

# Le Anemie

# Anamnesi

## Deve valutare:

- età
- sesso
- origine etnica
- tempo di comparsa, durata e tipo dei sintomi
- familiarità
- precedenti di ittero e subittero
- emorragie
- gravidanze ripetute e/o ravvicinate
- esposizione a tossici/farmaci
- presenza di altre patologie
- storia di disturbi neurologici.



# Sintomatologia

- Dispnea da sforzo
- Cefalea
- Cardiopalmo
- Insonnia
- Incapacità di concentrarsi
- Disturbi neurologici

# Esame obiettivo

Connessi con il grado di ipossigenazione tissutale

- Pallore di cute e mucose
- Glossite
- Tachicardia
- Ittero
- Ematuria o emoglobinuria
- Epatosplenomegalia

# Esami di laboratorio

- Esame emocromocitometrico
- Reticolociti
- Esame morfologico del sangue venoso periferico
- Esami sierologici: bilirubinemia, sideremia, ferritinemia, transferrinemia, funzionalità epatica e renale, prove immunoematologiche, prove emogeniche
- Esame urine
- Esame feci
- Gruppo sanguigno

# Approfondimento

## Test di seconda linea:

- studio della emoglobina
- studio degli enzimi eritrocitari e della membrana
- test di Ham
- agoaspirato midollare e/o biopsia osteomidollare

**È raccomandabile eseguire gli esami diagnostici prima di effettuare qualsiasi terapia**

# Classificazione delle anemie

## Su base patogenetica:

- deficit di produzione
- eccesso di consumo
- perdita emorragica

## Su base anatomico-funzionale:

- normo-rigenerativa (reticolociti N)
- ipo-rigenerativa (reticolociti ↓)
- iper-rigenerativa (reticolociti ↑ /N)

## Su base morfologica:

- normocitiche ( MCV normale)
- macrocitiche (MCV > 95  $\mu^3$ )
- microcitiche (MCV < 85  $\mu^3$ )

# I) ANEMIE DA DEFICIT DI PRODUZIONE

- Secondarie a **malattie endocrine** (insufficienza ipofisaria, ipotiroidismo, ipocorticosurrenalismo, eccesso di estrogeni)
- Secondarie a **insufficienza renale**  
( escludere la carenza di ferro o un deficit di folati )
- Anemie da diminuita produzione di globuli rossi per **deficit dei fattori nutrizionali** ( **ferro**, vit. B12, folati, Vit. B6)
- Anemie da **insufficienza midollare** o anemie aplastiche

# Anemia sideropenica

## Perdite occulte ?

(tumori, gastriti da Fans, uso di farmaci che impediscono l'assorbimento di ferro)

- **Anemia ipocromica essenziale** (sindrome di Plummer-Vinson) :
  - astenia, anoressia, disfagia; si associa ad ipocloridria
- **Anemia ipocromica secondaria**
  - diete quali-quantitativamente inadeguate; perdite protratte di sangue - menometrorragie, emorragie digestive - malassorbimento, fase di accrescimento, gravidanza
- **Anemia da difetto di mobilizzazione**
  - infezioni, neoplasie, collagenopatie ed avitaminosi C
- **Anemia da difetto di trasporto**
  - atransferrinemia congenita o acquisita
- **Anemia sideroacrestica idiopatica**
  - secondaria ad intossicazione (piombo, alcool, farmaci)

# *ANEMIA DA CARENZA MARZIALE*

RIDOTTO APPORTO / PERDITA  
DI FERRO



MIDOLLO OSSEO

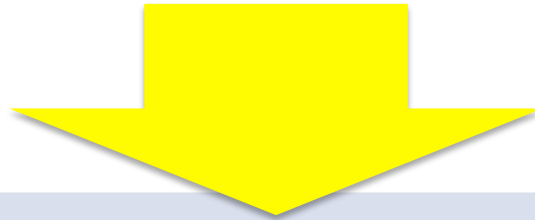


RIDOTTA  
EMOGLOBINIZZAZIONE DEI GR

- RIDUZIONE Hb
- MICROCITOSI
- IPOCROMIA
- IPOFERRITINEMIA
- RIDUZIONE SATURAZIONE TRANSFERRINA
- AUMENTO RECETTORE SOLUBILE TRANSFERRINA



# ***INSORGENZA DI CARENZA MARZIALE***



**Sideropenia  
pre-latente**

- Bilancio marziale negativo
- Depositi midollari ridotti
- Riduzione della ferritinemia
- Saturazione della transferrina, MCV, Hb : normali

