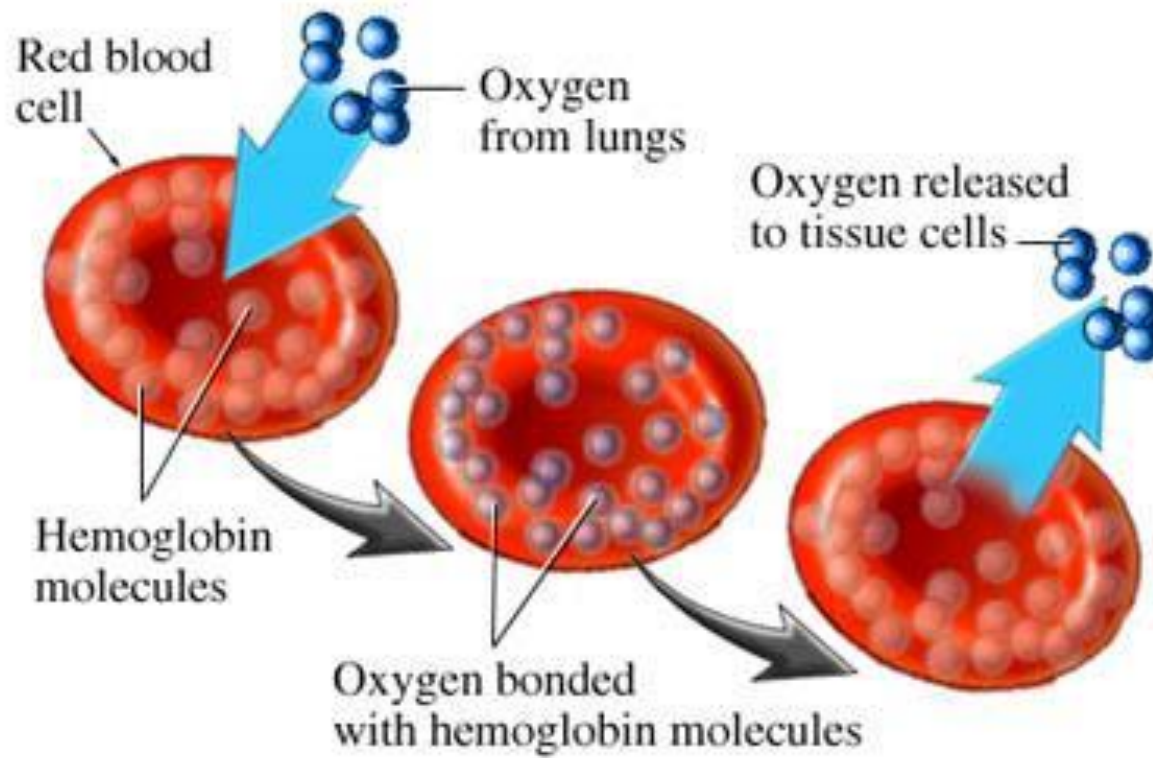


Anemie

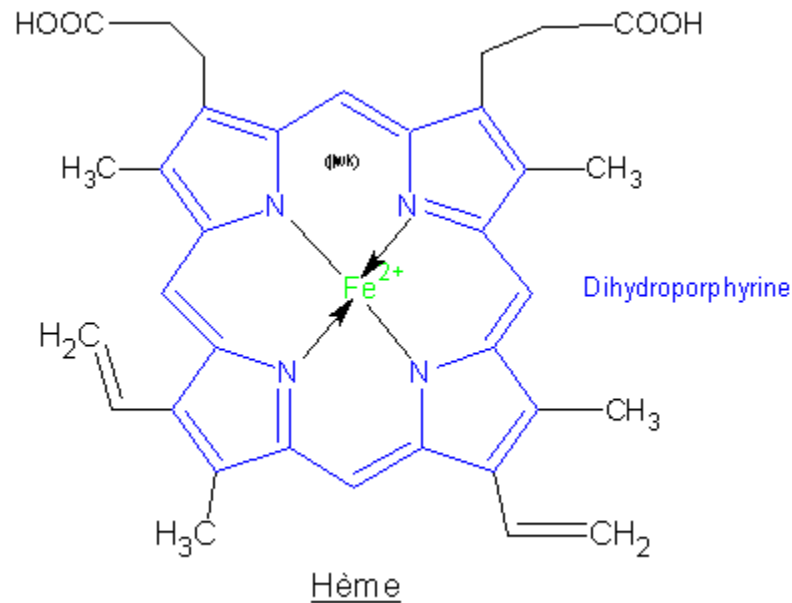
Il termine si riferisce ad un deficit degli eritrociti ed implica una riduzione della capacità di trasporto di ossigeno.



Anemie

Sulla base delle raccomandazioni dell'OMS del 1967, la concentrazione di Hb è il parametro più utilizzato per diagnosticarla.

L'**emoglobina (Hb)** è una proteina coniugata costituita da quattro gruppi *eme* (contenenti il ferro) legati alla globina, una proteina formata da due coppie di catene polipetidiche che possono essere di cinque tipi: alfa, beta, gamma, delta ed epsilon.



Struttura dell'emoglobina

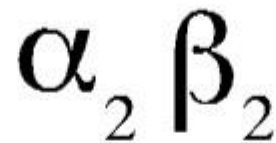
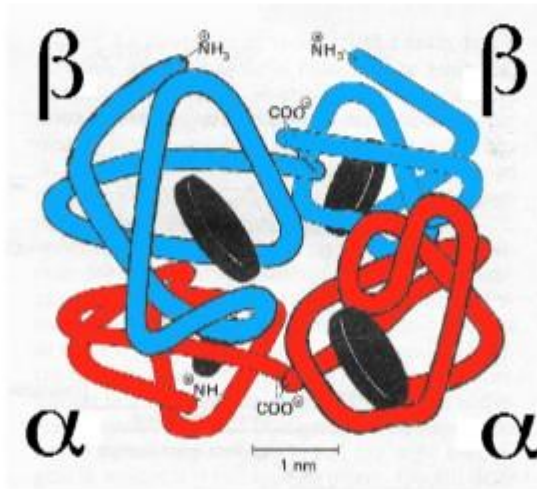
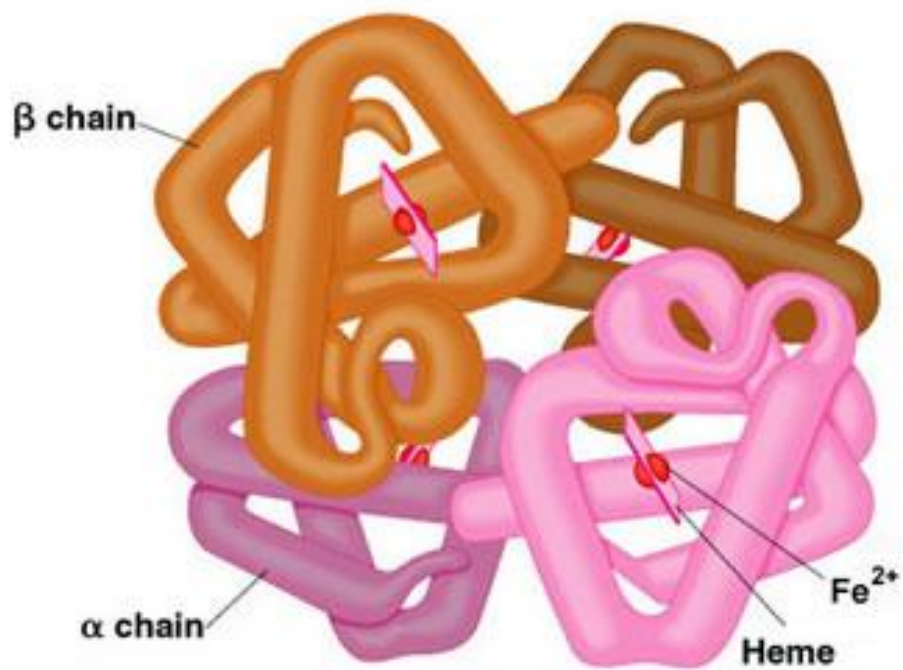
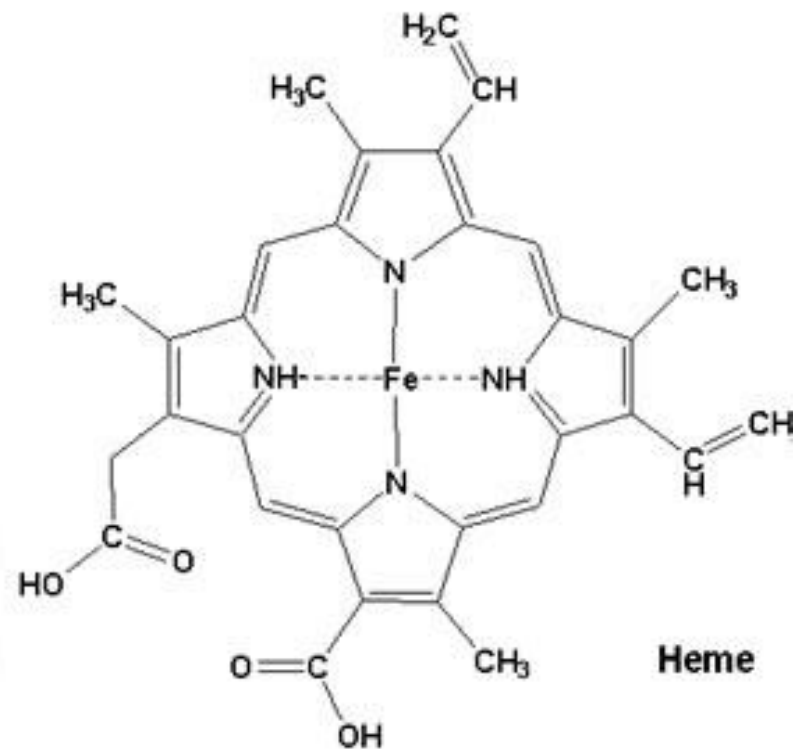


