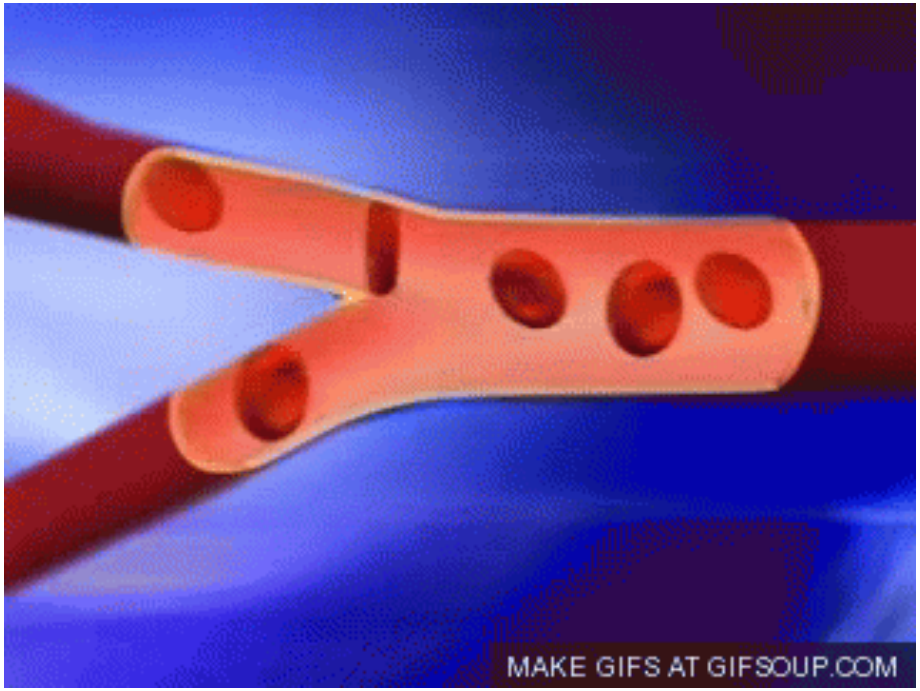
Fisiopatologia del sangue
(anemie)



Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
http://tinyurl.com/edificior
http://tinyurl.com/maurizioromanoita

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

- **Unità anatomo-funzionale dell'eritropoiesi («eritrone»): comprende l'intera popolazione cellulare che va dalle cellule staminali orientate in senso eritroide (progenitori eritroidi e precursori eritroidi) fino agli eritrociti maturi circolanti.**

- **Eritrociti: cellule prive di nucleo e di organuli citoplasmatici, a forma di disco biconcavo, dimensioni 7x2,5 µm in numero variabile da 4 a 5,5 milioni/µL di sangue.**

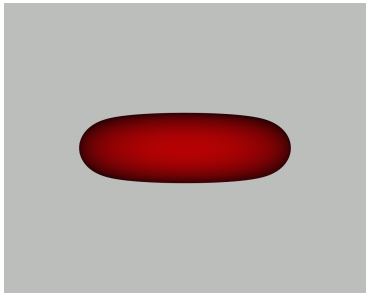
- **Produzione → Midollo osseo. Regolata dall'EPO.**

- **Sangue → tutti gli eritrociti circolano liberamente. Vita 120 giorni.**

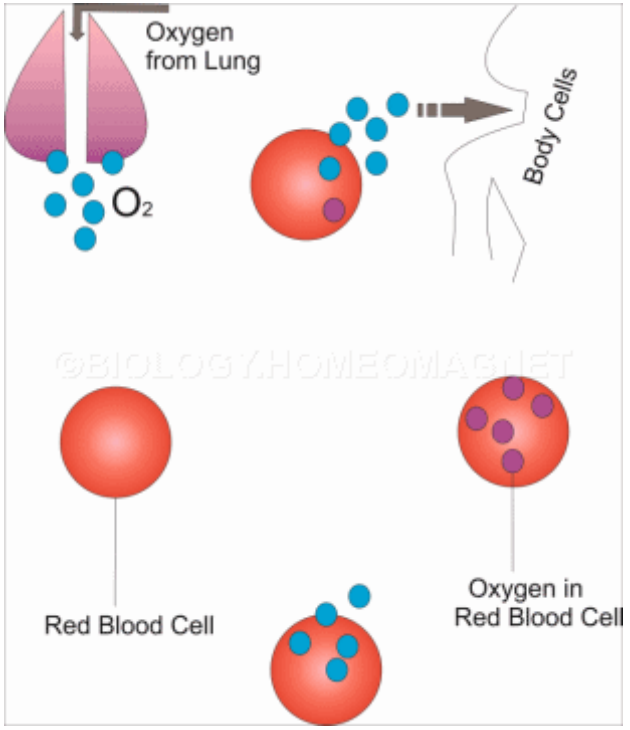
- **Struttura → membrana lipoproteica plastica deformabile. Il citoplasma contiene emoglobina in soluzione (~30%).**

- **Metabolismo → utilizzo ATP (prodotto per glicolisi anaerobia) per il mantenimento dell'integrità di membrana. Protezione dell'emoglobina dall'ossidazione permanente (metemoglobina-reduttasi) e dalla denaturazione ossidativa (shunt esosomonofosfati e glutatione).**

- **Funzione → respirazione tessutale (trasporto O_2 e CO_2).**

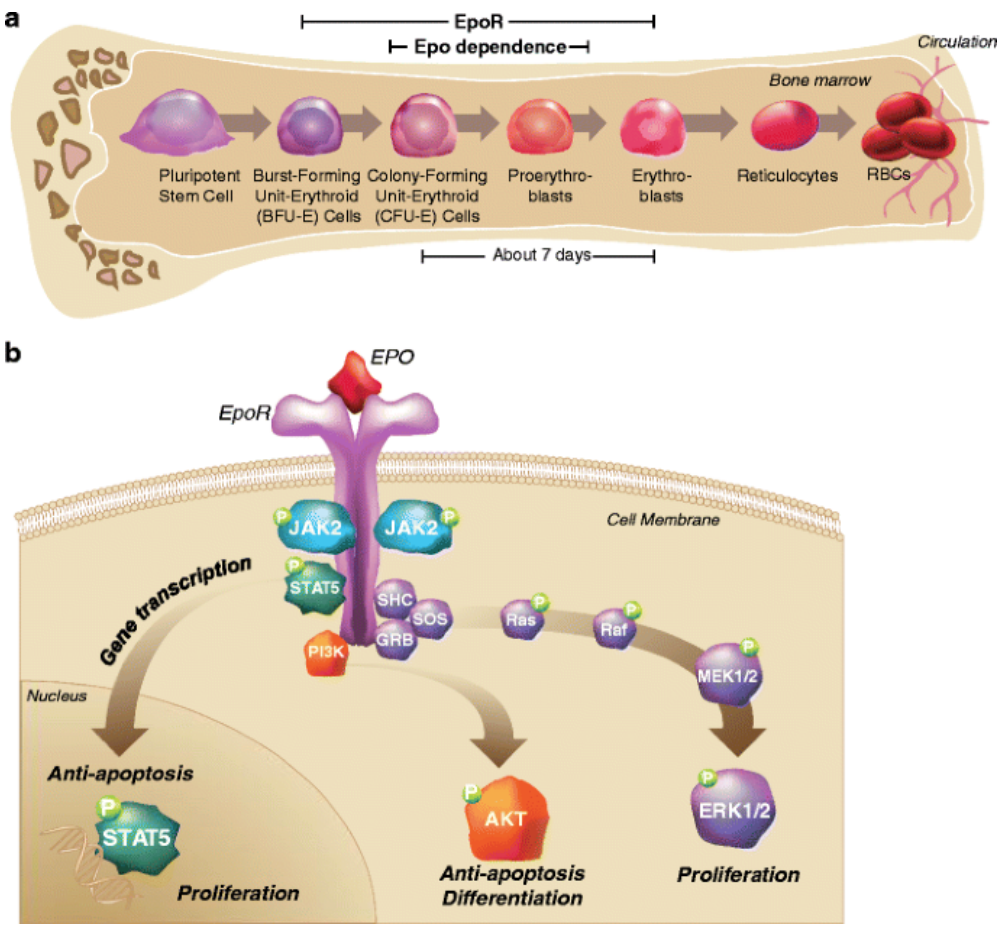


Eritrociti



Eritropoiesi

- **Caduta della tensione di ossigeno (emolisi, emorragie,ipossia da alta montagna)**
- **L'ipossia stimola la sintesi di HIF-1 α (hypoxia inducible factor- 1-α) che induce l'attivazione del Gene che codifica per l'eritropoietina (EPO).**
- **EPO prodotta in base al contenuto di ossigeno del sangue dai fibroblasti della zona corticale del rene (fegato e cervello).**
- **EPO attraverso recettore transmembrana attiva JAK-2 (tirosin-chinasi citoplasmatica) ed una cascata di eventi fosforilativi che determinano sopravvivenza, proliferazione e differenziazione cellulare.**
- **Eritropoiesi inefficace: 10-15% fisiologica.**



Anemia

Riduzione della concentrazione di emoglobina nel sangue di almeno il 10% del livello minimo normale

- **Bambini/Gravidanza** **<11 gr/dl**
- **DONNA** **<12 gr/dl**
- **UOMO** **<13 gr/dl**