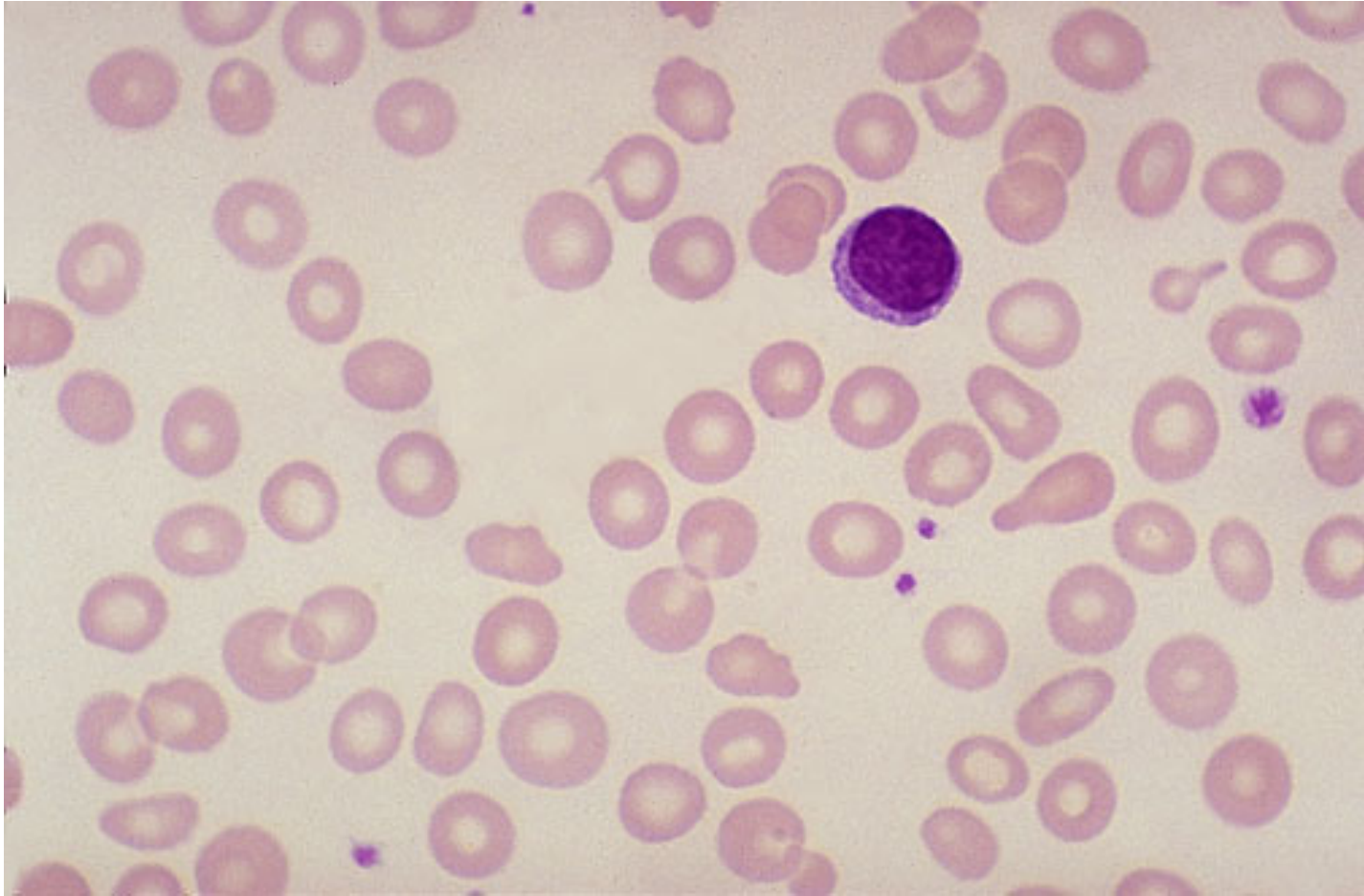
**Sideropenia  
latente**

- Bilancio marziale negativo
- Depositi midollari assenti
- Riduzione spiccata della ferritinemia
- Riduzione della saturazione della transferrina
- MCV, Hb : normali

**Anemia  
sideropenica**

- Bilancio marziale negativo
- Depositi midollari assenti
- Riduzione della ferritinemia
- Riduzione della saturazione della transferrina
- MCV, Hb, MCH, MCHC : ridotti

# Anemia ipocromica microcitica



## ***CARENZA MARZIALE: marcatori precoci***

- **Percentuale dei microciti ipocromici**
- **Contenuto di Hb dei reticolociti**
- **Recettore solubile per la transferrina**



**Indicatori più precisi e sensibili di carenza marziale**

## *Altri parametri eritrocitari: MCV e RDW*

**Mean Corpuscular Volume (MCV):** rappresenta il volume medio dei GR

Basso: a. microcitica

Alto: a. macrocitica

Normale: a. normocitica

**Red Cell Distribution Width (RDW):** misura la variabilità del volume di GR

Range normale: 11.5-14.5%

Descrive l'anisocitosi dello striscio di s.v.p.

Alto: carenza nutrizionale di ferro, folati o vitamina B12

## *Classificazione delle anemie sulla base dei parametri MCV ed RDW*

	<b>MCV basso</b>	<b>MCV normale</b>	<b>MCV alto</b>
<b>RDW basso</b>	Thalassemia minor	/	/
<b>RDW normale</b>	Thalassemia minor Anemia da malattia cronica	Anemia da malattia cronica Sferocitosi ereditaria	Anemia aplastica Sindrome mielodisplastica
<b>RDW alto</b>	Carenza marziale	Carenza precoce di ferro, Vit. B12, folati Sickle cell anemia	Carenza di Vit. B12 o folati Anemia emolitica

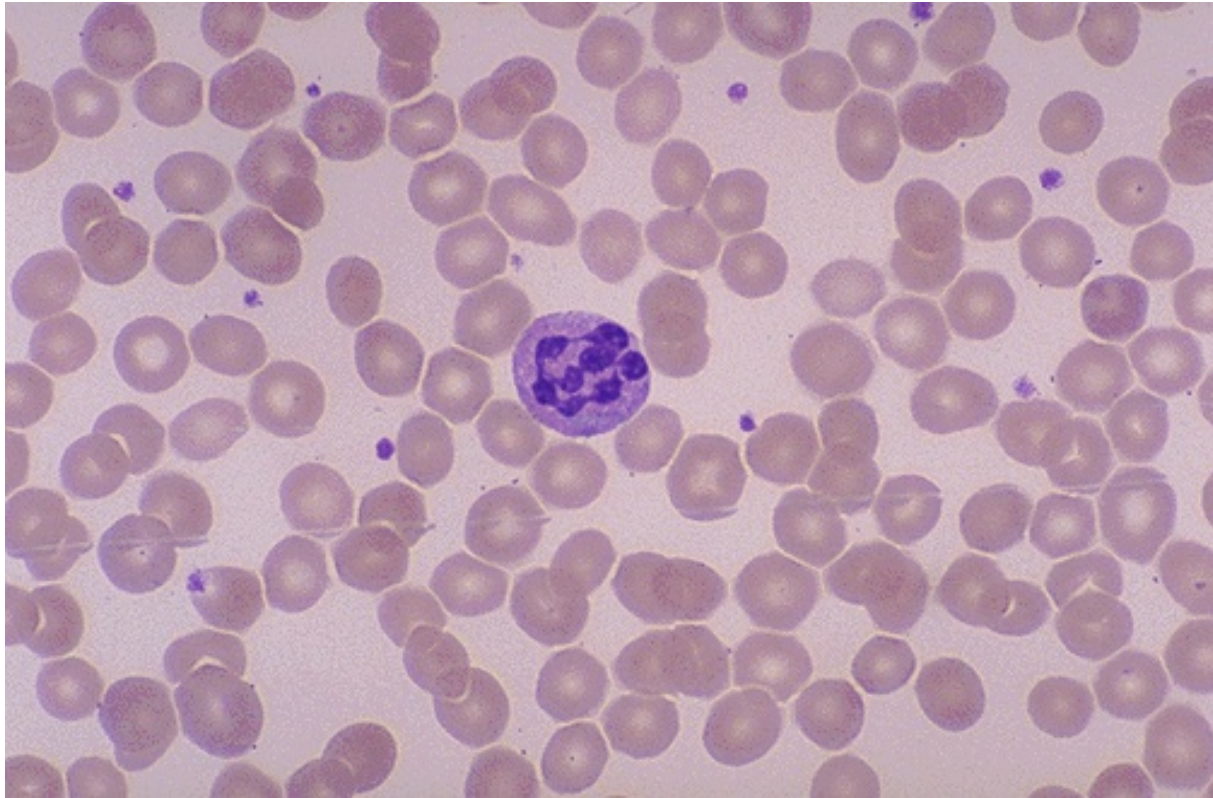
# Anemia megaloblastica

Da **deficit di Vit. B12** (cianocobalamina)