Fig.1. Struttura dell'emoglobina presente nell'uomo adulto.



Struttura molecolare emoglobina



Gruppo EME

Anemie

TABELLA 10-1 Definizione di anemia secondo WHO

Gruppo	Emoglobina (g/dL)
Neonati e bambini, 6 mesi-6 anni	<11.0
Donne in gravidanza	<11.0
Bambini, 6-14 anni	<12.0
Donne adulte	<12.0
Maschi adulti	<13.0

Anamnesi: In medicina, la raccolta particolareggiata delle notizie che riguardano il paziente

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

Anemie

Si può presentare con pallore, fatica, dispnea o evidente ridotta ossigenazione dei tessuti

(dolore al petto a causa dell'insufficiente ossigenazione cardiaca e stato mentale alterato a causa dell'insufficiente ossigenazione cerebrale).

Anemie

Stimola parecchi meccanismi compensatori.

Il sistema cardiopolmonare viene compensato tentando di sfruttare al massimo il sangue presente, scambiando più gas (tachipnea) e facendo circolare più velocemente il sangue (tachicardia).

Anemie

Il midollo risponde con aumentata eritropoiesi, stimolata dall'aumento della produzione renale di eritropoietina (EPO) in risposta all'ipossia.

Anemie

Il midollo risponde con aumentata eritropoiesi, stimolata dall'aumento della produzione renale di eritropoietina (EPO) in risposta all'ipossia.

Durante la fase di riproduzione degli eritrociti, il midollo inizia a rilasciare in circolo eritrociti immaturi.

Anemie

Il midollo risponde con aumentata eritropoiesi, stimolata dall'aumento della produzione renale di eritropoietina (EPO) in risposta all'ipossia.

Durante la fase di riproduzione degli eritrociti, il midollo inizia a rilasciare in circolo eritrociti immaturi.

Molti di questi contengono ancora una rete di ribosomi e reticolo endoplasmico, necessario a produrre Hb, che si identificano morfologicamente come **reticolociti**.

Anemie

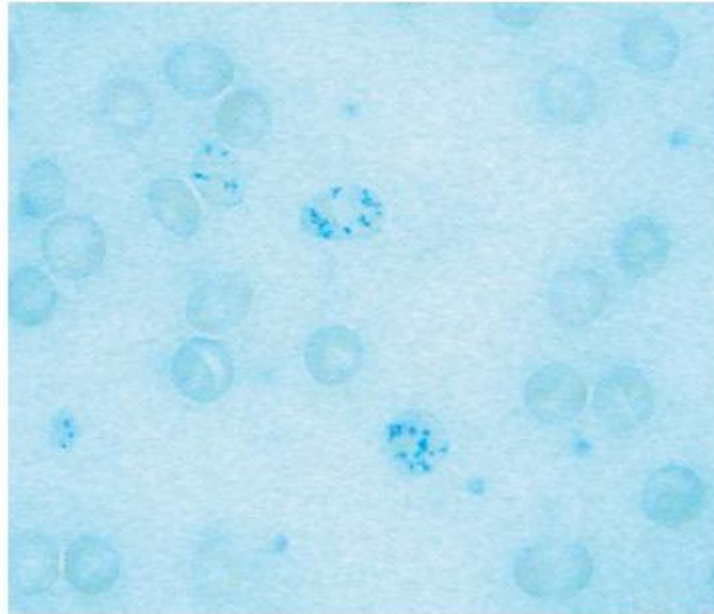


FIGURA 10-17 Quattro reticolociti rivelati con colorazione sopravviale.

I reticolociti si evidenziano con la colorazione di Wright dello striscio periferico di sangue (o May Grunwald-Giemsa).

Appaiono come grandi cellule rosse, policromatofile.

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 anatomo-funzionale:

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

Su base morfologica:

- normocitiche (MCV normale)
- macrocitiche (MCV > 95 μ^3)
- microcitiche (MCV < 85 μ^3)

Anemie

TABELLA 10-2 Classificazione fisiopatologica dell'anemia

Difetto di produzione	Difetto di sopravvivenza
-----------------------	--------------------------

Anemie

TABELLA 10-2 Classificazione fisiopatologica dell'anemia

Difetto di produzione	Difetto di sopravvivenza
Difetto di proliferazione	Emolisi
Anemia da malattia cronica	Emoglobinopatie
Patologia renale (stati di bassi livelli di eritropoietina)	Anemie emolitiche immuni
Anemia di Fanconi	Cause infettive dell'emolisi
Sindrome Blackfan-Diamond	Anomalie della membrana
Parvovirus	Anomalie metaboliche
Farmaci o tossine	Emolisi meccanica
	Farmaci o tossine
	Malattia di Wilson
Difetti di maturazione	Emorragia
Carenza di B ₁₂ ; carenza di folati	Ipersplenismo
Carenza di ferro	
Anemia sideroblastica	
Avvelenamento da piombo	

Anemie

TABELLA 10-2 Classificazione fisiopatologica dell'anemia

Difetto di produzione	Difetto di sopravvivenza
Difetto di proliferazione	Emolisi
Anemia da malattia cronica	Emoglobinopatie
Patologia renale (stati di bassi livelli di eritropoietina)	Anemie emolitiche immuni
Anemia di Fanconi	Cause infettive dell'emolisi
Sindrome Blackfan-Diamond	Anomalie della membrana
Parvovirus	Anomalie metaboliche
Farmaci o tossine	Emolisi meccanica
	Farmaci o tossine
	Malattia di Wilson
Difetti di maturazione	Emorragia
Carenza di B ₁₂ ; carenza di folati	Ipersplenismo
Carenza di ferro	
Anemia sideroblastica	
Avvelenamento da piombo	

Anemie

TABELLA 10-3 Classificazione dell'anemia secondo il volume corpuscolare medio (MCV) e l'ampiezza di distribuzione dei globuli rossi del sangue (RDW)

	RDW normale	RDW alto
MCV basso	Anemia da malattia cronica Talassemia Emoglobina E	Anemia da carenza di ferro Anemia falciforme
MCV normale	Perdita di sangue acuta Anemia da malattia cronica Stati di EPO bassi (insufficienza renale)	Carenze iniziali nutrizionali (ferro, vitamina B ₁₂ , folati) Anemia falciforme
MCV alto	Anemia aplastica Patologie epatiche Abuso di alcol	Carenza di folati e vitamina B ₁₂ Mielodisplasia Reticolocitosi (per esempio, emolisi)

Epo, eritropoietina.

