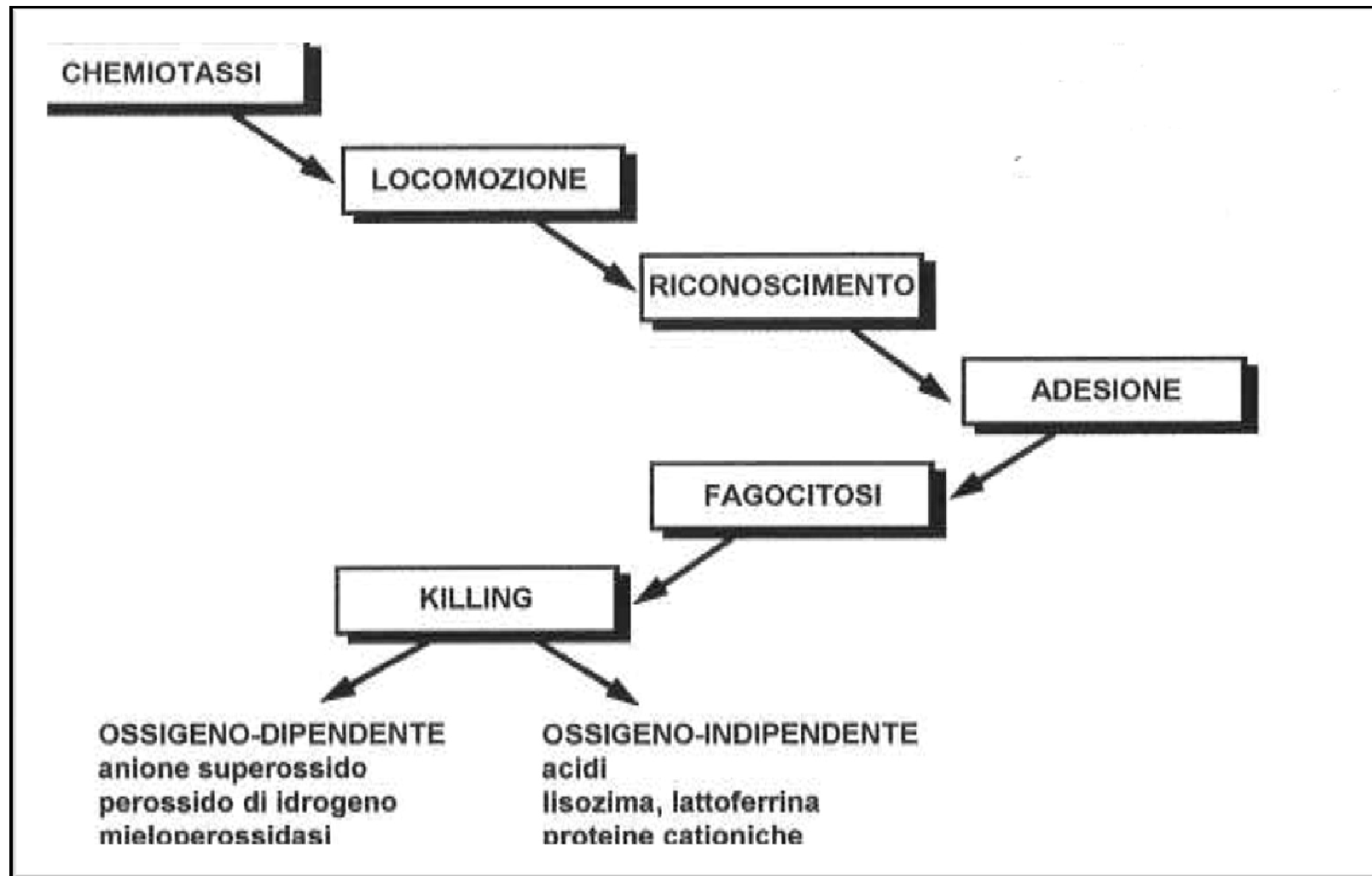
- Comune riscontro in medicina generale e d'urgenza.
- Più frequente in: infezioni, stress acuto, infiammazioni croniche, leucemie.
- Incidenza variabile in base alla popolazione, età e patologie concomitanti.