Cause:

- Insufficiente apporto alimentare
- Malassorbimento ( es.: gastrectomia )
- Malattie dell'ileo terminale
- Parassitosi

# Anemia megaloblastica



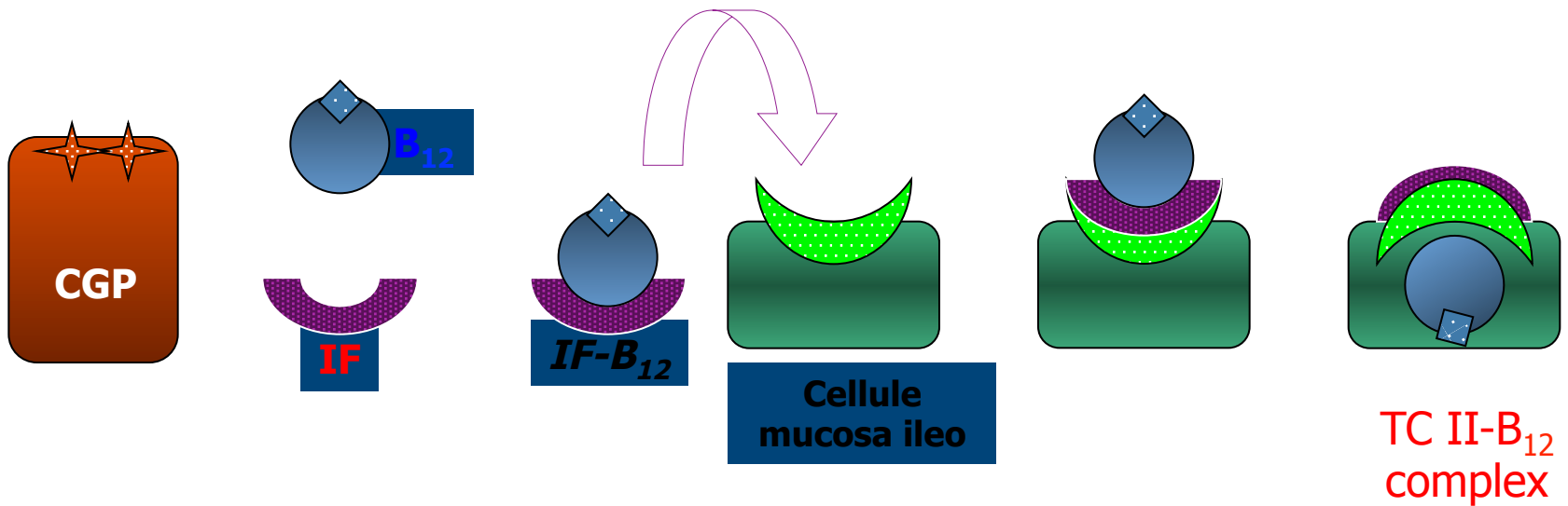
Neutrofilo ipersegmentato con 6-8 lobuli (anziché 4).  
Presenza emazie di grandi dimensioni

# Vitamina B12

- Si trova nelle carni e nei formaggi
- Interviene, insieme all'acido folico, nelle reazioni enzimatiche necessarie per la sintesi degli acidi nucleici
- **Fabbisogno:** 2,5 mcg/die
- L'assorbimento della Vit.B12 avviene nell'ileo terminale, dove il complesso FI (fattore intrinseco, prodotto dalle cellule parietali dello stomaco) + Vit.B12 è internalizzato e la vitamina viene assorbita



# Complesso Fattore Intrinseco-Vit. B<sub>12</sub> (*IF-B<sub>12</sub>*) lume intestinale (ileo terminale)



# Anemia perniciosa

(M. di Addison-Biermer)

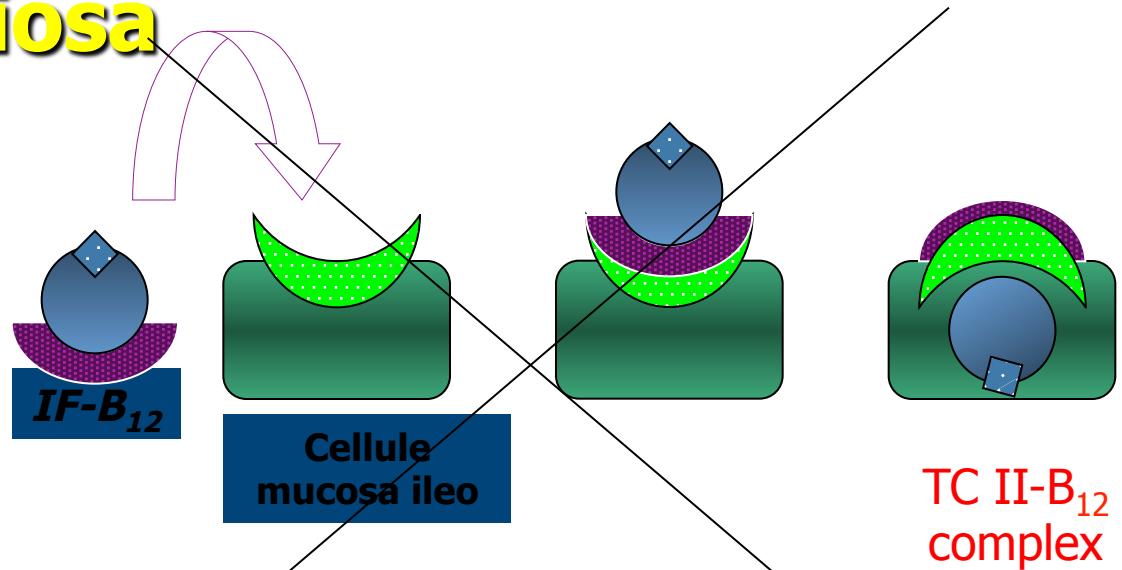
Dovuta alla **carezza del fattore intrinseco**

Sintomatologia:

- astenia
- senso di peso epigastrico post-prandiale
- diarrea saltuaria
- glossite di Hunter
- disturbi neurologici (dovuti a demielinizzazione con degenerazione assonica)
- disturbi psichici (apatia, diminuzione della memoria, depressione, demenza e psicosi)

# Complesso Fattore Intrinseco-Vit. B<sub>12</sub> (*IF-B<sub>12</sub>*) lume intestinale (ileo terminale)

## Anemia perniziosa



# Anemia da **carenza di folati**

I folati intervengono quali **coenzimi** nelle reazioni enzimatiche necessarie per la **sintesi degli acidi nucleici**.