Non sempre si associa a riduzione degli eritrociti o ematocrito

Concentrazione di Hb nel sangue definisce il grado di anemia

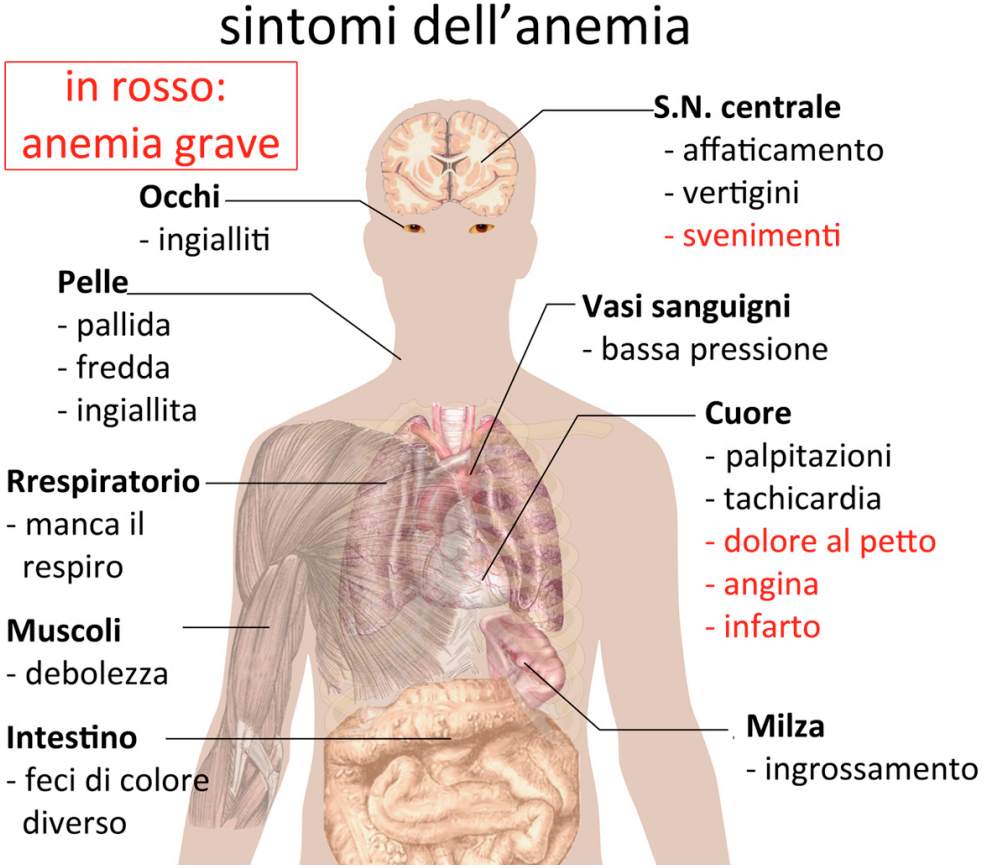
Grado	Gravità	Scala WHO Emoglobina	Scala NCI Emoglobina
0	Entro i limiti della norma	≥ 11	14-18 per gli uomini 12-16 per le donne
1	Lieve	9,5-10,9	10-14/18 10-12/16
2	Moderata	8,0-9,4	8,0-10
3	Grave	6,5-7,9	6,5-7,9
4	Potenzialmente mortale	< 6,5	< 6,5

I livelli di emoglobina sono forniti in g/dl. NCI = National Cancer Institute; WHO = World Health Organization.

ELEMENTI CLINICI NELL'APPROCCIO DIAGNOSTICO

Segni e sintomi sono determinati da:

- **eziologia e patogenesi dell'anemia**
- **quanto rapidamente l'anemia evolve**
- **gravità dell'anemia**
- **età del paziente**



Indagini preliminari:

- **Conteggio ematico totale**

Conferma l'anemia e mostra una concomitante leucopenia o trombocitopenia se presente, così come evidenzia microcitosi, normocitosi o macrocitosi.

- **Esame dello striscio**

La morfologia dei globuli rossi può dare un indizio della causa dell'anemia.

- **Conta reticolocitica**

Un aumento nella conta reticolocitica indica una risposta del midollo all'anemia e può suggerire sia emorragia sia emolisi.

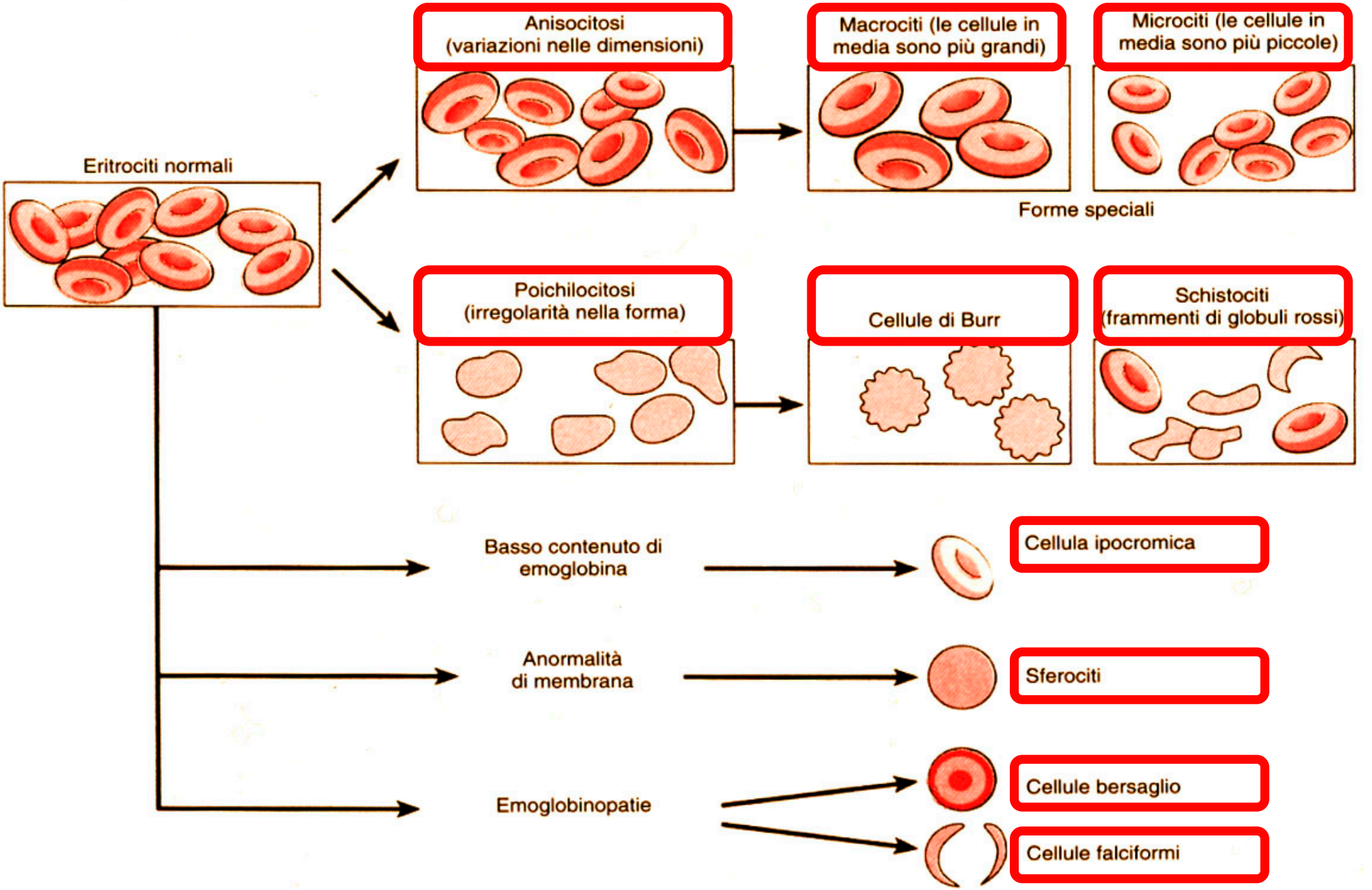
Esami di laboratorio di routine nella diagnosi dell'anemia

- **Ulteriori accertamenti diretti alla ricerca delle cause dell'anemia.**
- **Un approccio logico all'anemia richiede una chiara comprensione delle sue possibili cause, delle sue manifestazioni cliniche e degli esami di laboratorio.**
- **Ci sono due grandi classificazioni: la classificazione morfologica e quella eziologica (generalmente vengono usate entrambe).**
- **Nella pratica clinica è molto utile usare la classificazione morfologica come punto di partenza per la diagnosi di anemia.**

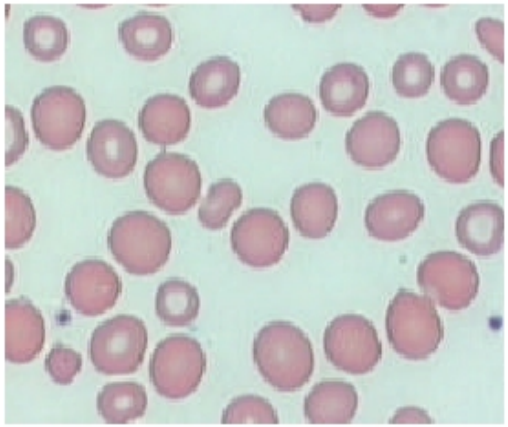
- **Esame Emocromocitometrico**
- **Striscio (sangue) periferico (esame morfologia eritrocitaria)**
- **Conteggio accurato Reticolociti**
- **Indicatori metabolismo Ferro**
- **Bilirubina**
- **LDH**
- **Indici di fase acuta (Proteina C Reattiva)**

- **Esame Emocromocitometrico**
  - **Conta globuli rossi**
  - **Conta globuli bianchi e formula leucocitaria**
  - **Conta piastrine**
  - **Dosaggio Hb, Ht%**