Granulocitopoiesi



Funzioni principali dei granulociti neutrofili



FISIOPATOLOGIA

- ***Stimolo midollare*** per aumentata produzione leucocitaria.
- ***Mobilizzazione*** di leucociti dal compartimento marginale.
- ***Ridotta emarginazione o aumentato rilascio da milza o midollo.***
- ***Citochine pro-infiammatorie*** (es. IL-1, IL-6, G-CSF) come mediatori centrali.



CAUSE PRINCIPALI

- **Infezioni** (batteriche, virali, fungine, protozoarie acute e croniche)
- **Stress fisiologico** (traumi, interventi, esercizio intenso, gravidanza, preeclampsia)
- **Fattori reattivi necrosi e flogosi acute dei tessuti** (emorragie, emolisi, ustioni, infarti, disordini metabolici)
- **Infiammazioni** (artrite reumatoide, vasculiti)
- **Farmaci** (corticosteroidi, litio)
- **Neoplasie** (leucemie mieloidi acute e croniche, metastasi midollari da Tu. Solidi)
- **Mimics**
- **Spurious** dei WBC può essere risultato di aggregati piastrinici, nucleici dei GR o lysis incompleta dei GR, cryoglobulins, and cryofibrinogen.



○ Underlying causes of leukocytosis in 173 patients with leukocyte count $> 30 \times 10^9/L$ and $> 50\%$ granulocytes presenting to a medical center included:

- Infection in 47.9% (including sepsis, pneumonia, and urinary tract infection)
- Ischemia/stress in 27.7%
- Inflammation in 6.9%
- Obstetric diagnoses in 6.9%
- Unknown in 5.8%
- Malignancy in 4.6%

● Reference - Clin Infect Dis 2013 Dec;57(11):e177



LEUCOCITOSI NEUTROFILA

Reactive neutrophilia

- Tipica di infezioni batteriche acute e croniche. (rare nelle infezioni virali, eccetto nella fase precoce dell'infezione)
- Cause reattive: infezioni, infiammazioni cronici, fumo, stress, obesità, farmaci (corticosteroidi, beta-agonisti, lithium, o epinephrine), disordini endocrini (hypercortisolemia, thyroid storm, o pre-eclampsia), splenectomia, stimolazione midollare, and nonhematologic malignancy, e raramente, disordini ereditari (storia familiare di neutrophilia).
- Escluse le cause reattive – si procede con lo studio delle cause clonali (disordini mieloproliferative - chronic myeloid leukemia e/o neutrophilic leukemia) con morfologia e cytogenetica del sangue periferico e midollo osseo , in particolare focus sul BCR-ABL gene fusione e mutazione del gene CSF3R
- Attenzione - neutrofilia massiva >20000/mmc – reazione leucomioide (cellule immature) deviazione a sinistra della formula leucocitaria
- Riscontrabile anche in infarto miocardico, ustioni, stress acuto, ematomi profondi, ustioni.



Cause di reazione leukemoide

(typically $> 50 \times 10^9/L$) include:

- Infections (*Clostridium difficile* colitis, disseminated tuberculosis, or bacillary dysentery).
- Malignancies (carcinomas, Hodgkin lymphoma,
- Drugs (corticosteroids, minocycline, recombinant hematopoietic growth factors)
- Intoxication (ethylene glycol).
- Severe hemorrhage or acute hemolysis.



Congenital neutrophilia

Include:

- Neutrofilia cronica Ereditaria (Hereditary chronic neutrophilia)
- Neutrofilia cronica Idiopatica.
- Sindrome di Down.
- Leukocyte adhesion deficiency (LAD).