Anemie

TABELLA 10-3 Classificazione dell'anemia secondo il volume corpuscolare medio (MCV) e l'ampiezza di distribuzione dei globuli rossi del sangue (RDW)

	RDW normale	RDW alto
MCV basso	Anemia da malattia cronica Talassemia Emoglobina E	Anemia da carenza di ferro Anemia falciforme
MCV normale	Perdita di sangue acuta Anemia da malattia cronica Stati di EPO bassi (insufficienza renale)	Carenze iniziali nutrizionali (ferro, vitamina B ₁₂ , folati) Anemia falciforme
MCV alto	Anemia aplastica Patologie epatiche Abuso di alcol	Carenza di folati e vitamina B ₁₂ Mielodisplasia Reticolocitosi (per esempio, emolisi)

Epo, eritropoietina.

Anemie

Da carenza di ferro

All'interno del citoplasma dell'eritroblasto midollare, l'attività predominante è la produzione di molecole di emoglobina in cui il ferro deve essere incorporato

Anemie

Il ferro proveniente dalla dieta è assorbito principalmente nel duodeno

E' trasportato dalla **trasferrina** nel midollo, dove è interiorizzato negli eritroblasti ed incorporato nella protoporfirina per produrre eme

Il ferro che non viene utilizzato in questo modo viene immagazzinato legato alla **ferritina**

Anemie

In seguito ad una inadeguata assunzione di ferro o ad una eccessiva perdita, il deposito ferritina-ferro si riduce progressivamente

Vengono prodotti globuli rossi che contengono inadeguate concentrazioni di Hb, formando globuli rossi ipocromici piccoli che sono poco adatti al trasporto di ossigeno

Successivamente vengono prodotti meno globuli rossi maturi, abbassando l'Ht

Anemie

La carenza di ferro è la causa più comune di anemia

Cause:

Meccanismi	Esempi
Dieta carente	Vegetariani stretti
Malassorbimento	Sprue celiaca Piccola resezione dell'intestino Acloridria Infezione da verme ad uncino
Perdita di sangue cronica	Ciclo mestruale Tumore colonrettale Emosiderosi polmonare idiopatica

ANEMIA DA CARENZA MARZIALE



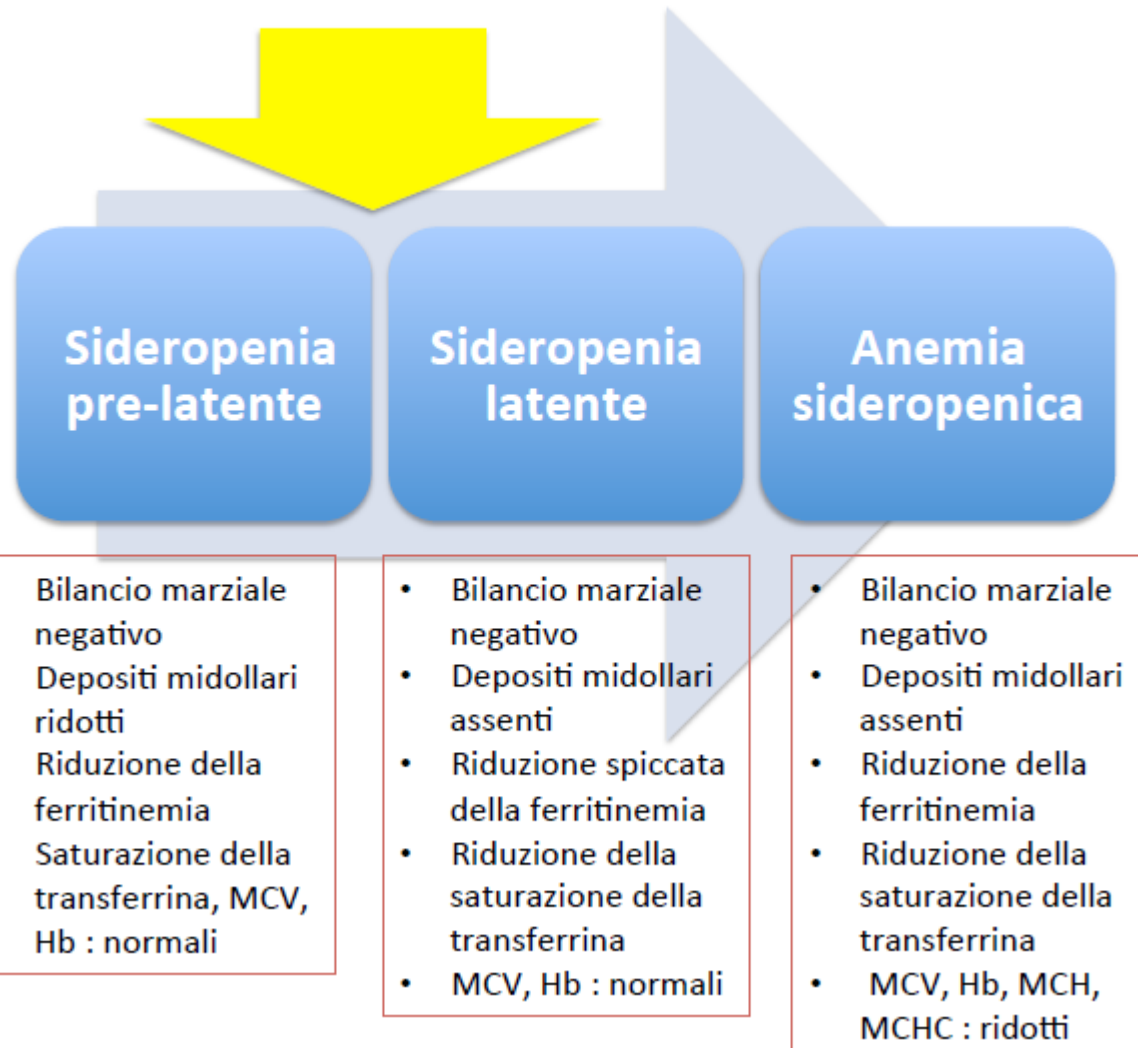
- RIDUZIONE Hb
- MICROCITOSI
- IPOCROMIA
- IPOFERRITINEMIA
- RIDUZIONE SATURAZIONE TRANSFERRINA
- AUMENTO RECETTORE SOLUBILE TRANSFERRINA