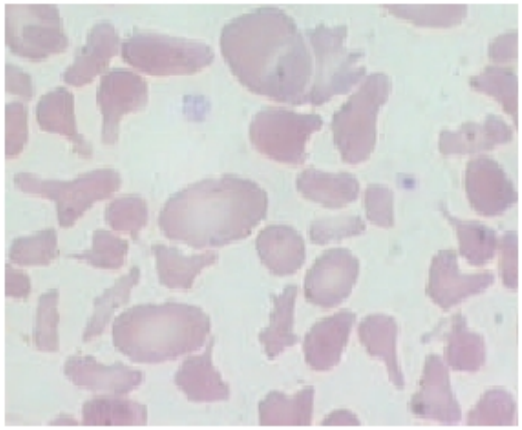
ANOMALIE MORFOLOGICHE DEGLI ERITROCITI



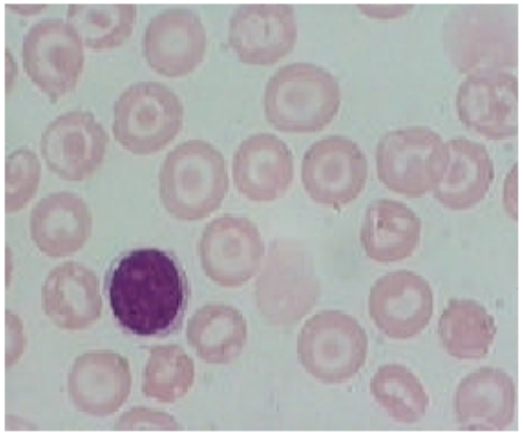
anisocitosi



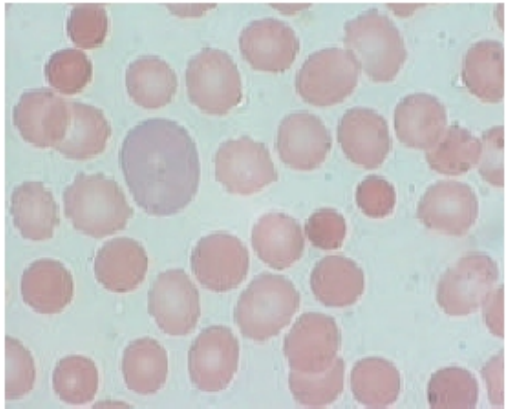
poichilocitosi



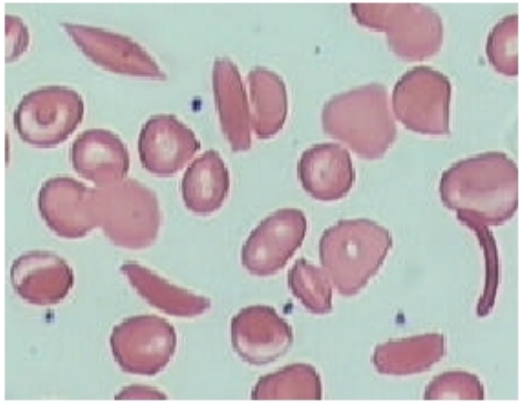
target cells



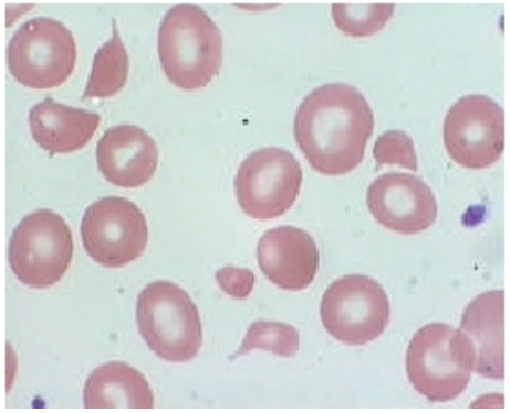
sferocitosi



cellule falciformi



schistociti



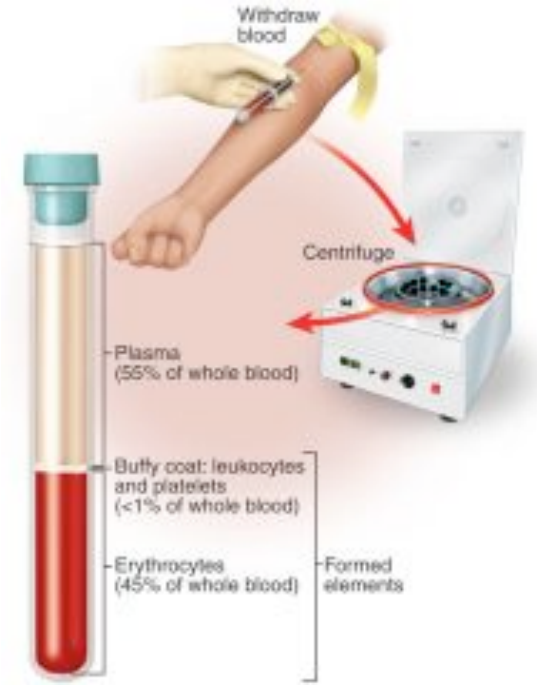
Analisi del sangue

Emocromo:
esame completo del sangue (quantità dei globuli bianchi, eritrociti, piastrine), ematocrito (HTC), emoglobina (Hb)

		U.M.	Intervalli Riferimento/Terapeutici
S-Glucosio	94	mg/dL	65 - 110
S-Urea	16	mg/dL	15 - 50
S-Creatinina	0.84	mg/dL	0.40 - 1.10
S-Bilirubina totale	0.79	mg/dL	0.30 - 1.00
S-Bilirubina diretta	0.12	mg/dL	0.10 - 0.30
S-Bilirubina indiretta	0.67	mg/dL	0.10 - 0.70
S-AST (GOT)	44	U/L	5 - 40
S-ALT (GPT)	81	U/L	5 - 40
S-Fosfatasi alcalina	78	U/L	42 - 98
S-Gamma GT	63	U/L	7 - 38
B-Emocromo			
Globuli Bianchi	4.13	x 10 ^3 / µL	4.00 - 11.00
Globuli Rossi	4.11	x 10^6 /µL	4.20 - 5.00
Emoglobina	12.2	g/dL	12.0 - 16.0
Ematocrito	35.4	%	37.0 - 50.0
MCV	86.0	fL	80.0 - 94.0
MCH	29.6	pg	27.0 - 32.0
MCHC	34.4	g/dL	31.5 - 36.0
Piastrine	262.0	x 10 ^3 / µL	150.0 - 400.0
Formula Leucocitaria			
Neutrofili	44.2	%	
Linfociti	43.6	%	
Monociti	6.4	%	
Eosinofili	4.7	%	
Basofili	1.2	%	
Neutrofili	1.83	x 10 ^3 / µL	2.00 - 7.50
Linfociti	1.80	x 10 ^3 / µL	1.00 - 4.00
Monociti	0.26	x 10 ^3 / µL	0.10 - 1.00
Eosinofili	0.19	x 10 ^3 / µL	0.10 - 0.40
Basofili	0.05	x 10 ^3 / µL	0.00 - 0.20

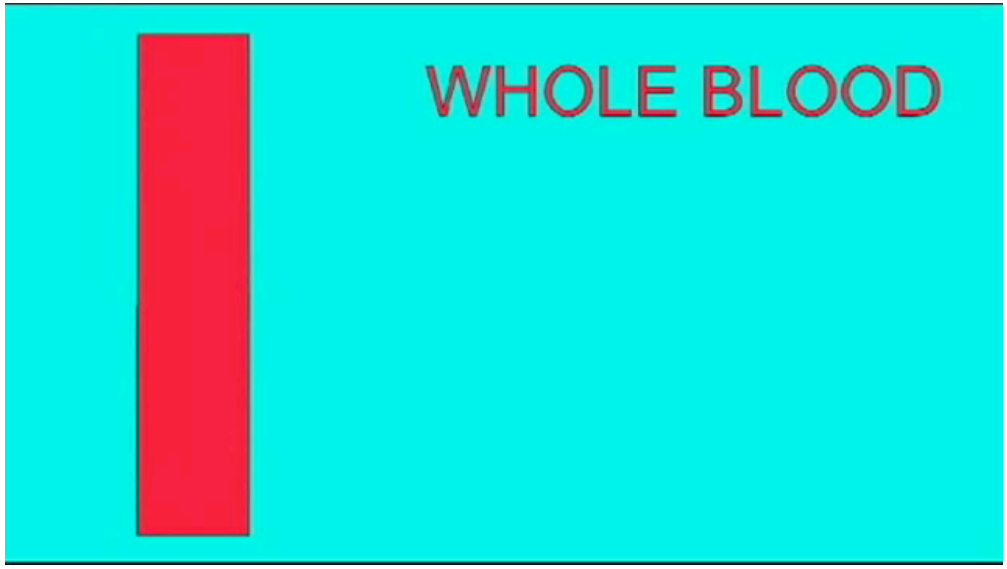
Emoglobina, Ematocrito & Indici eritrocitari

https://youtu.be/6hXG9KYamYU



https://youtu.be/DaRA8XiuUvY

l' ematocrito	
cosa è	l'ematocrito rappresenta il rapporto tra il volume dei globuli rossi e il volume totale del sangue
a cosa serve	insieme alla emoglobina e ai globuli rossi (eritrociti) è un elemento essenziale del l' *emocromo*
valori normali	sono da considerare normali valori compresi tra il 40% e il 45%



Approccio diagnostico di 1°livello si basa ancora sulle modificazioni dei parametri di Wintrobe: MCV, MCH, MCHC