LEUCOCITOSI LINFOCITARIA

- Tipica di infezioni virali (mononucleosi, epatiti, HIV etc).
- Presente in **leucemie linfatiche**.
- Può essere transitoria o cronica.
- Valutazione dei pazienti con lymphocytosis (cutoff $> 3.5-4.5 \times 10^9/L$):
 - Cause reattive : Infezioni virali, batteriche, o parassiti, vaccinazioni, connectiviti, e fumo.
 - Cause non reattive o cosiddette cause clonali – citofluorimetria a flusso immunofenotipo dal sangue periferico per la diagnosi di disordini lymphoproliferativi. La diagnosi potrebbe avere la necessita di studi piu approfonditi di biopsia osteomidollare e analisi genetiche e molecolari.



LEUCOCITOSI EOSINOFILA

- **Eosinofilia:** parassitosi, allergie, sindromi ipereosinofiliche
- (typical cell count cutoff $> 0.5-1.5 \times 10^9/L$):
 - Valutare coinvolgimento sistemico – organi coinvolti
 - Valutare **cause reattive** : allergie (la causa più frequente nei paesi Occidentali), parassitosi invasivi dei tessuti (più comuni in alcuni paesi – attenzione l'emigrazione), reazione ai farmaci (cefalosporine, quinine, quinoloni, antiepilettici, penicilline semisintetici, allopurinolo, anti-infiammatori non steroidei [NSAIDs]).
 - Escluso la causa reattiva si procede per la dg **cause clonali** - morfologia e citogenetica del sangue periferico e midollare , con focus particolare in *FIP1L1-PDGRA*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1* gene rearrangements and *PCM1-JAK2* fusion gene..



Basofilia

- È rara (cutoff $> 0.1 \times 10^9/L$);
- può indicare **leucemia mieloide cronica (LMC)** o Mastocitosi sistemica
- allergie gravi – orticaria cronica
- Patologia autoimmuni – colite ulcerosa



Monocitosi

- Evaluation of patients with monocytosis (typical cell count cutoff $> 0.8-1.0 \times 10^9/L$):
 - **Cause reattive** Infezioni virali e batteriche, corticosteroids, tumori, post-splenectomia, disordini autoimmune (Patologie infiammatorie del intestino sarcoidosi), e vasculiti.
 - Cause non reattive, valutazione di clonalità (p.es leucemia monocitica, Leucemia mielomonocitica cronica e mastocytosi) . Dg : morfologia + cytogenetica + NGS dal sangue periferico e dal midollo, con focus in *BCR-ABL* fusion gene and *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1* gene rearrangements.



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Leucocitosi reattiva vs neoplastica.
- Età del paziente, durata della leucocitosi, sintomi associati.
- **Importanza dello striscio periferico e emocromo con formula leucocitaria.**
- Esami aggiuntivi: PCR, VES, LDH, dosaggi vitaminici, biopsia midollare.



LEUCOCITOSI NELLE NEOPLASIE EMATOLOGICHE

- LMC: leucocitosi cronica con basofilia, eosinofilia, cellule immature.
- NPM (PV, TE, MF) – leucocitosi, piastrinosi, aumento del HCT, dacriociti , nuclei nudi, eritroblasti etc
- LMA: leucocitosi con blasti.
- LLC e LLA: linfocitosi estrema con cellule mature o immature.



APPROCCIO CLINICO

- Anamnesi dettagliata (febbre, infezioni, farmaci, viaggi, allergie)
- Esame obiettivo (linfonodi, splenomegalia)
- Esami laboratoristici iniziali
- Imaging (Rx torace, ecografia addome)
- Eventuale invio a ematologia



- Underlying causes of leukocytosis in 327 patients referred to a hematology outpatient clinic between 1999 and 2005 (white blood cell count cutoff not defined) included:
 - Smoking in 29%
 - Obesity in 15.3%
 - Idiopathic (normal acute-phase reactant levels) in 12.5%
 - Idiopathic-inflammatory (significantly elevated acute-phase reactants) in 9.2%
 - Myeloproliferative disorders in 8%
 - Smoking and obesity in 7.3%
 - Lymphoproliferative diseases in 4.8%
 - Inflammatory diseases in 2.7%
 - Solid tumors in 2%
 - Post splenectomy in 2%