## **Condizioni associate :**

- alcoolismo cronico
- morbo celiaco
- steatorrea idiopatica
- insufficienza renale in dialisi
- anemie emolitiche croniche
- aumentato fabbisogno (gravidanza, allattamento, accrescimento, neoplasie)
- assunzione di farmaci (barbiturici, metotrexate, azatioprina, idrossiurea)

Escludere un contemporaneo deficit di Vit B12, poichè in questo caso la somministrazione di folati può peggiorare il quadro

**Anemia ipercromica macrocitica**  
(MCV > 100 fl, MCH > 33 pg)



Aumentata

Conta reticolocitaria



Emolisi o  
perdita ematica

Ridotta



Vit. B12 e folati



Bassi

Normali



**Anemia megaloblastica**

**Anemia macrocitica**

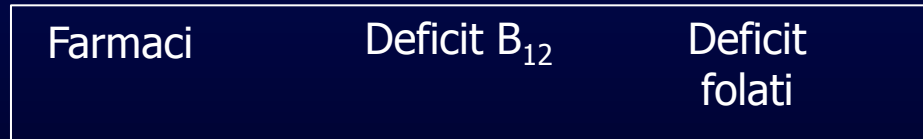


Farmaci

Deficit B<sub>12</sub>

Deficit  
folati

Valutazione del midollo



# Principali cause di macrocitosi

**Alcool**

**Malattie epatiche**

**Mixedema**

**Farmaci citotossici**

**Anemia aplastica**

**Gravidanza**

**Sindromi mielodisplastiche**

# Anemia da **insufficienza midollare**

## **Anemia aplastica o arigenerativa**

- **Pancitopenia** (depressione della serie rossa e/o bianca e/o piastrinica)
- Possibili fattori eziologici:
  - sostanze chimiche o a medicinali (benzoli, arsenobenzoli, anticonvulsivanti, chinino, piramidone, coloranti per capelli, chemioterapici ed antiblastici)
  - radiazioni ionizzanti

## **Aplasia pura della serie rossa (PRCA)**

- **Soppressione immuno-mediata dell' eritrone** (anticorpi rivolti contro i precursori dei globuli rossi)

# Sindromi talassemiche

Si tratta di disordini ereditari che originano da mutazioni dei geni globinici che riducono o aboliscono totalmente la produzione delle catene per l'emoglobina.

- $\alpha$ -talassemia
- $\beta$ -talassemia
- $\delta \beta$ -talassemia
- Persistenza ereditaria di emoglobina fetale