MCH (mean Hb mass/RBC)

$$= \frac{\text{Hb conc.}}{\text{red cell count}} \text{ (g/RBC)}$$

Normal: 27 – 32 pg

MCV (mean volume of one RBC)

$$= \frac{\text{Hct}}{\text{red cell count}} \text{ (L/RBC)}$$

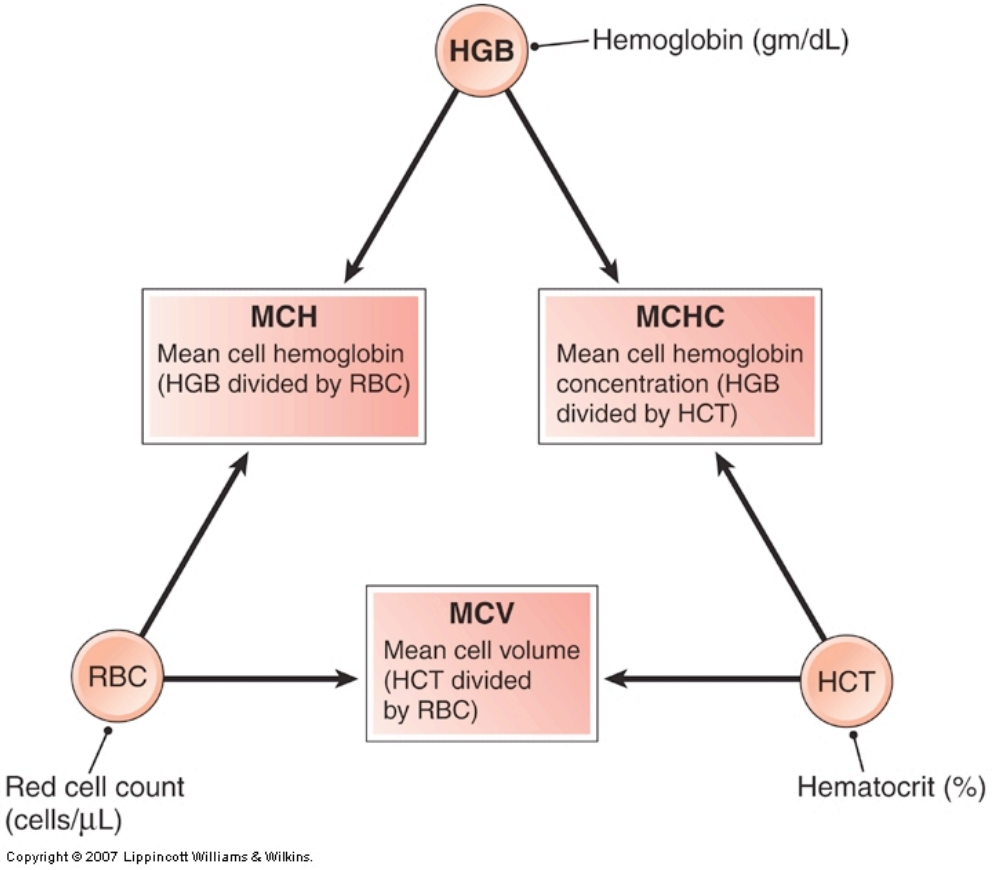
Normal: 80 – 100 fl

MCHC (mean Hb conc. in RBCs)

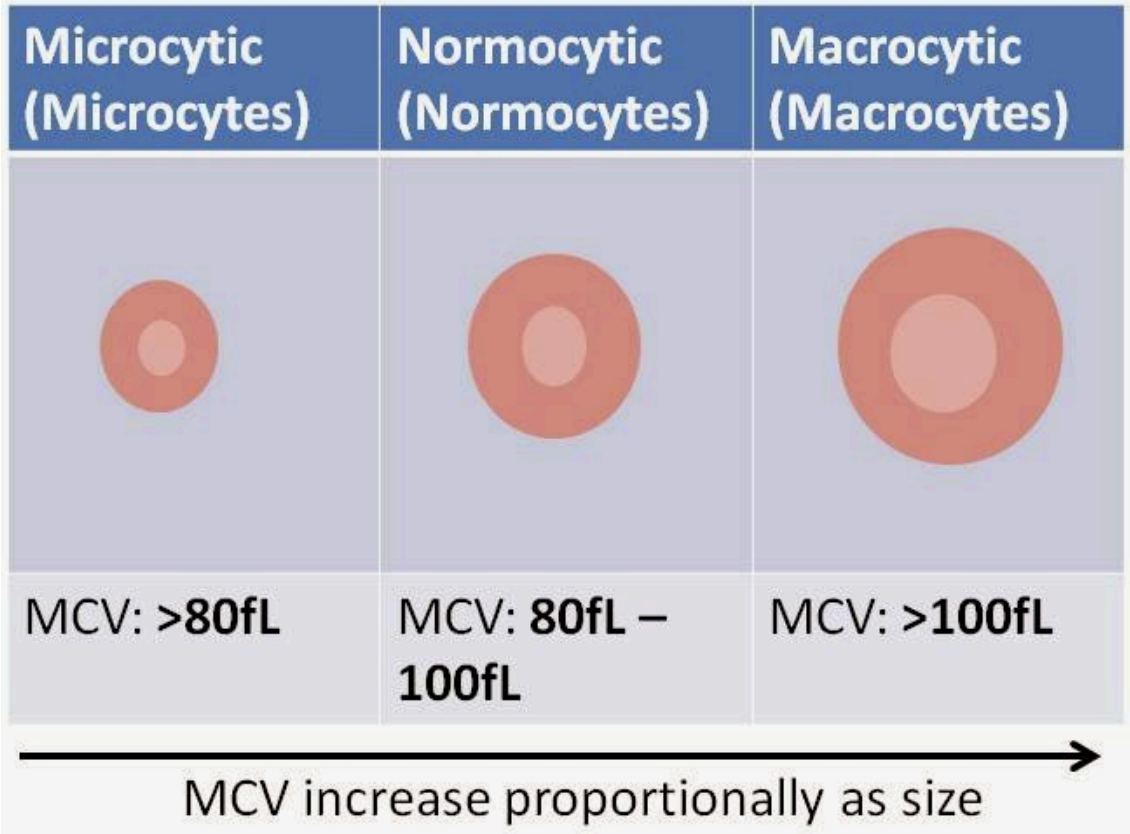
$$= \frac{\text{Hb conc.}}{\text{Hct}} \text{ (g/L}_{RBC}\text{)}$$

Normal: 320 – 360 g/L

Indici corpuscolari



Anemia	MCV	MCH	MCHC
Macrocytic	95-160	32-50	32-36
Microcytic	72-79	21-24	24-36
Microcytic hypochromic	50-79	19-29	24-30
Normocytic	80-100	26-32	32-36



Indici corpuscolari

Volume cellulare medio (MCV)

Rappresenta il volume medio del GR

MCV può essere inferiore o superiore al normale a seconda della grandezza media dei globuli rossi:

- **Basso ->** **microcitosi (grandezza media delle emazie inferiore al normale)**
- **Normale->** **normocitosi**
- **Alto->** **macrocitosi**

Dimensione cellulare maggiore => MCV maggiore

Indice utile per la caratterizzazione morfologica dell'anemia.

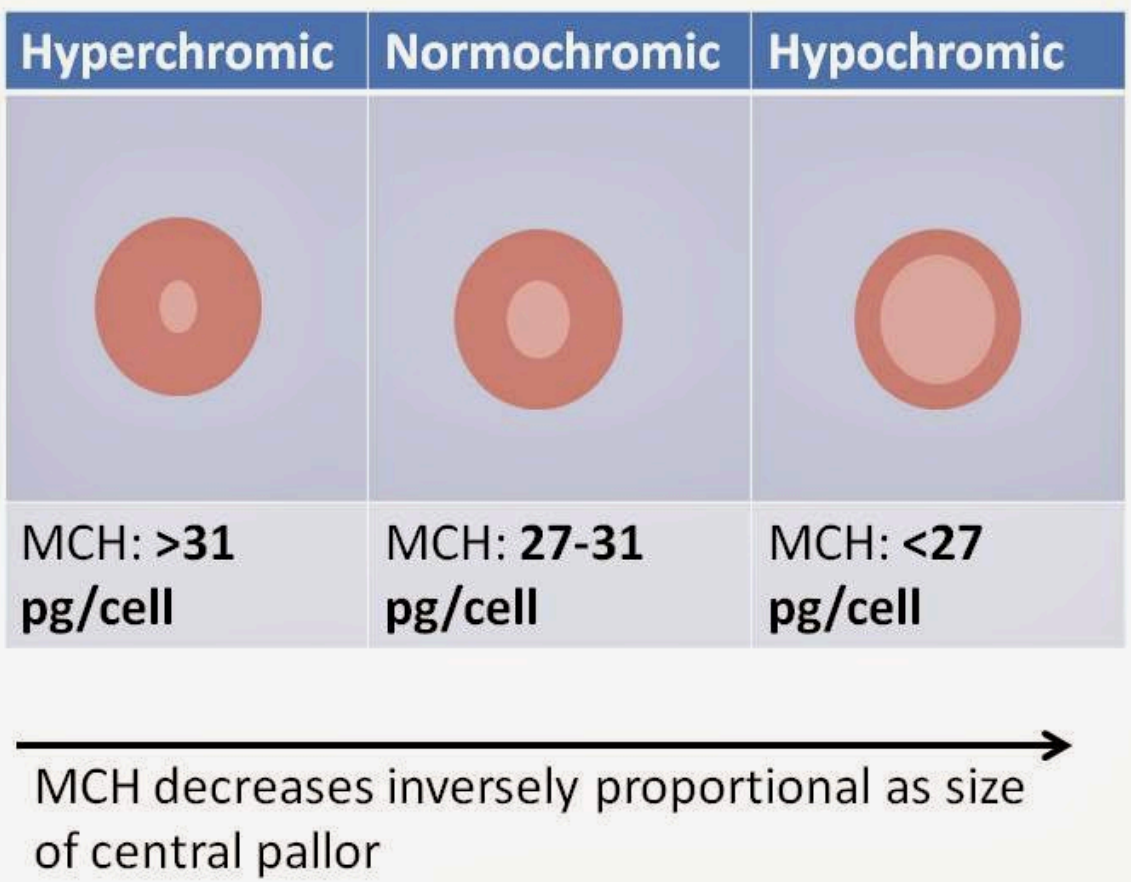
$$\frac{\text{Hematocrit (percent) x 10}}{\text{Red cell count (x 10/L)}} = \text{fl}$$

Example: Hematocrit 45 percent
Red count 5,000,000 per cu mm

$$\frac{45 \times 10}{5.0} = 90 \text{ fl}$$

Anemia	MCV	MCH	MCHC
Macrocytic	95-160	32-50	32-36
Microcytic	72-79	21-24	24-36
Microcytic hypochromic	50-79	19-29	24-30
Normocytic	80-100	26-32	32-36

Indici corpuscolari



Contenuto cellulare medio di emoglobina (MCH)

Hb localizza alla periferia delle RBCs ed occupa ~ 30-45% del diametro

Se "pallore centrale" si riduce => [Hb] maggiore => MCH maggiore

MCH permette di differenziare le anemie di tipo macrocitico da quelle microcitiche.