Anemie

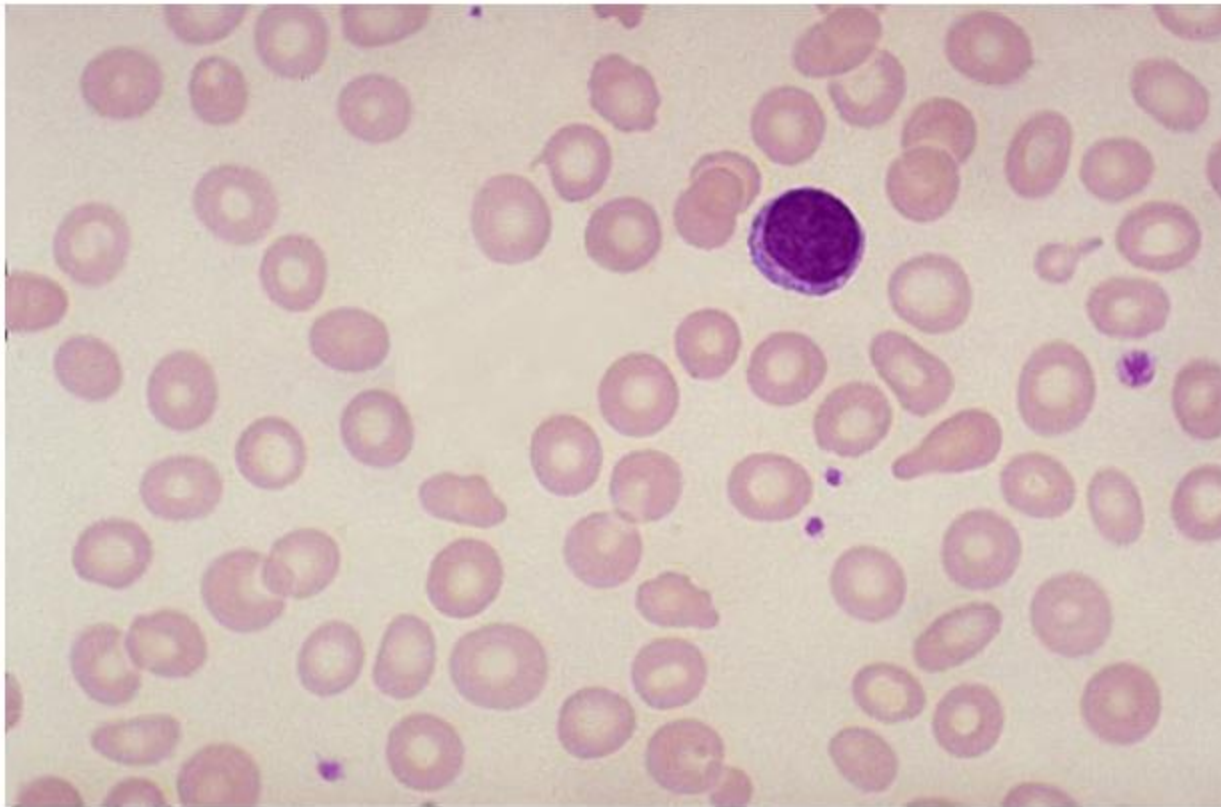
Stadi delle carenze di ferro

Riduzione delle scorte di ferro	↓ Ferritina sierica e colorazione del ferro nel midollo	Nessuna evidenza clinica
Eritropoiesi danneggiata	↓ Ferritina sierica e colorazione del ferro nel midollo, sideremia sierica ↑ TIBC e RDW	Nessuna evidenza clinica
Anemia	↓ Ferritina sierica e colorazione del ferro nel midollo ↑ TIBC e RDW Anemia microcitica ipocromica	Fatica, pallore

INSORGENZA DI CARENZA MARZIALE



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

Anemie

Diagnosi

Bassa conta di GR

Basso MCV

Bassa concentrazione corpuscolare media (MCHC)

Alta ampiezza di distribuzione dei globuli rossi (RDW)

Conta piastrinica spesso elevata

Ipocromia microcitosi

Diminuzione ferritina sierica

Anemia megaloblastica

Da deficit di Vit. B12 (cianocobalamina)

Cause:

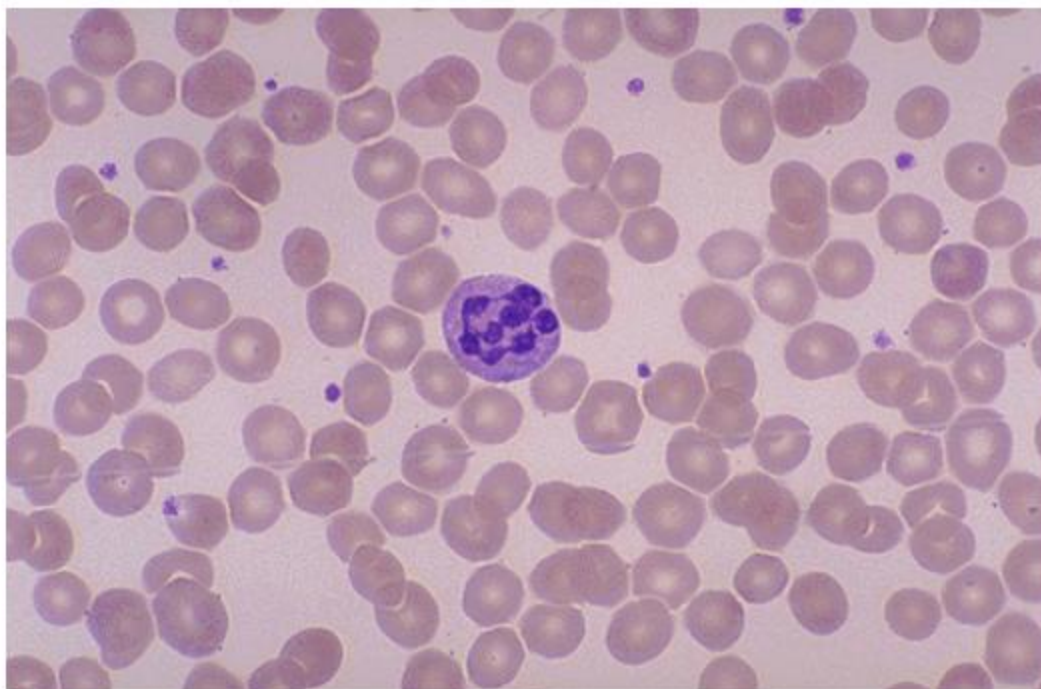
- Insufficiente apporto alimentare
- Malassorbimento (es.: gastrectomia)
- Malattie dell'ileo terminale
- Parassitosi

TABELLA 10-3 Classificazione dell'anemia secondo il volume corpuscolare medio (MCV) e l'ampiezza di distribuzione dei globuli rossi del sangue (RDW)

	RDW normale	RDW alto
MCV basso	Anemia da malattia cronica Talassemia Emoglobina E	Anemia da carenza di ferro Anemia falciforme
MCV normale	Perdita di sangue acuta Anemia da malattia cronica Stati di EPO bassi (insufficienza renale)	Carenze iniziali nutrizionali (ferro, vitamina B ₁₂ , folati) Anemia falciforme
MCV alto	Anemia aplastica Patologie epatiche Abuso di alcol	Carenza di folati e vitamina B ₁₂ Mielodisplasia Reticolocitosi (per esempio, emolisi)

Epo, eritropoietina.

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

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)

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

Principali cause di macrocitosi

Alcool

Malattie epatiche

Mixedema

Farmaci citotossici

Anemia aplastica

Gravidanza

Sindromi mielodisplastiche

TABELLA 10-3 Classificazione dell'anemia secondo il volume corpuscolare medio (MCV) e l'ampiezza di distribuzione dei globuli rossi del sangue (RDW)

	RDW normale	RDW alto
MCV basso	Anemia da malattia cronica Talassemia Emoglobina E	Anemia da carenza di ferro Anemia falciforme
MCV normale	Perdita di sangue acuta Anemia da malattia cronica Stati di EPO bassi (insufficienza renale)	Carenze iniziali nutrizionali (ferro, vitamina B ₁₂ , folati) Anemia falciforme
MCV alto	Anemia aplastica Patologie epatiche Abuso di alcol	Carenza di folati e vitamina B ₁₂ Mielodisplasia Reticolocitosi (per esempio, emolisi)

Epo, eritropoietina.

Talassemia

Una molecola di Hb di adulto, l'emoglobina A, è composta da due catene alfa e 2 catene beta.

Struttura dell'emoglobina

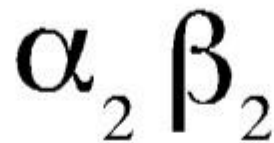
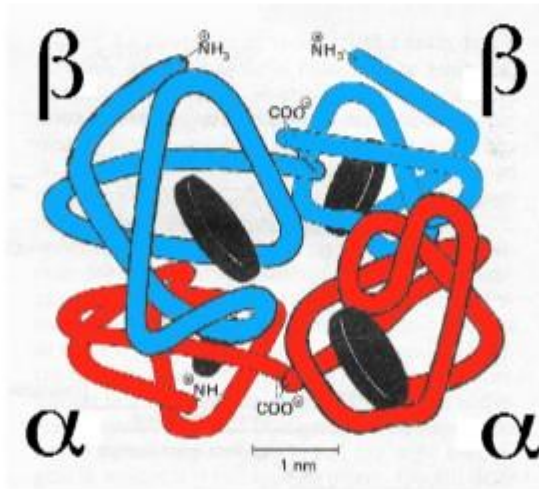


Fig.1. Struttura dell'emoglobina presente nell'uomo adulto.