Inadeguata produzione di emoglobina



**Anemia ipocromica-microcitica**

Sintesi bilanciata di catene globiniche, precipitazione di tetrameri instabili



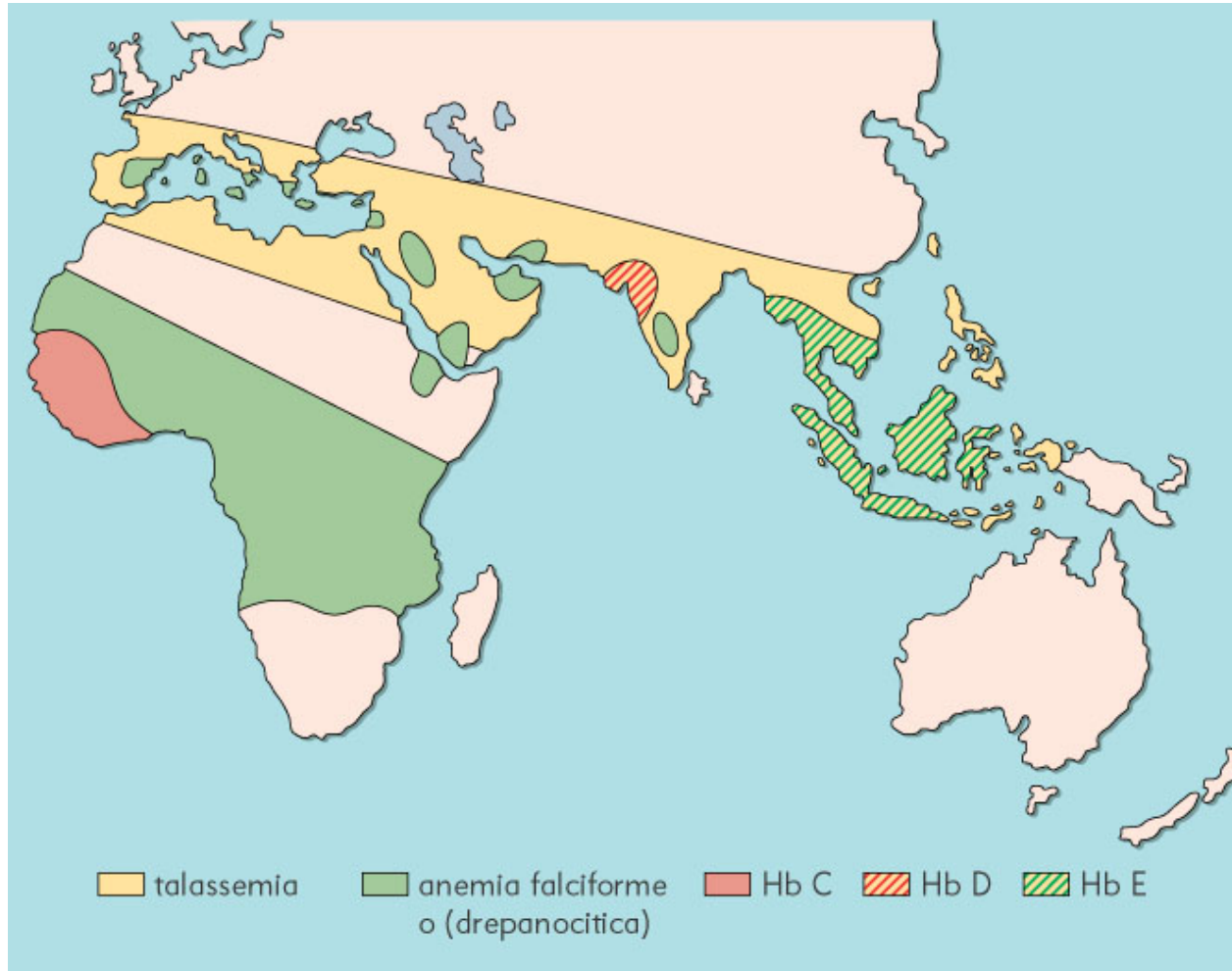
**Eritropoiesi inefficace ed emolisi**



# EMOGLOBINOPATIE

- Difetti genetici della sintesi emoglobinica con produzione di catene peptidiche anomale nella sequenza aminoacidica (sostituzione, perdita o aggiunta di aminoacidi)
- Differenti genotipi e fenotipi:
  - HbS (anemia falciforme)
  - HbC
  - HbH
  - Hb con ridotta o aumentata affinità per O<sub>2</sub>

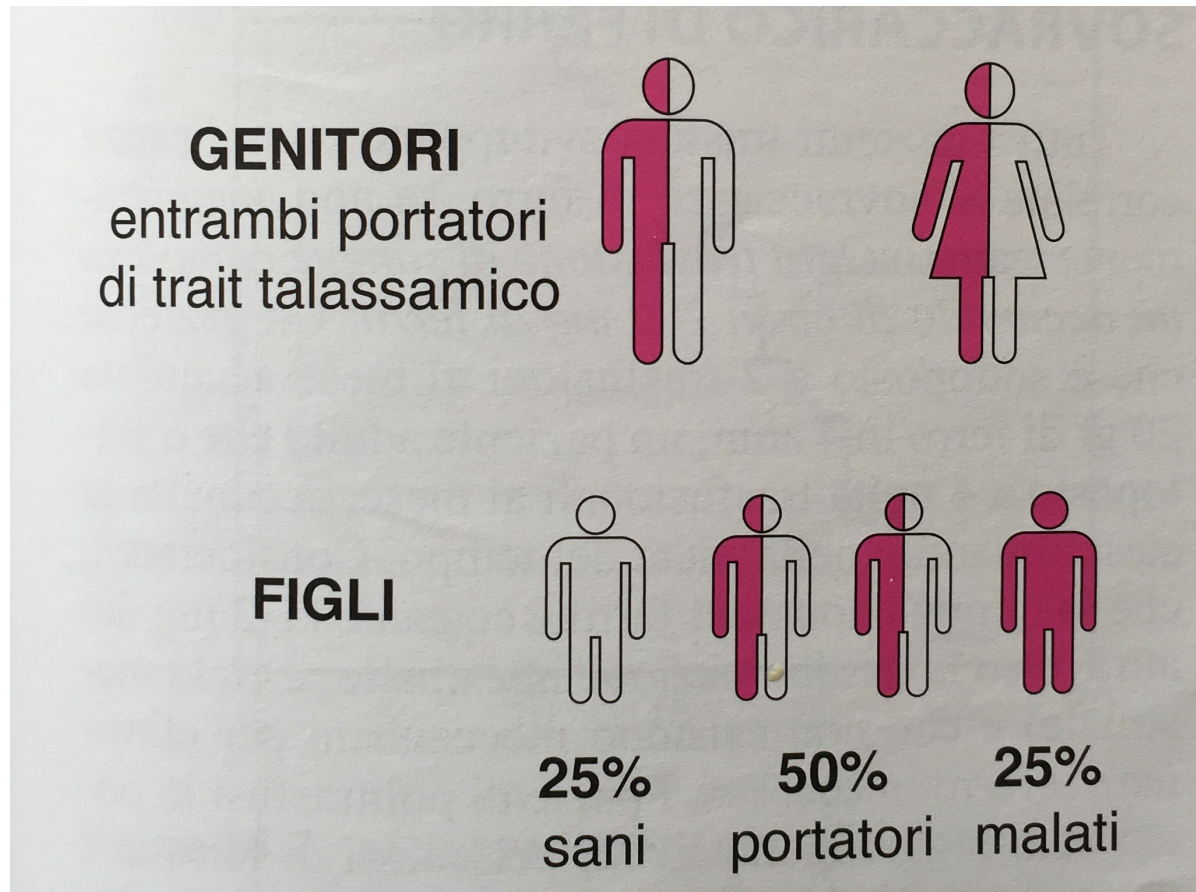
## DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLE TALASSEMIE E DELLE EMOGLOBINOPATIE