- **MCH <27 pg/cell -> concentrazione di Hb presente all'interno di ogni globulo rosso risulta ridotta.**
- **MCH basso -> anemia ipocromica microcitica (anemia sideropenica; l'anemia sideroblastica, talassemia o emoglobinopatie)**
- **MCH > 33 pg > produzione di globuli rossi risulta ridotta ma le loro dimensioni sono più grandi del normale => eccessiva concentrazione di Hb a cui imputare le anemie di tipo macrocitico (anemie legate a malattie croniche, anemia megaloblastica da carenza di vitamina B12; anemia perniciosa)**

$$\text{Hct} = \text{RBCc}\ (10^{12}/\text{L}) \times \text{MCV}\ (\text{fL})$$

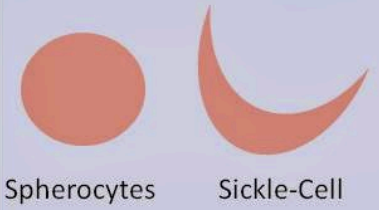
$$\text{MCH (pg)} = \frac{\text{Hgb (gL)}}{\text{RBC}\ (10^{12}/\text{L})}$$

$$\text{MCHC (g/L)} = \frac{\text{Hgb (g/L)}}{\text{Hct}}$$

$\text{fL} = 10^{-15}\ \text{L}$

$\text{pg} = 10^{-12}\ \text{L}$

Anemia	MCV	MCH	MCHC
Macrocytic	95-160	32-50	32-36
Microcytic	72-79	21-24	24-36
Microcytic hypochromic	50-79	19-29	24-30
Normocytic	80-100	26-32	32-36

Microcytic Hypochromic Anemia	Macrocytic Normochromic Anemia	Microcytic hyperchromic Anemia
		
MCHC: **<32 g/dL**	MCHC: **32 – 36 g/dL**	MCHC: **>36 g/dL**
Small sized RBCs with a large central pallor with concentration of hemoglobin decreased→ Hence **reduced MCHC**	Big sized RBCs with a normal central pallor but concentration of hemoglobin remains→ Hence **MCHC is normal**	Small sized RBCs with abnormal/without central pallor → increased hemoglobin concentration → hence **increased MCHC**

Indici corpuscolari

Concentrazione cellulare media di emoglobina (MCHC %)

Esprime la percentuale di Hb nella massa totale dei globuli rossi

Anche questo parametro viene calcolato dal contatore elettronico di cellule una volta che sia stata misurata l'emoglobina e calcolato l'ematocrito.

- **MCHC misura la [Hb] in un dato volume di RBC impaccati.**
- **Correla [Hb] con la dimensione delle RBCs**

- **MCHC indica se i globuli rossi contengono il giusto apporto emoglobinico, in relazione alla loro grandezza.**
- **Aumento dei valori consente di identificare le diverse forme di anemia; o di diagnosticare la presenza di una rara malattia ereditaria, ossia la sferocitosi; oppure segnala un'eccessiva raccolta di liquidi all'interno dell'organismo.**

$$Hct = RBCc\ (10^{12}/L) \times MCV\ (fL)$$

$$MCH\ (pg) = \frac{Hgb\ (gL)}{RBC\ (10^{12}/L)}$$

$$MCHC\ (g/L) = \frac{Hgb\ (g/L)}{Hct}$$

$fL = 10^{-15}\ L$

$pg = 10^{-12} L$

Anemia	MCV	MCH	MCHC
Macrocytic	95-160	32-50	32-36
Microcytic	72-79	21-24	24-36
Microcytic hypochromic	50-79	19-29	24-30
Normocytic	80-100	26-32	32-36

Altri parametri

RDW:

Red cell Distribution Width

Indice di distribuzione volumetrica dei globuli rossi

=> indica l'eterogeneità da anisocitosi

CV%=DS/MCV

Valori di riferimento ~16%

Un valore percentuale elevato = grande variabilità nelle dimensioni (cellule molto grandi e molto piccole)
Un valore basso = scarsa variabilità (la maggior parte dei globuli rossi con uguale dimensione).

HDW:

Hemoglobin concentration Distribution Width

Indice di distribuzione della concentrazione emoglobinica (da 2,2 a 3,2g\dl)

=> esprime il grado di anisocromia

Reticolociti:

Globuli rossi giovani, immaturi che contengono residui di RNA

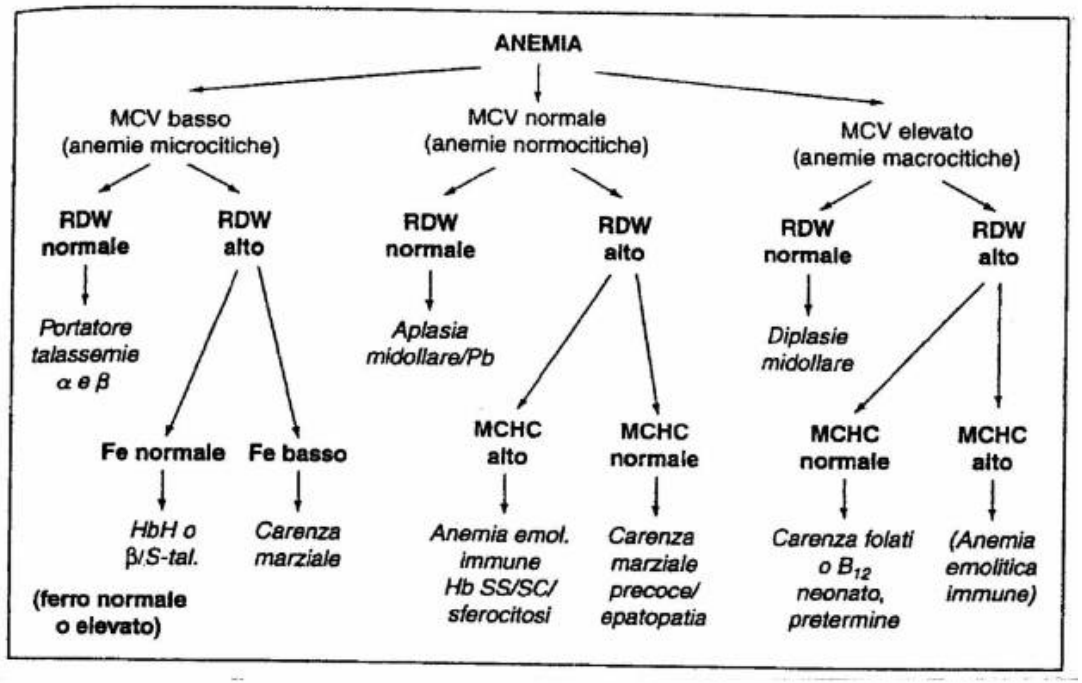
Un soggetto normale, con 5.000.000 di emazie, ha in media 1% di reticolociti

valutazione della funzionalità del midollo osseo e della sua capacità di produrre globuli rossi; come ausilio alla diagnosi di vari tipi di anemia; nel monitoraggio della funzionalità del midollo osseo in corso o in seguito a chemioterapia, trapianto di midollo o dopo trattamento per anemia sideropenica, carenza di vitamina B12 e folati o insufficienza renale.

ANISOCITOSI: emazie di grandezza diversa (Macrociti, Microciti)

ANISOCROMIA: emazie con diversa concentrazione Hb e quindi diversa intensità di colorazione (Ipercromia – Ipocromia)

Classificazione delle anemie su base morfologica



MICROCITICA , IPOCROMICA	NORMOCITICA , NORMOCROMICA	MACROCITICA , NORMOCROMICA
anemia da carenza di ferro	anemia da malattie croniche (infezioni, cirrosi, malattie autoimmuni o neoplasie)	anemia da carenza di acido folico
anemia sideroblasica	anemia aplastica	anenia da carenza di vitamina B12
talassemia - beta	anemia emolitica	anemia / anemia perniciosa
avvelenamento da piombo		

- Anemia non sempre si accompagna a riduzione proporzionale e consensuale del numero degli eritrociti, dell Ht e della concentrazione di Hb.
- Importanti i parametri corpuscolari ottenibili dal rapporto:

MCV <80 fl	anemia microcitica
MCV 80-95 fl	anemia normocitica
MCV >95 fl	anemia macrocitica
MCHC <33 g/dl	anemia ipocromica
MCHC 33-35 g/dl	anemia normocromica
MCHC >35 g/dl	anemia ipercromica