Struttura dell'emoglobina

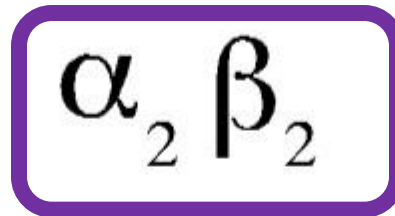
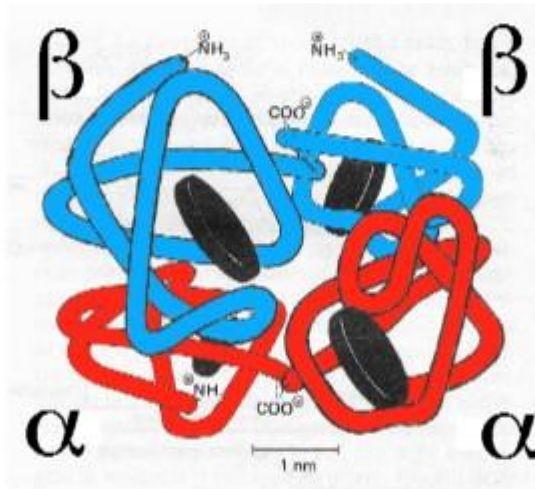
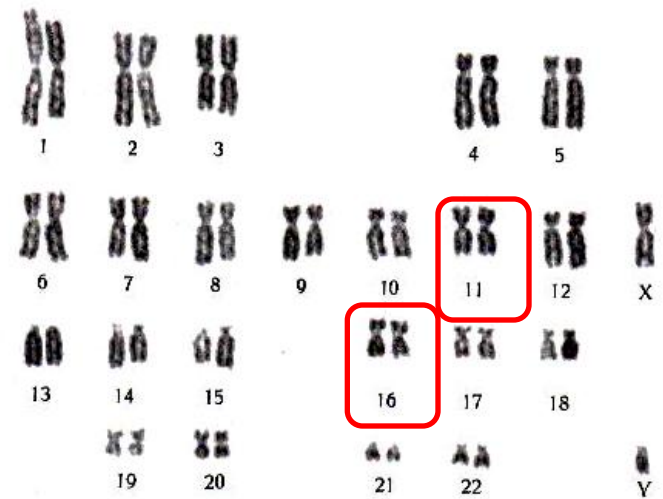


Fig.1. Struttura dell'emoglobina presente nell'uomo adulto.



Talassemia

Una molecola di Hb di adulto, l'emoglobina A, è composta da due catene alfa e 2 catene beta.

I geni della catena alfa si trovano sul cromosoma 16,

quelli della catena beta sul cromosoma 11.

Anemie

Ciascun cromosoma 16 contiene 2 geni per la catena alfa,
per un totale di 4 geni per cellula.

Anemie

Ciascun cromosoma 16 contiene 2 geni per la catena alfa, per un totale di 4 geni per cellula.

Così per rendere un individuo completamente privo della catene alfa è richiesta l'ereditarietà di 4 geni mutati.

Anemie

Ciascun cromosoma 16 contiene 2 geni per la catena alfa, per un totale di 4 geni per cellula.

Così per rendere un individuo completamente privo della catena alfa è richiesta l'ereditarietà di 4 geni mutati.

Ciascun cromosoma 11 contiene un solo gene per la catena beta.

Con una diminuita produzione di catene alfa si ha la talassemia alfa.

Tuttavia il pericolo per i globuli rossi arriva non dalla carenza di catene alfa,

ma per un eccesso di catene beta che formano dei precipitati all'interno delle cellule,

una eritropoiesi inefficace

e di conseguenza la microcitosi

e l'aumentata distruzione nella milza dei globuli rossi.

Una diminuita produzione di catene beta (**talassemia beta**) porta una precipitazione degli eccessi di catene alfa e conseguente distruzione 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.

- α -talassemia
- β -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

TABELLA 10-9 Sindrome talassemica

Categoria	Sindrome	Genotipo	Manifestazioni
Normale	Normale	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ β/β	Nessuno
Sindromi Talassemia- α	Talassemia- α portatore silente	$\alpha\alpha/\alpha\blacksquare$ β/β	Nessuno
	Talassemia- α minor	$\alpha\alpha/\blacksquare\blacksquare$ β/β $\alpha\blacksquare/\alpha\blacksquare$ β/β	Lieve
	Emoglobina H	$\alpha\blacksquare/\blacksquare\blacksquare$ β/β	Da moderata a grave
	Emoglobina di Bart	$\blacksquare\blacksquare/\blacksquare\blacksquare$ β/β	Fatale
Sindromi Talassemia- β	Talassemia- β minor	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ β/β^+ $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ β/β^0	Da media a moderata
	Talassemia- β major	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$ β/β^0 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ β^+/β^+ $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ β^+/β^0	Da moderata a grave

Note: α , gene α normale; \blacksquare , gene α gravemente soppresso; β , gene β normale; β^+ , gene β moderatamente soppresso; β^0 , gene β gravemente soppresso.

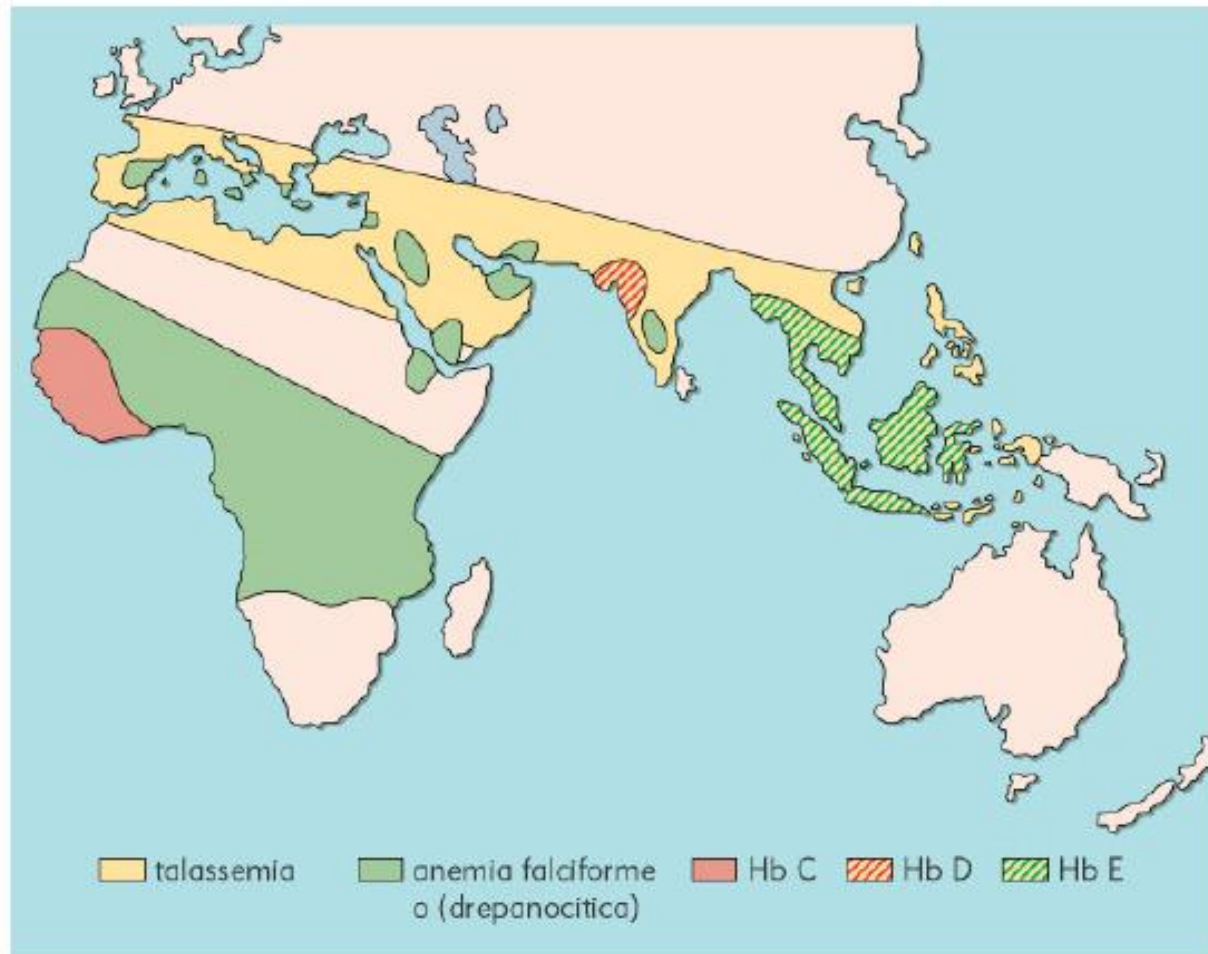
Alcune mutazioni portano a ridotta produzione di una catena strutturalmente normale di globina e determinano la **talassemia**.