Reference - Eur J Haematol 2006 Jun;76(6):516



- Underlying causes of leukocytosis in 173 patients with leukocyte count $> 30 \times 10^9/L$ and $> 50\%$ granulocytes presenting to a medical center included:

- Infection in 47.9% (including sepsis, pneumonia, and urinary tract infection)
- Ischemia/stress in 27.7%
- Inflammation in 6.9%
- Obstetric diagnoses in 6.9%
- Unknown in 5.8%
- Malignancy in 4.6%

Reference - Clin Infect Dis 2013 Dec;57(11):e177

- Mimics
- Spurious elevations in white blood cell count may be a result of platelet clumps, nucleated red blood cells or incomplete lysis of red blood cells, cryoglobulins, and cryofibrinogen.2



- Underlying causes of leukocytosis (leukocyte count $\geq 40 \times 10^9/L$) in 758 patients with solid tumors admitted to a cancer center included:
 - Hematopoietic growth factors in 69%
 - Infection in 15%
 - Paraneoplastic leukemoid reaction in 10%
 - High-dose corticosteroids and/or vasopressors in 5%
 - Newly diagnosed leukemia in 1%
 - Reference - Cancer 2009 Sep 1;115(17):3919



GESTIONE E TRATTAMENTO

- **Trattamento della causa sottostante** (infezioni, farmaci, neoplasie).
- In caso di leucocitosi severa con rischio di leucostasi → **terapia d'urgenza**. Leukostasis is an oncologic emergency with a risk of life-threatening cerebral infarcts, cerebral hemorrhage, or pulmonary insufficiency.
 - Leukostasis is caused by extreme elevations in WBC count ($> 100-400 \times 10^9/L$).
 - Leukostasis occurs more often in patients with hematological malignancy (especially acute myeloid leukemia).
- In leucemie: chemioterapia, trapianto, farmaci mirati



CONCLUSIONI

- La leucocitosi è un **segno** e non una diagnosi.
- Può indicare condizioni **benigne** o **gravi**, incluse neoplasie.
- Richiede **valutazione clinica, laboratoristica e a volte specialistica**.
- La gestione corretta si basa sulla **diagnosi eziologica**.



Classificazione delle Leucemie

- Acuta o cronica: basata sulla percentuale di blasti o cellule leucemiche nel midollo osseo o nel sangue
- Mieloide o linfoide: basato sulla discendenza predominante delle cellule maligne
- Nel 2023, l'American Cancer Society ha stimato la distribuzione di nuovi casi negli USA per tipo di leucemia c
- Leucemia mieloide acuta: 34%
- Leucemia linfoblastica acuta: 11%
- Leucemia mieloide cronica: 15%
- Leucemia linfocitica cronica: 31%
- Altre leucemie: 8%

American Cancer Society: Cancer Facts and Statistics. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>



Fattori di rischio

- Anamnesi di esposizione a radiazioni ionizzanti (p. es., post-esplosione atomica di Nagasaki e Hiroshima) o a sostanze chimiche (p. es., benzene, alcuni pesticidi, idrocarburi poliaromatici nel fumo di tabacco); l'esposizione può portare a leucemia acuta
- Trattamento precedente con alcuni farmaci antineoplastici: (agenti alchilanti, gli inibitori della topoisomerasi II, l'idrossiurea, lenalidomide di mantenimento dopo trapianto autologo con regimi di condizionamento contenenti melfalan per il mieloma multiplo - leucemia mieloide acuta secondaria correlata alla terapia
- L'infezione da virus (p. es., da virus T linfotropico umano 1 o 2, da virus Epstein Barr) può raramente causare alcune forme di leucemia linfoblastica acuta; ciò si verifica soprattutto nelle regioni in cui tali infezioni sono comuni, come l'Asia e l'Africa
- Anamnesi positiva per patologie ematologiche antecedenti, tra cui le sindromi mielodisplastiche e le neoplasie mieloproliferative, che possono condurre alla leucemia mieloide acuta
- Condizioni genetiche preesistenti (p. es., anemia di Fanconi, sindrome di Bloom, atassia-telangectasia, sindrome di Down, xeroderma pigmentoso, sindrome di Li-Fraumeni) che predispongono alla leucemia mieloide acuta e alla leucemia linfoblastica acuta.