Classificazione delle anemie su base patogenetica

ANEMIE
Classificazione

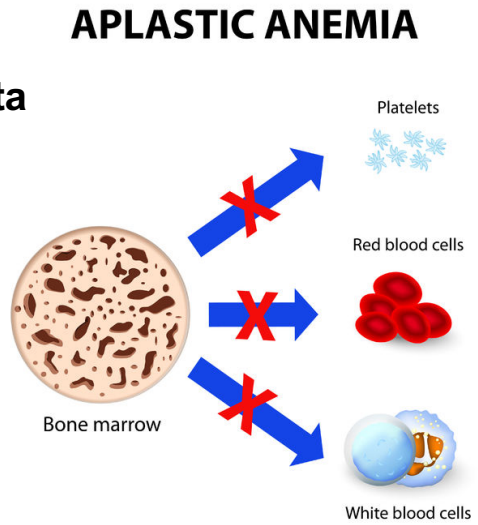
I GRUPPO	*Ridotta eritroblastogenesi* • Eritroblastopenia congenita • Eritroblastopenia acquisita • Anemia da insufficienza renale	**ANEMIE APLASTICHE, ASSENZA DI RETICOLOCITI, MCV NORMALE, MIDOLLO CON ASSENZA DI ERITROPOIESI.**
II GRUPPO	*Ridotta eritrogenesi (eritropoiesi inefficace)* • Carenza di vitamina B_{12} o di folati (anemie megaloblastiche) • Anemie diseritropoietiche congenite • Anemia saturnina	**ANEMIE MEGALOBLASTICHE, ERITROPOIESI INEFFICACE, RIDOTTI RETICOLOCITI, MCV AUMENTATO, MIDOLLO CON IPERPLASIA 'ERITROPOIETICA**
III GRUPPO	*Ridotta sintesi emoglobinica* • Talassemie • Carenza di ferro • Anemia associata a flogosi • Carenza di vitamina B_6 • Carenza proteica grave	**ANEMIA SIDEROPENICA E TALASSEMIE, RIDOTTA SINTESI Hb, MCV RIDOTTO, MIDOLLO CON IPERPLASIA DELL'ERITROPOIESI.**
IV GRUPPO	*Ridotta sopravvivenza eritrocitaria (emolisi)* • Alterazioni dell'eritrocita (strutturali, metaboliche) • Emolisi immune • Emolisi meccanica	**ANEMIE EMOLITICHE, RIDOTTA SOPRAVVIVENZA ERITROCITARIA, RETICOLOCITOSI, MIDOLLO CON EMOLISI (BILIRUBINA, LDH, APTOGLOBINA).**

Anemie di tipo 1
(da ridotta eritroblastogenesi)

Alterazione primitiva è a carico del midollo eritropoietico
(alterazione cellula staminale)

1. **Aplasia midollare o Anemia aplastica idiopatica (60%)**
   - a) **Anemia Aplastica costituzionale di Fanconi (caratterizzata da anormalità congenite e da alterazioni cromosomiche)**
   - b) **Anemia Aplastica secondaria da:**
   - ➢ **Agenti fisici (radiazioni) e chimici (benzene, insetticidi, alcol)**
   - ➢ **Farmaci (cloramfenicolo, chemiot.)**
   - ➢ **Infez. Batteriche o Virali (HIV, HCV, EBV, CMV)**
   - ➢ **Gravidanza**

   (per < produzione di eritropoietina)



2. **Sostituzione e infiltrazione neoplastica del midollo osseo (leucemie e linfomi, mieloma, m.di Hodgkin; neoplasie metastatiche: Ca polmonare, prostatico, mammario).**

3. **Insufficienza renale (RIDUZIONE EPO)**

4. **Stati infiammatori cronici**

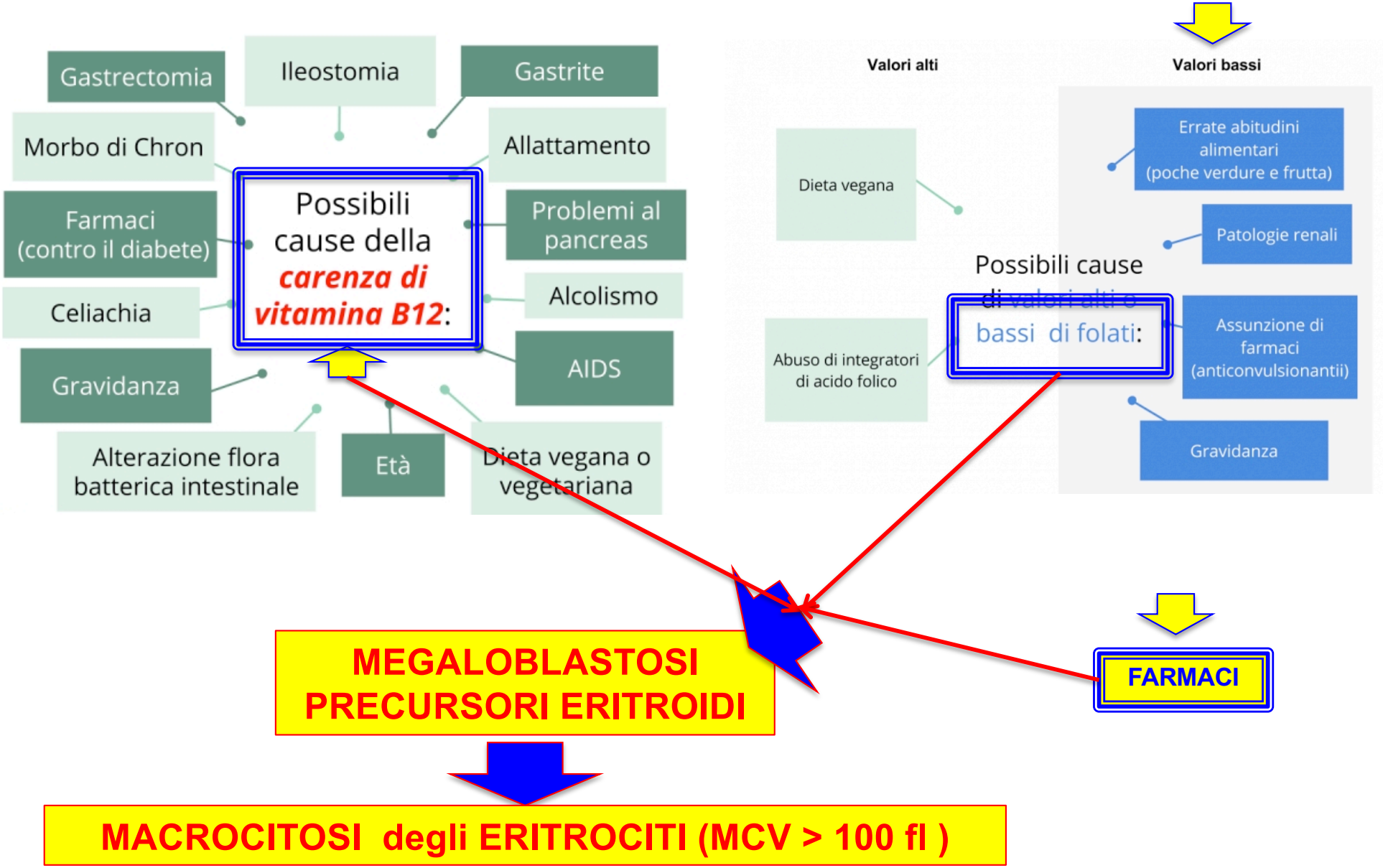
ANEMIE di Tipo 2: MACROCITICHE
(anemie da EP inefficace)

- Da carenza di FOLATI
- Da carenza di Vit. B12
- Da farmaci
- Da emolisi

	Hb	GR	Ret	MCV	LDH	Bilirubina Ind.	Folati e Vit.B12
NORMALE	15	$5.0 * 10^6$	2%	90	300	0.5	Normali
CARENZA FOLATI	9	$2.5 * 10^6$	0.1%	108	500	1.0	Ridotti
Carenza B12	8	$2.2 * 10^6$	0.1%	120	600	1.3	Ridotti
EMOLISI	7-10	2.2-3.0	10-30%	102	1000	2-3	Ridotti
ANEMIA REFRATTARIA	10	$2.8 * 10^6$	0.1	100	300	0.5	Normali/Ridotti

ANEMIE MEGALOBLASTICHE

Gruppo eterogeneo di Anemie secondarie ad una alterata sintesi del DNA dovuta a:



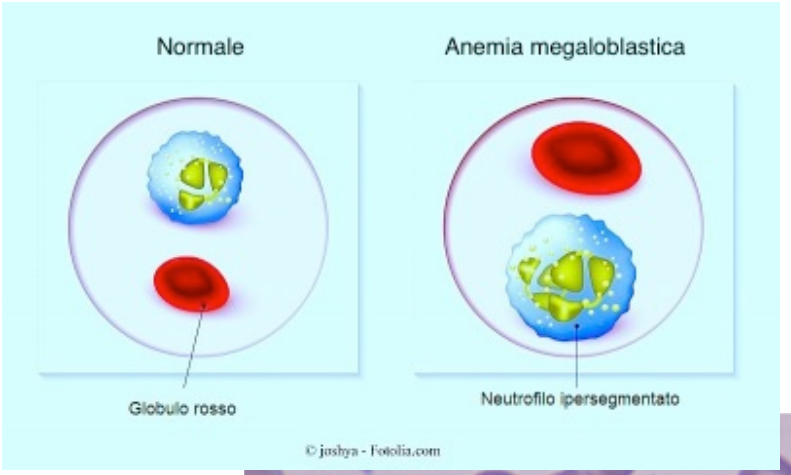
Anemia Megaloblastica

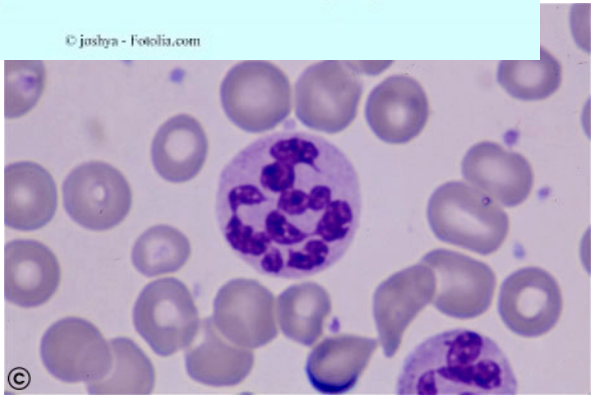
Per incapacità dell' eritrone midollare di produrre normalmente eritrociti a causa di difetti della proliferazione cellulare