Altre mutazioni portano alla produzione di catene della globina strutturalmente anomale che evidenziano una **emoglobinopatia** (quale la emoglobina S nella anemia falciforme)

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 O₂

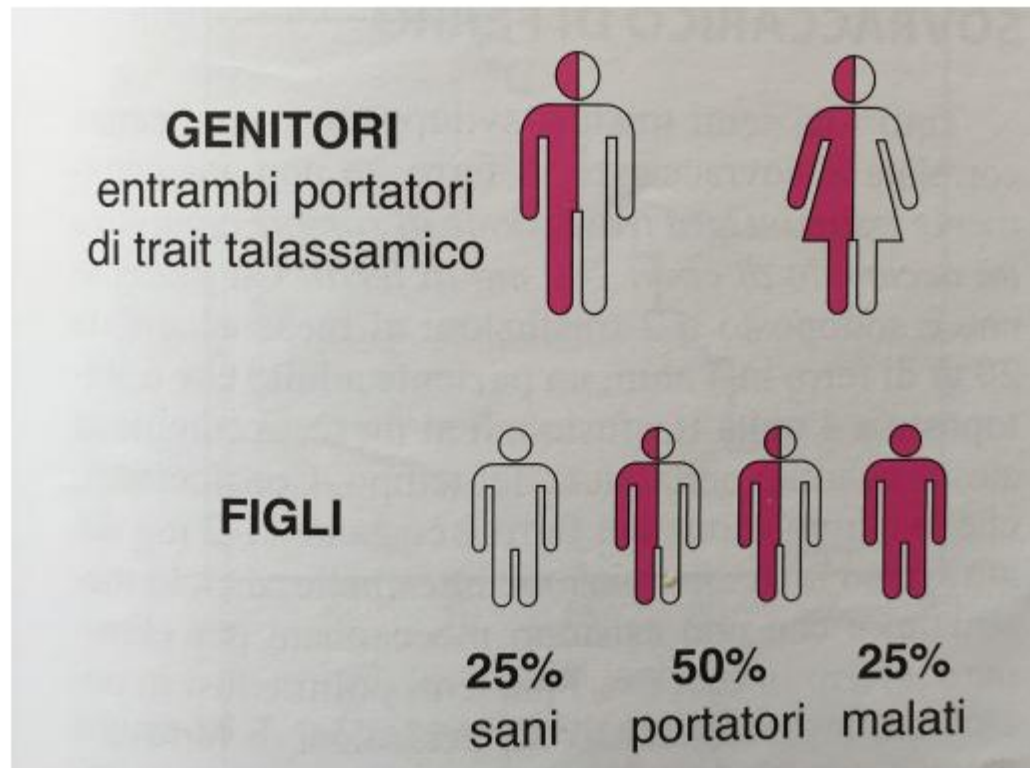
DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DELLE TALASSEMIE E DELLE EMOGLOBINOPATIE



TIPI DI EMOGLOBINA NELL'ADULTO NORMALE

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

Ereditarietà della β talassemia

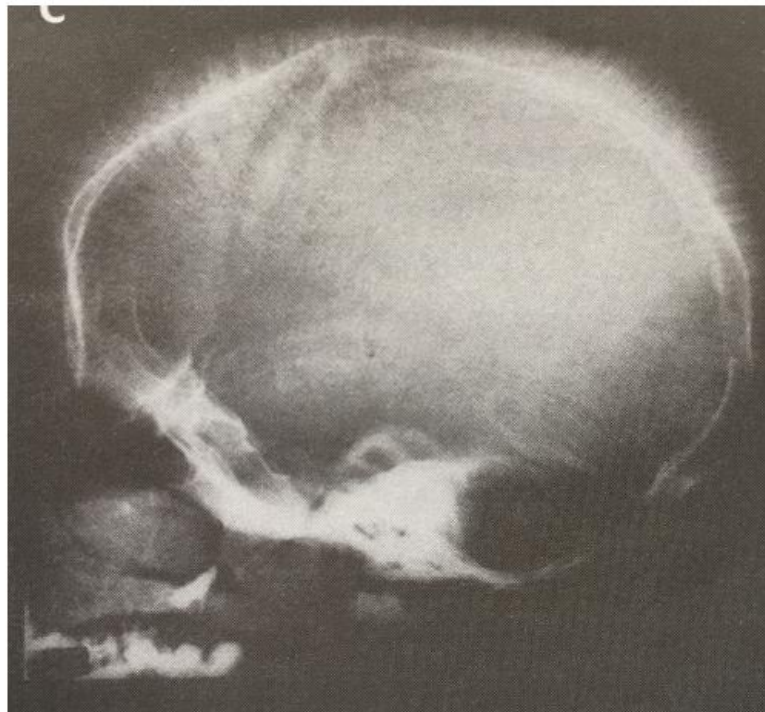


Poiché le catene alfa sono presenti già nell'utero, la talassemia alfa può essere diagnosticata alla nascita.

La diagnosi di talassemia beta è in un qualche modo ritardata poiché le catene beta non vengono prodotte ai livelli degli adulti fino a 3-6 mesi di età.

I pazienti non o poco trattati con trasfusioni presentano ritardo della crescita, pallore, ittero, debolezza muscolare, ginocchio valgo, ulcere alle gambe, formazione di masse da ematopoiesi extramidollare e alterazioni scheletriche, come deformità delle ossa lunghe e anomalie craniofacciali tipiche (protuberanze craniche, prominenza e ipertrofia mascellare con interiorizzazione dei denti, depressione della sella nasale, aspetto 'mongoloide' dell'occhio).

Talassemia: alterazioni scheletriche



Elettroforesi dell'emoglobina

Spesa: Moderata

Semi-automatico

Obiettivo del test è quello di individuare le tipologie di emoglobina presenti nei globuli rossi (RBC) del paziente

Il sangue viene raccolto in una provetta con tappo viola contenente anticoagulante EDTA

RBC vengono isolati mediante centrifugazione e lavaggio

RBC vengono lisati e l'emoglobina rilasciata dalle cellule

La migrazione delle emoglobine negli RBC del paziente viene comparata alla migrazione sul gel di emoglobine standard (A, F, S, C)

Il gel viene colorato per rilevare bande di emoglobina

Le emoglobine vengono separate mediante elettroforesi usando uno o più sistemi elettroforetici



Origine
C S F A
Ci sono molte varianti emoglobiniche e alcune sovrapposizioni con i tipi usati come standard

Il paziente ha emoglobina S e C o emoglobina SC

Emoglobine standard

Se la prima elettroforesi è inconcludente, devono essere eseguiti ulteriori studi per individuare un'emoglobina anomala fino a che viene stabilito il tipo di emoglobina