# TIPI DI EMOGLOBINA NELL'ADULTO NORMALE

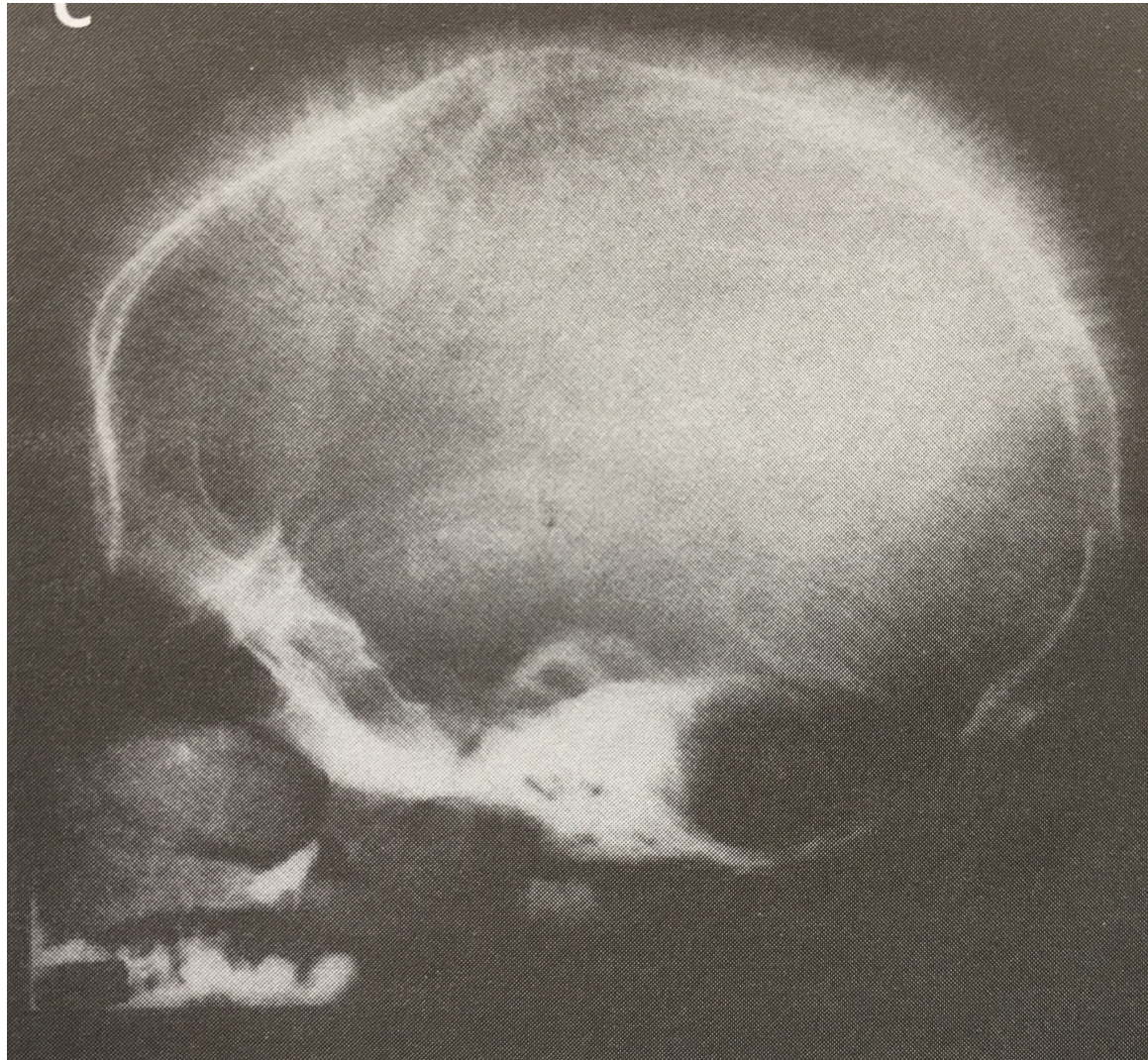
<b>EMOGLOBINA (%)</b>	<b>COMPOSIZIONE</b>
HbA (96-97)	$\alpha_2\beta_2$
HbA <sub>2</sub> (2-3)	$\alpha_2\delta_2$
HbF(0-1)	$\alpha_2\gamma_2$

# Ereditarietà della $\beta$ talassemia





# Talassemia: alterazioni scheletriche

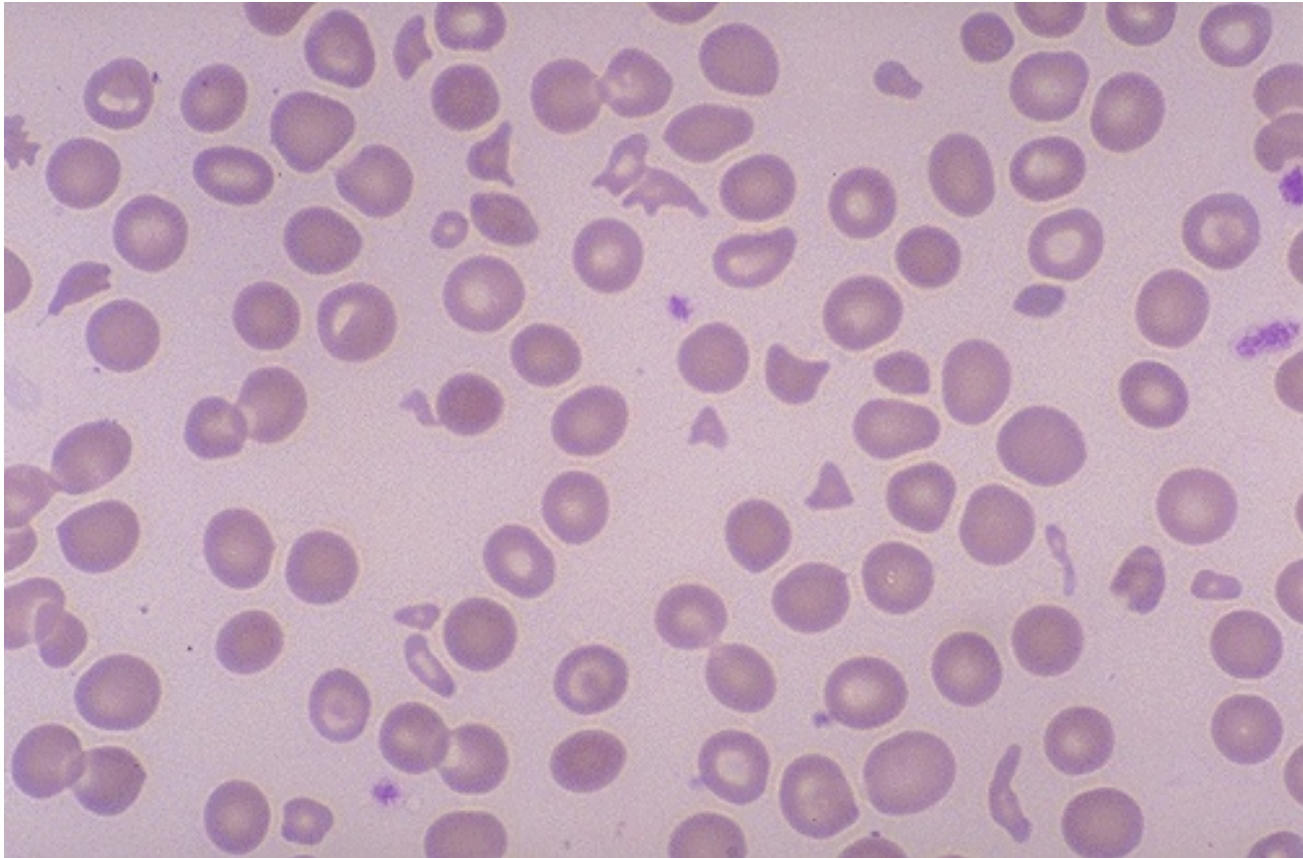


## II) ANEMIE DA AUMENTATA DISTRUZIONE

- **Anemie emolitiche:** accelerata distruzione di globuli rossi maturi per
  - cause intrinseche ai globuli rossi (anormale costituzione dei globuli)
  - cause estrinseche (anticorpi: anemie emolitiche autoimmuni da anticorpi caldi, freddi, bifasici)