- **Carenza da acido folico o vitamina B12 = necessari alla sintesi del DNA**
  - **Sintomi neurologici da carenza di B12: demielinizzazione**
  - **Coinvolge anche le altre cellule mieloidi**
  - **Anemia perniciosa**
    - ✓ **Anticorpi contro le cellule parietali**
    - ✓ **Carenza di fattore intrinseco, necessario per assorbimento intestinale della B12**

- **Carenza di vitamina B12: la cobalamina (vitamina B12) viene introdotta nell'organismo con proteine animali (carne, pesce, uova, latte).**

- **Carenza di acido folico: l'acido folico è presente in grande quantità nella frutta, nei vegetali e nella carne.**
  - ✓ **I folati animali (monoglutammati) sono meglio assorbiti di quelli vegetali (per lo più poliglutammati)**





FARMACI e Anemia Megaloblastica

- **ANTIFOLATI**: metotrexate, pirimetamina, trimetoprim, clorguanina

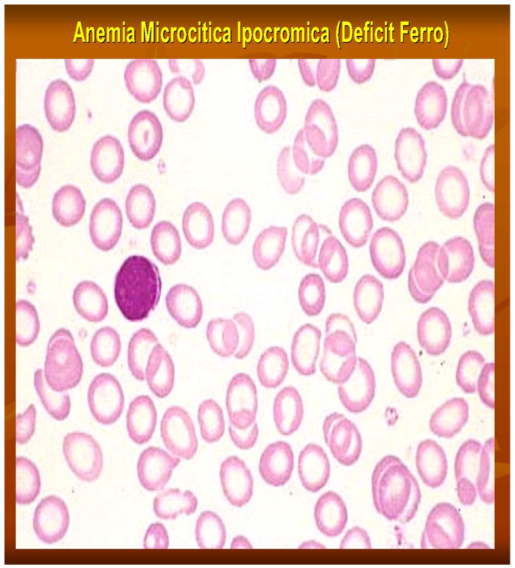
- **ANALOGHI PURINICI:** 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, acyclovir

- **ANALOGHI PIRIMIDINICI:** 5-fluorouracile, zidovidina
- **INIBITORI DELLA RIBONUCLEOTIDE REDUTTASI:** idrossiurea, citosina arabinoside

- **ANTICONVULSIVANTI:** fenitoina, fenobarbital, primidone

- **CONTRACCETTIVI ORALI**
- **NEOMICINA (inibisce assorbimento vitamina B 12)**

ANEMIE di Tipo 3:
MICROCITICHE & IPOCROMICHE
(da alterata sintesi dell'Hb)



- Carenza di ferro
- Anemia sideroblastica
- β–Talassemia
- Stati infiammatori

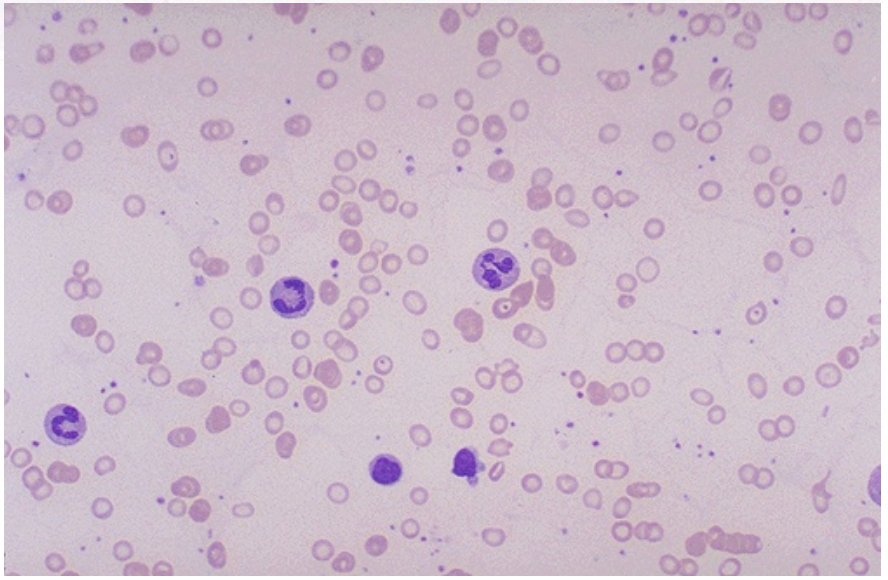
	Hb	Eritrociti	MCV	MCH	Sid.	Transf.	Ferritina	Ret.
NORMALE	15	$5.0 * 10^6$	90	30	80	280	110	2%
TALASSEMIA	11	$5.8 * 10^6$	62	18	80	280	225	3-4%
CARENZA DI Fe	10	$4.4 * 10^6$	70	24	20	400	2	3%
INFIAMMAZIONE	10	$3.9 * 10^6$	80	26	20	180	290	0.5-1%

LA CAUSA PIU' COMUNE: LA CARENZA DI FERRO

Tabella 11-3. Principali eziologie delle anemie da carenza di ferro

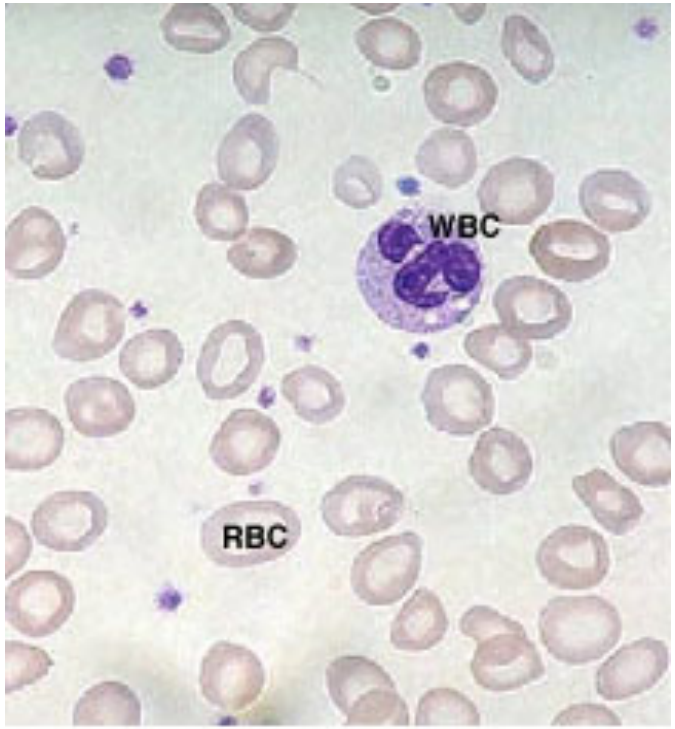
Incrementata utilizzazione di ferro	Perdite di ferro	Diminuito apporto di ferro
Gravidanza, rapida crescita nell'età neonatale o adolescenziale	Emorragie acute e croniche (soprattutto dal tratto gastrointestinale o genito-urinario) Emolisi intravascolare Mestruazioni	Diete ricche di cereali e povere di carne Anziani e indigenti Malassorbimento

- **Momenti fisiologici di consumo aumentato**
- **Perdita, o distruzione a carattere immunologico**
- **Motivi dietetici o disturbi del gastro-intestino**



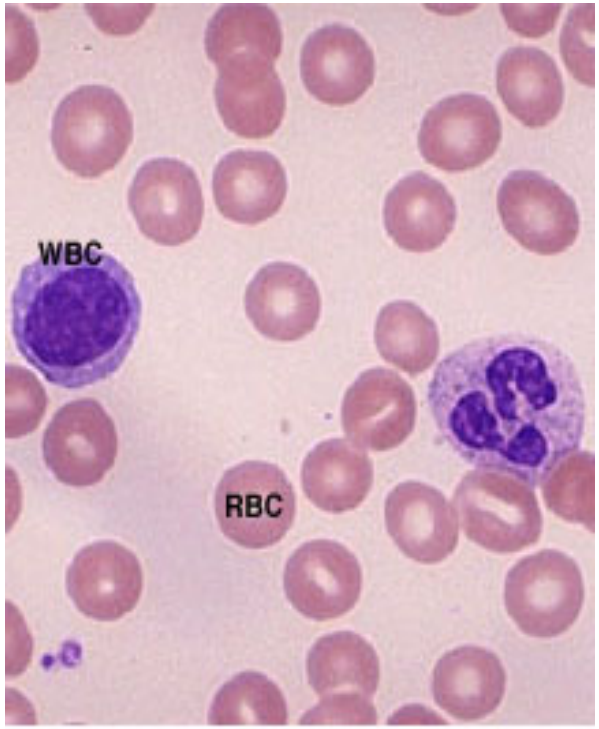
Anemia ipocromica
I globuli rossi sono più piccoli e più pallidi del normale.
E' presente anche anisopoichilocitosi (eterogeneità di dimensione e forma).