Leucemia Acuta

- Nella leucemia mieloide acuta, la trasformazione maligna e la proliferazione incontrollata di una cellula progenitrice mieloide anormalmente differenziata e a lunga vita porta a elevati numeri di cellule ematiche immature circolanti e sostituzione del midollo normale da parte di cellule maligne.
- I sintomi comprendono affaticamento, pallore, facilità alle ecchimosi e al sanguinamento, febbre e infezioni; i sintomi di infiltrazione leucemica extramidollare sono presenti solo nel 5% circa dei pazienti (spesso sotto forma di manifestazioni cutanee).
- L'esame dello striscio di sangue periferico e quello del midollo osseo sono diagnostici.
- Il trattamento comprende una chemioterapia di induzione per ottenere la remissione e una chemioterapia postremissione (con o senza trapianto di cellule staminali) per evitare le recidive.



Leucemia mieloide acuta

- è leggermente più comune tra gli uomini rispetto alle donne,
- il rischio medio per tutta la durata della vita in entrambi i sessi è di circa lo 0,5% (1 su 200 americani).
- Le LAM comprendono circa il 25% delle leucemie infantili, spesso sviluppatasi nell'infanzia
- L'incidenza della leucemia mieloide acuta aumenta con l'età; è la forma più diffusa di leucemia acuta negli adulti, con un'età mediana di insorgenza di 68 anni.



Leucemie croniche e Sindromi mielodisplastiche

- Le leucemie croniche hanno cellule più mature delle leucemie acute. In genere si manifestano come una leucocitosi con o senza citopenie in un paziente altrimenti asintomatico. I riscontri e la gestione differiscono significativamente tra
- Leucemia linfocitica cronica
- Leucemia mieloide cronica e sindrome Mieloproliferativa cronica (importanza del BCR/ABL, Jak2, esone 12, CalR, MPL)
- Le sindromi mielodisplastiche sono un gruppo di disturbi delle cellule staminali ematopoietiche clonali che hanno in comune la presenza di distinte mutazioni delle cellule staminali ematopoietiche. Esse comportano una progressiva insufficienza midollare ma con una proporzione di cellule blastiche (< 20%) insufficiente per porre diagnosi certa di leucemia mieloide acuta; il 40-60% dei casi evolve in una leucemia mieloide acuta.



World Health Organization (WHO) defines AML

- based on any 1 of following:
- $\geq 20\%$ myeloid blasts, including myeloblasts, monoblasts, or megakaryoblasts, in blood or marrow based on 200 leukocytes from a blood smear and 500 nucleated cells from a spiculated bone marrow smear
 - With $< 20\%$ blast percentage:
 - ≥ 1 of the following clonal, recurring cytogenetic abnormalities:
 - t(8;21)(q22;q22.1), corresponding to *RUNX1-RUNX1T1* fusion
 - inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22), corresponding to *CBFB-MYH11* fusion
 - t(15;17)(q22;q12), corresponding to acute promyelocytic leukemia (APL) with *PML-RARA* fusion
 - Myeloid sarcoma, or isolated extramedullary disease