# Anemia emolitica



Cellule ad elmetto e schistociti tipici dell' emolisi

### III) ANEMIE DOVUTE A PERDITA EMORRAGICA

Segni di emorragia:

- **Emottisi** ( emorragia dal faringe, trachea, bronchi, polmone )
- **Ematemesi** (gastrite emorragica, ulcera gastrica, cancro dello stomaco, duodenite, ulcera duodenale, esofagiti )
- **Melena** (sangue nelle feci digerito di colore nero= emorragia tratto alto)
- **Rettorragia** (sangue rosso vivo=emorragia tratto terminale: emorroidi, polipi, cancro, M. di Crohn, M. infiammatorie intestinali, enterocoliti)

Se l' emorragia non è evidente si può ricorrere a test specifici come la **ricerca del sangue occulto nelle feci.**



### III) ANEMIE DOVUTE A PERDITA EMORRAGICA

- **Coagulopatie congenite** (Emofilia A -deficit del fattore VIII- Emofilia B o Malattia di Christmas - deficit del fattore IX della coagulazione)
- **Coagulopatie acquisite** (sepsi batteriche, gravidanza)
- **Deficit di Vit K** (coinvolta nella maturazione dei Fattori II, VII, IX, X della coagulazione)
- **Piastrinopenie/piastrinopatie**

# Sindromi mielodisplastiche

**Malattie clonali delle cellule staminali emopoietiche**  
caratterizzate da:

- **ematopoiesi inefficace**
- **dismorfismi delle varie filiere maturative**
- **citopenie** nel sangue periferico
- variabile tendenza alla **evoluzione in leucemia** acuta mieloide

# Sindromi mielodisplastiche

## Epidemiologia:

- incidenza in apparente aumento
- in genere malattia dell' età adulta
- notevole incidenza oltre i 70 anni

## Patogenesi:

- forme primitive
- forme secondarie ad esposizione ad agenti leucemogeni (ambientali, professionali, terapeutici)

# SMD: Diagnostica essenziale

- Valutazione dei parametri ematologici e dello striscio di sangue venoso periferico (neutrofili ipogranulati)
- Valutazione midollare (aspirato e biopsia ossea): si esaminano 200 cellule e 20 megacariociti, per definire:
  - presenza di alterazioni displastiche (>10% delle cellule)
  - cellularità (ossia la quota di componente cellulare nel midollo)
  - struttura
  - aspetti displastici dei megacariociti
  - fibrosi
- Analisi citogenetica (rilevanza diagnostica e prognostica)

# Alterazioni cromosomiche nelle SMD

- Alterazioni cromosomiche nel 46% dei pazienti
- Nessuna anomalia specifica per SMD
- Perdita di materiale cromosomico
- Riarrangiamento cromosomico tipico della LMA:  
t(8;21), t(15;17)
- Cariotipi anomali con multiple anomalie associati alle forme più aggressive (AREB 1-2)

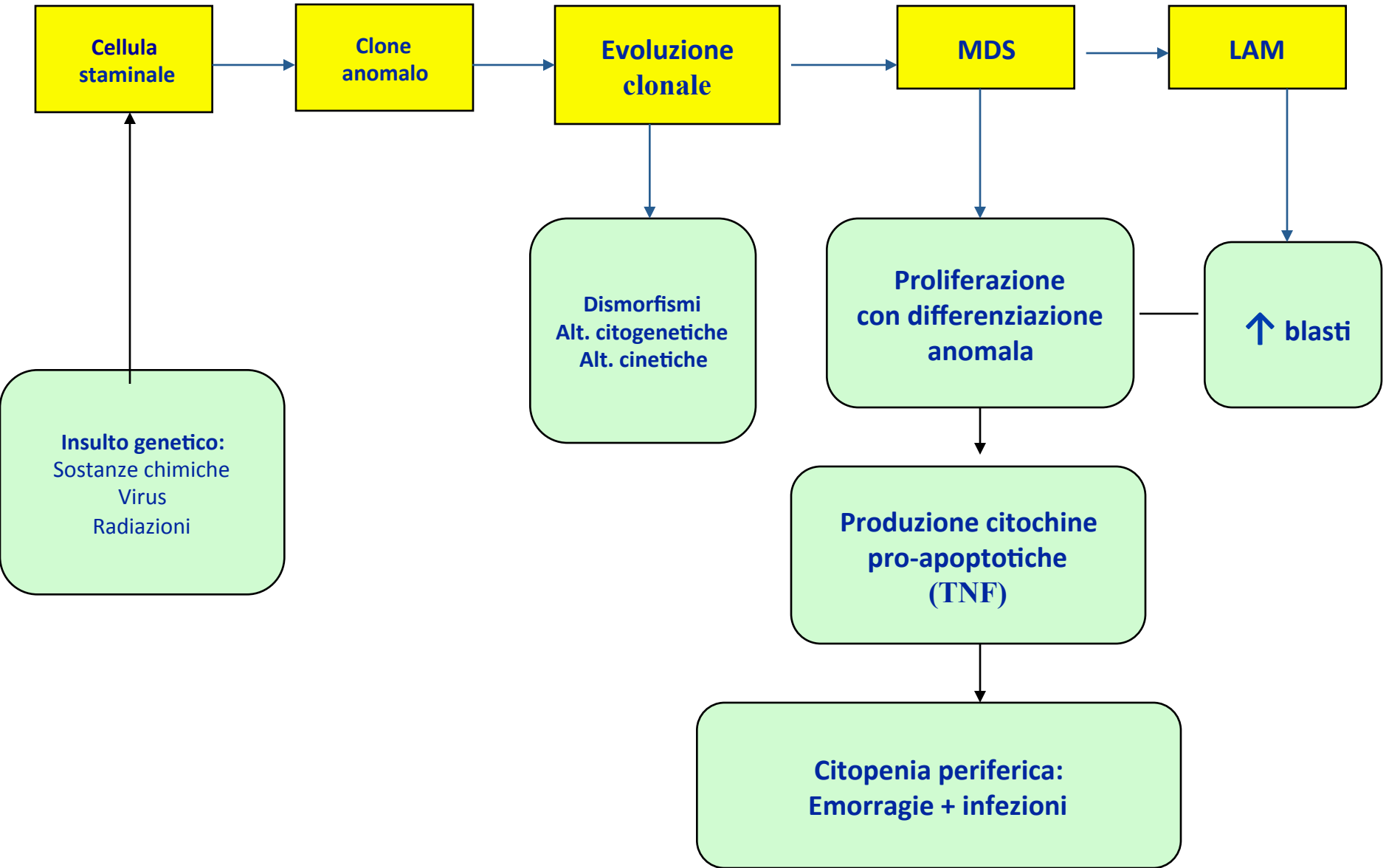
La diagnosi di una forma iniziale di mielodisplasia può essere molto dubbia