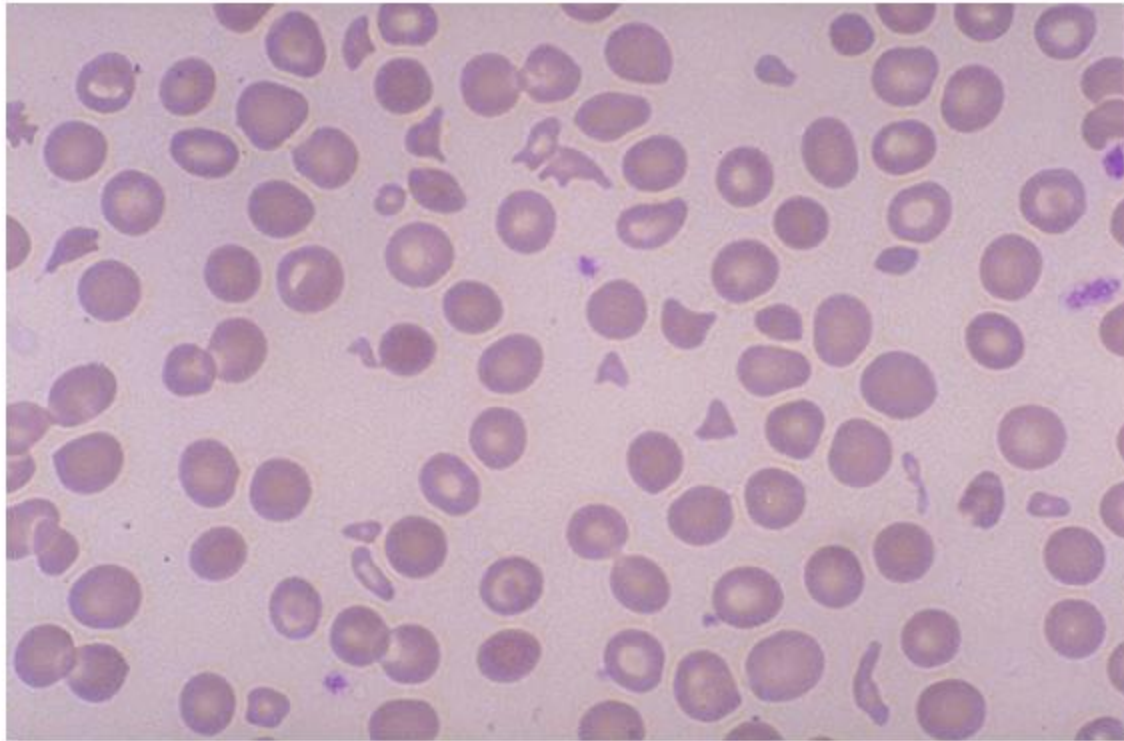
I tipi di emoglobina possono anche essere separati mediante focalizzazione isoelettrica e da cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC)

FIGURA 2-15

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.**

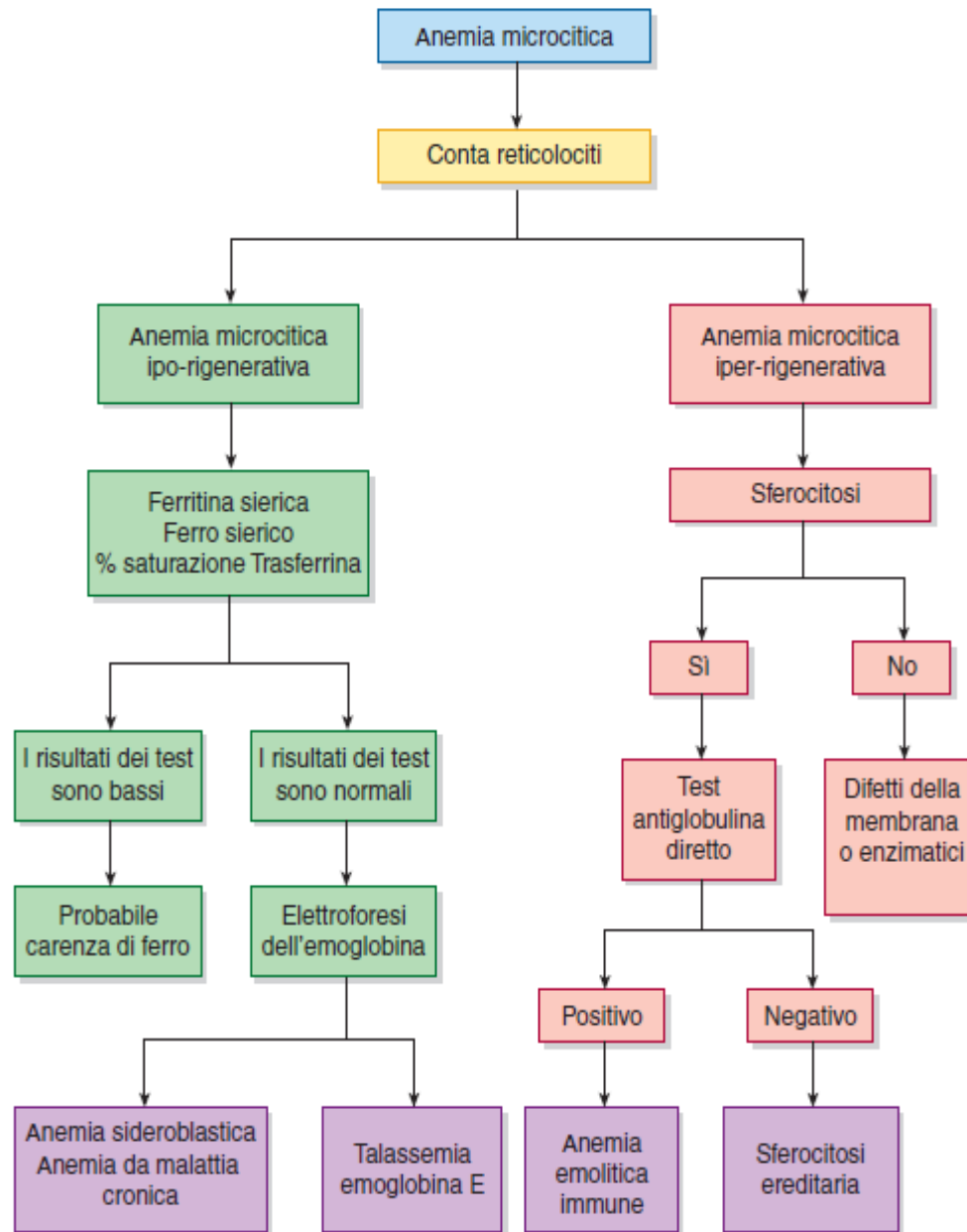


FIGURA 10-1 Algoritmo diagnostico per l'anemia microcitica.

Anemie

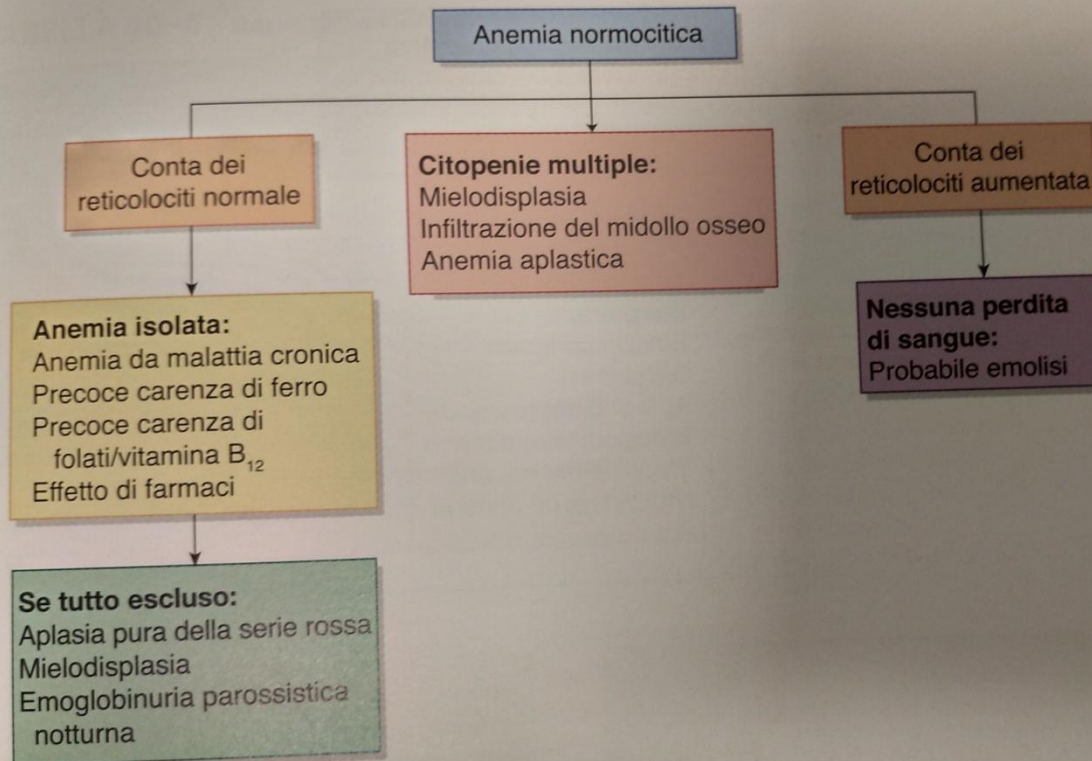


FIGURA 10-2 Algoritmo diagnostico per l'anemia normocitica.