Classificazione WHO

- Other Myeloid Neoplasms and Leukemias
- Acute promyelocytic leukemia (APL), an aggressive subtype of AML
 - B- or T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL)
 - Myeloproliferative neoplasms (MPN):
 - Chronic myeloid leukemia (CML)
 - Chronic neutrophilic leukemia
 - Polycythemia vera
 - Primary myelofibrosis
 - Essential thrombocythemia
 - Chronic eosinophilic leukemia
 - MPN, not otherwise specified
 - Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
 - Myelodysplastic syndromes (MDS)
 - Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN):
 - Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
 - Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with neutrophilia, previously known as atypical chronic myeloid leukemia
 - Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with *SF3B1* mutation and thrombocytosis, previously known as MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis
 - MDS/MPN not otherwise specified, previously known as MDS/MPN unclassifiable
 - Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN)
 - Mastocytosis
 - Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions



NEUTROPENIE

- **Neutropenia: definizione, cause, meccanismi e manifestazioni**
- **Introduzione alla patologia ematologica**
- **Spazio per approfondimenti o chiarimenti**



COS'È LA NEUTROPENIA

- Definizione: Riduzione del numero assoluto di neutrofili (ANC) nel sangue.
- Valori:
 - Lieve: $1.000-1.500/\text{mm}^3$
 - Moderata: $500-1.000/\text{mm}^3$
 - Grave: $< 500/\text{mm}^3$
 - Agranulocitosi $<100/\text{mm}^3$



MECCANISMO D'AZIONE

It has a reported incidence of 34% in patients with incidental neutropenia

(Expert Rev Hematol 2016 May;9(5):479).

- Ridotta produzione di neutrofili
- Distruzione periferica accelerata
- Sequestro e emarginazione
- Alterazioni genetiche nello sviluppo cellulare
- **Granulocitopatie** (anomalie morfologiche – Pelger-Huet, May–Hegglin, anomalia di Jordan, Alder Reilly, Chediak-Higashi o deficit di mieloperossidasi o deficit ossidativi etc)



CAUSE DELLA NEUTROPENIA

○ Congenite:

- Sindrome di Kostmann – neutropenia cronica familiare
- Neutropenia ciclica
- 25%-50% in African persons
 - 4.5% in African-American persons
 - 10.7% in Arab persons
 - 11.8% in Yemenite Jewish persons
 - 15.4% in Black Ethiopian Jewish persons

Reference - Blood Rev 2019 Sep;37:100586

○ Acquisite:

- Farmaci - mortalità è 2.5%-10%.(chemioterapici, antibiotici, antipsicotici, fenotiazina, antitiroidei, fitoterapia) - Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis,
- Infezioni virali (EBV, epatite, HIV, [Influenza](#) [Parvovirus B19](#) [Varicella](#) [Measles](#), [Rubella](#))
- batterici (tifo, TBC, [Brucellosis](#) [Tularemia](#), [Anaplasma](#) [Rickettsial illnesses](#) protozoi – leishmania)
- Malattie autoimmuni (LES- 50% dei pz, Artrite reumatoide 7.5%, vasculiti, Sjogren or Felty syndrome)
- Deficit nutrizionali (B12, folati, copper, anorexia nervosa, alcool)
- Patologie del midollo osseo (leucemie, mielodisplasia) LGL leukemia – neutropenia in 70-80% dei pz
- Chemioterapia e radioterapia
- Emarginazione e sequestro – splenomegalia e malattie croniche epatiche, tesaurosismi

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) may cause transient neutropenia due to trapping in the pulmonary vasculature of patient neutrophils opsonized by transfused alloantibodies.

- Neutropenia acquisita idiopatica cronica – prob patogenesi immune o costituzionale – Duffy null



MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Infezioni ricorrenti (cute, vie urinarie, respiratorie)
- Febbre, spesso unico segno nelle forme gravi
- Stomatite, gengivite, ulcere orali
- Rischio di sepsi e morte nelle forme severe



CONCLUSIONE

- La neutropenia è una condizione potenzialmente grave
- Diagnosi precoce e trattamento tempestivo sono fondamentali
- Monitoraggio continuo nei pazienti a rischio