Caratteristiche:

- citopenia isolata
- macrocitosi delle emazie
- riscontro di **ALIP** (abnormal localization of immature precursor ): aggregati di precursori immaturi in sede anomala centrolacunare, di isolotti eritroidi e di anomalie della maturazione delle linee eritroidi e megacariocitaria

In tali casi deve essere ripetuta periodicamente la valutazione diagnostica.

# Storia naturale e fisiopatologia delle MDS



# Criteri diagnostici classificazione FAB

Classificazione proposta nel 1976 ed ampliata nel 1982 (Bennett), **basata esclusivamente su elementi morfologici e citochimici**

Schema classificativo chiaro, semplice, riproducibile in grado di distinguere:

- **Forme a basso rischio** (relativa stabilità nel tempo)
- **Forme ad alto rischio** (rapida progressione verso l'insufficienza midollare o la LAM)

	<b>AR</b>	<b>ASIA</b>	<b>AREB</b>	<b>AREB-t</b>	<b>LMMC</b>	
<b>Blasti (%)</b>						
-SP	<1	<1	<5	<5	<5	
-midollo		<5	<5	5-20	20-30	5-20
<b>Monociti sangue periferico</b>		N	N	N	N	> 1 x 10 <sup>9</sup> /l
<b>Evoluzione leucemica</b>		15%	15%	30%	100%	40%



## Criteri classificativi WHO

Malattia	Sangue periferico	Midollo
Anemia Refrattaria ( <b>AR</b> )	Anemia Rari blasti o no blasti	Solo displasia eritroide <b>Blasti &lt; 5%</b> <b>Sideroblasti &lt; 15%</b>
Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello ( <b>ARSA</b> )	Anemia Rari blasti o no blasti	Solo displasia eritroide <b>Blasti &lt; 5%</b> <b>Sideroblasti &gt; 15%</b>
Citopenia refrattaria con displasia multilineare ( <b>CRDM</b> )	Citopenia Rari blasti o no blasti Non corpi di Auer Monociti < $1 \times 10^9$	<b>Displasia in <math>\geq 10\%</math> cellule in 2 o più linee mieloidi</b> Blasti < 5% Non corpi di Auer <b>Sideroblasti &lt; 15%</b>
Citopenia refrattaria con displasia multilineare e sideroblasti ad anello ( <b>CRDM-SA</b> )	Citopenia Rari blasti o no blasti Non corpi di Auer Monociti < $1 \times 10^9$	<b>Displasia in <math>\geq 10\%</math> di cellule in 2 o più linee mieloidi</b> Blasti < 5% Non corpi di Auer <b>Sideroblasti <math>\geq 15\%</math></b>

## Criteri classificativi WHO

Malattia	Sangue periferico	Midollo
Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti ( <b>AREB-1</b> )	Citopenia <b>&lt; 5 % blasti</b> Non corpi di Auer $< 1 \times 10^9$ monociti	Displasia uni o multilineare <b>Blasti 5-9%</b> Non corpi di Auer
Anemia Refrattaria con Eccesso di Blasti ( <b>AREB-2</b> )	Citopenia <b>Blasti 5-19%</b> Corpi di Auer $\pm$ $< 1 \times 10^9$ monociti	Displasia uni o multilineare <b>Blasti 10-19%</b> Corpi di Auer $\pm$
Sindrome mielodisplastica non classific. ( <b>MDS-U</b> )	Citopenia Non o rari blasti Non corpi di Auer	Displasia unilineare nei granulociti o megacariociti <b>Blasti &lt;5%</b> Non corpi di Auer
Sindrome mielodisplastica associata a Sindrome del (5q) isolata	Anemia <b>&lt; 5% blasti</b> Piastrine normali o aumentate	Megacariociti con nuclei ipolobati <b>Blasti &lt; 5%</b> Non corpi di Auer

# International Prognostic Score System (IPSS)

Score (2- >2.5) basato su:

- % Blasti
- Citogenetica
- Citopenie

## Sopravvivenza:

Basso rischio (score 0):	6-10 anni
Intermedio 1 (score 0.5-1) e 2 (score 1.5-2): mesi- 1 anno	6
Alto (score > 2.5): mesi	pochi

# SMD: terapia

- Terapia di supporto
- Fattori di crescita ematopoietici (*EPO, EPO+G-CSF*)
- Agenti differenzianti (*ARA-C a basse dosi, Amifostina, 5-Azacytidina*)
- *Terapia immunosoppressiva (Siero anti-linfocitario, Ciclosporina)*
- Farmaci anti-angiogenici (*Talidomide*)
- Chemioterapia intensiva
- Trapianto di CSE

# Approccio terapeutico

## Trapianto allogenico di progenitori emopoietici



### a) Con condizionamento mieloablativo

- Pz a rischio intermedio I e II e alto rischio IPSS
- Età inferiore a 55 anni
- **Donatore HLA compatibile**
- In assenza di gravi patologie associate

### b) Con condizionamento non-mieloablativo

- Fino a 65 anni di età

## Terapie per pazienti non candidati al trapianto



### a) Chemioterapia ad alte dosi e autotrapianto

- Pz a rischio intermedio I e II e alto rischio IPSS
- Età inferiore a 55 anni
- **In assenza di donatore HLA compatibile**
- In assenza di gravi patologie associate

### b) Farmaci ipometilanti

### c) Terapia immunosoppressiva

### d) Androgeni

## Riservata a:

- Pazienti anziani indipendentemente dal gruppo di rischio di appartenenza
- Pazienti con SMD a basso rischio o Int-1
- Pazienti con rischio più elevato ma con un PS mediocre



## Terapia di supporto



### Trasfusioni di globuli rossi concentrati e piastrine

### b) Terapia chelante del ferro

### c) Eritropoietina ricombinante umana