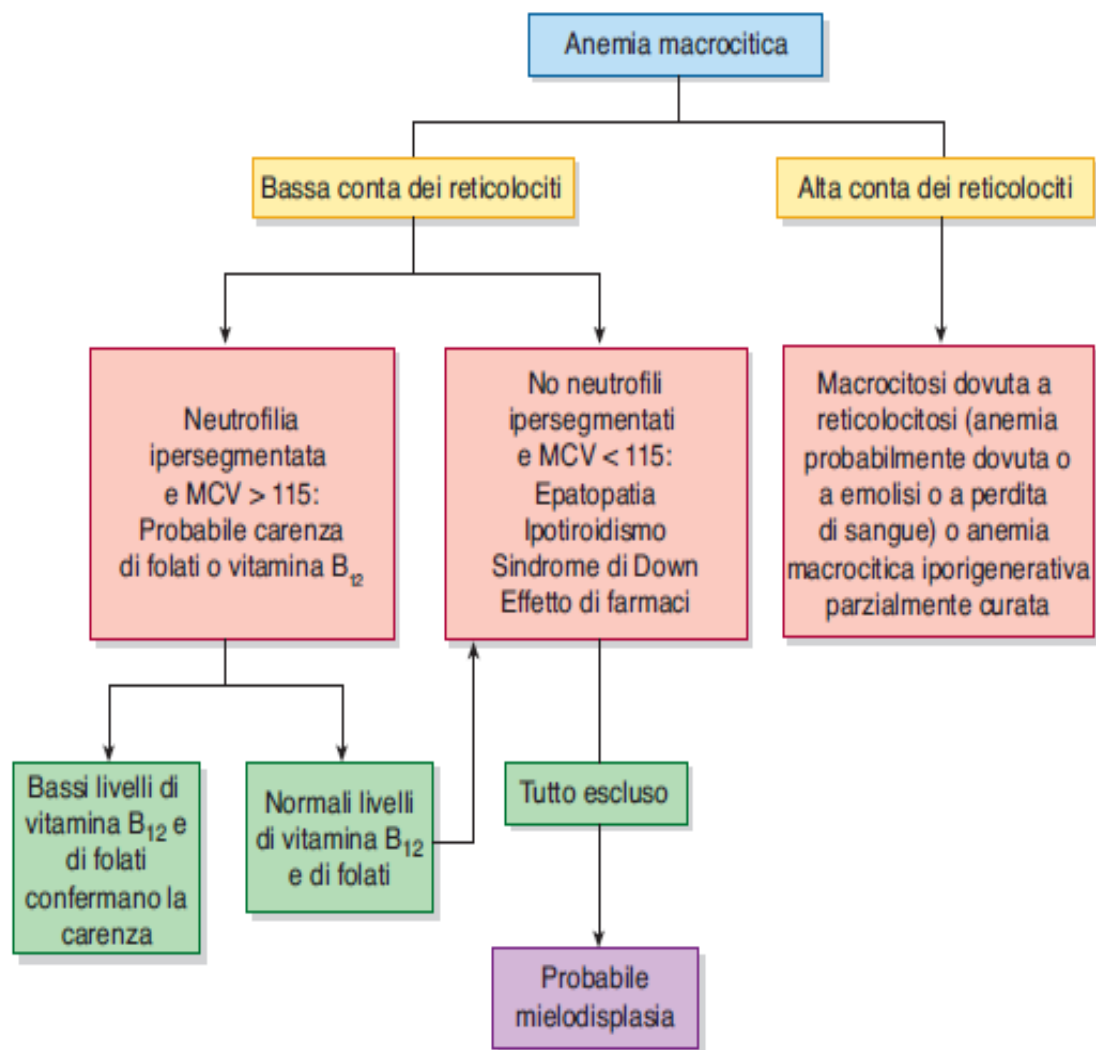


FIGURA 10-3 Algoritmo diagnostico per l'anemia macrocitica.

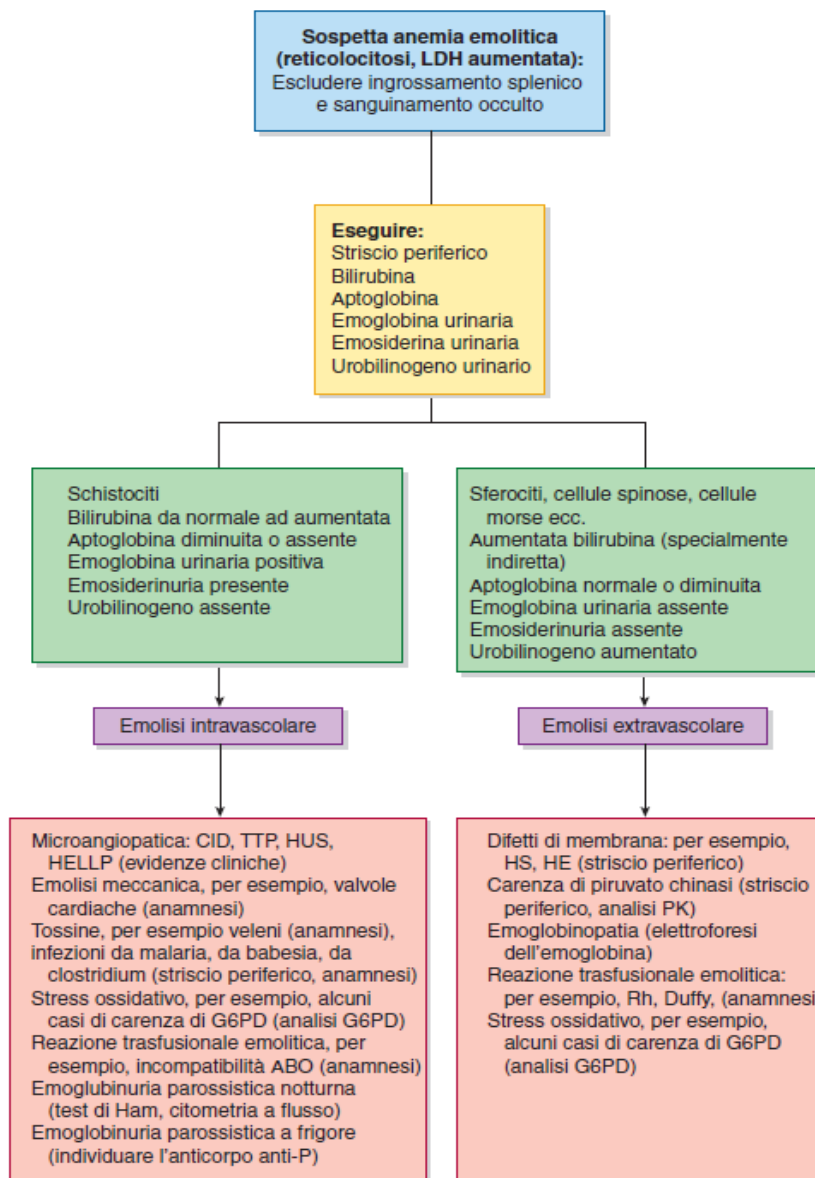


FIGURA 10-4 Algoritmo diagnostico per sospetta anemia emolitica. Le informazioni accluse in parentesi sono importanti informazioni supplementari necessarie per stabilire una diagnosi. CID, coagulazione intravascolare disseminata; TTP, porpora trombotica trombocitopenica; HUS, sindrome uremica emolitica; HELLP, emolisi, test di funzionalità epatica elevata, piastrine basse; G6PD, glucosio-6-fosfato deidrogenasi; HS, sferocitosi ereditaria; HE, ellissocitosi ereditaria; PK, piruvato chinasi.