LA CAUSA PIU' COMUNE: LA CARENZA DI FERRO

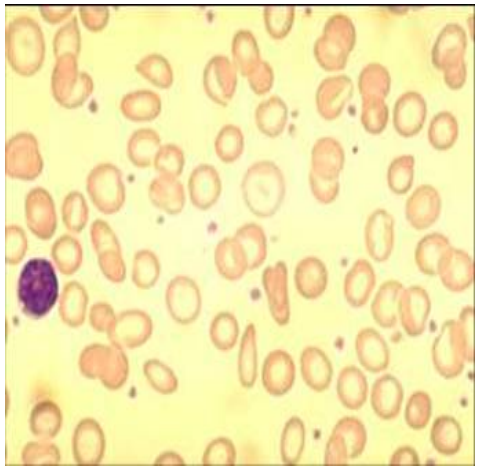


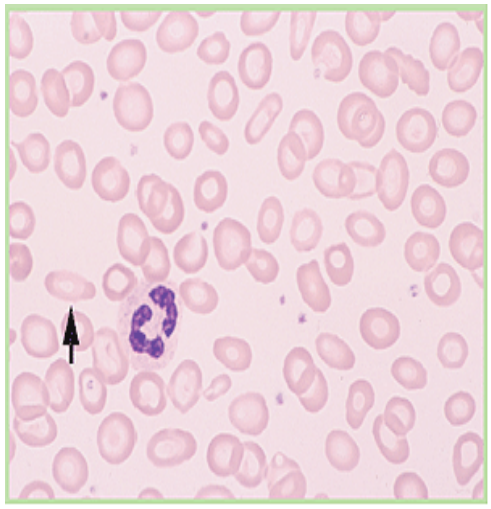
Iron Deficiency Anemia

ANISOCITOSI e POICHILOCITOSI per eritropoiesi anomala.



Normal Blood Smear

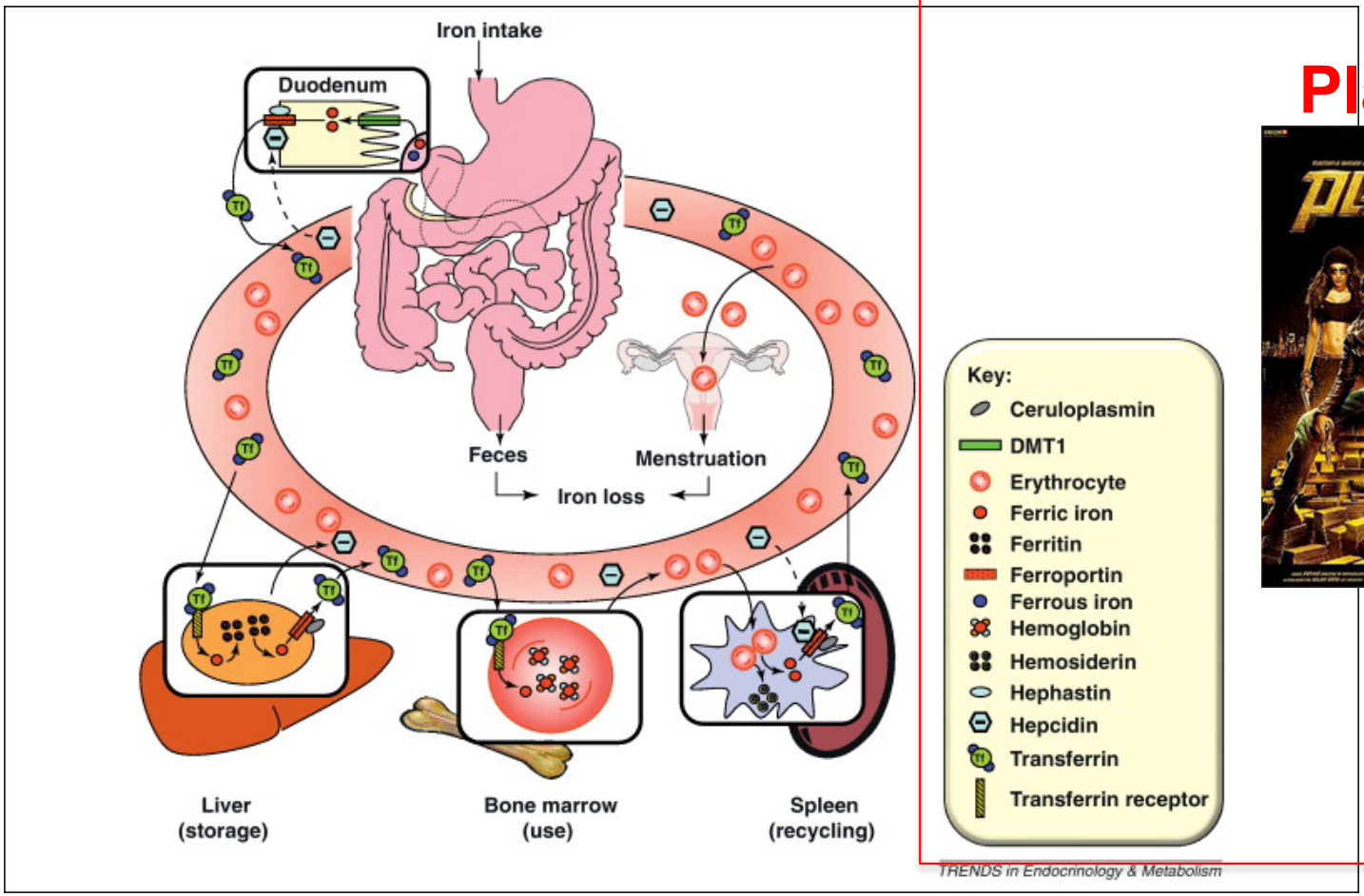




Il Ferro: Attività biologiche

TAB. 1.I - PROTEINE CONTENENTI FERRO	
Trasporto di ossigeno	- emoglobina - mioglobina
Trasporto di elettroni	- citocromi - NADH deidrogenasi
Sintesi del DNA	- ribonucleotide reduttasi
Ciclo dell'acido tricarbossilico	- aconitasi - succinico deidrogenasi
Sintesi delle prostaglandine e del tromboxano	- ciclo-ossigenasi
Sintesi del collagene	- prolina idrossilasi
Metabolismo dell'aldeide	- aldeide ossidasi
Metabolismo della xantina	- xantina ossidasi
Catabolismo degli aminoacidi aromatici	- fenilalanina idrossilasi - triptofano 2,3-diossigenasi
Catabolismo dei perossidi	- perossidasi - catalasi
Detossificazione di farmaci	- citocromo P450 e b5

Il Ferro: metabolismo

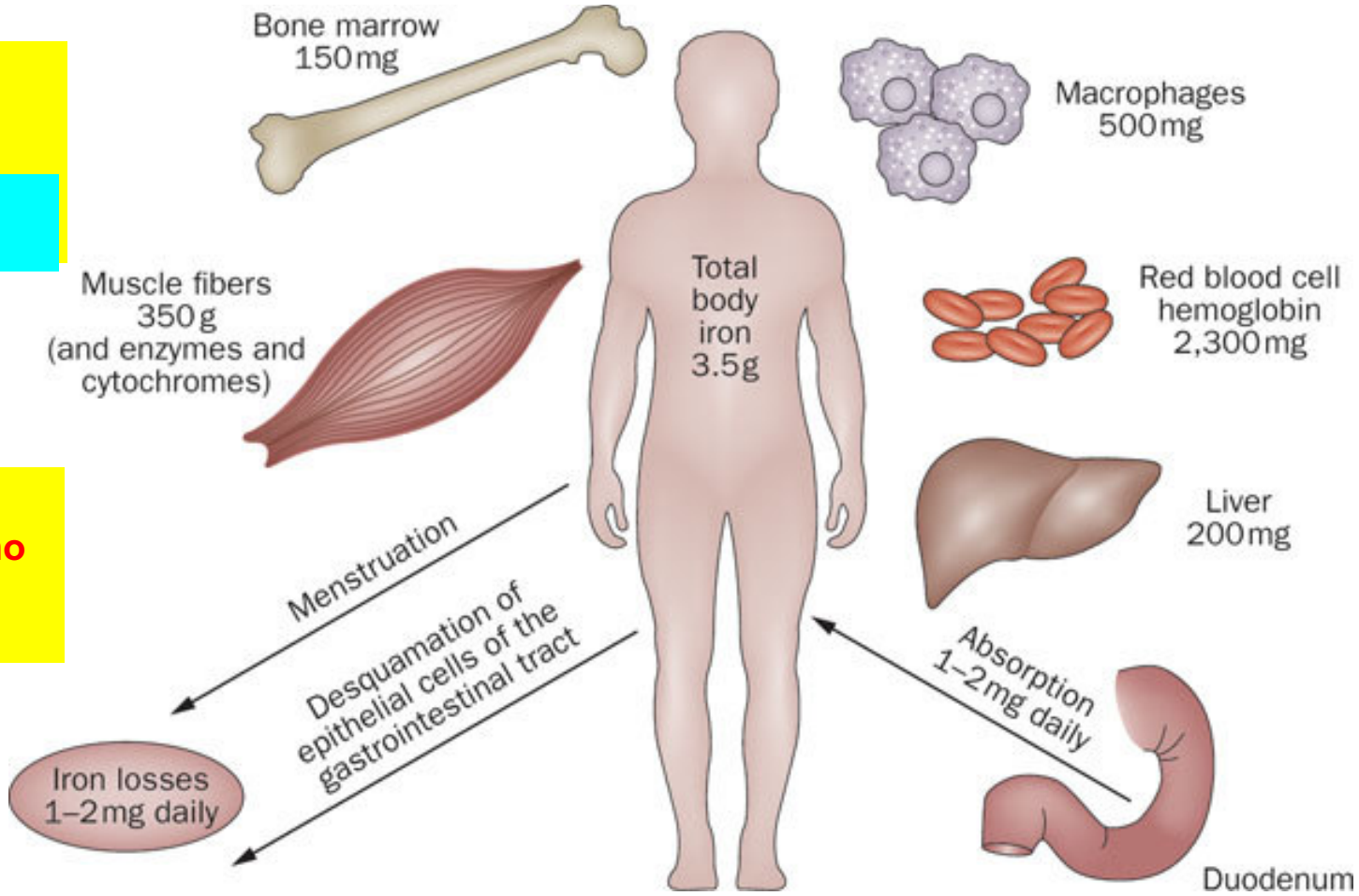


The Players

Assorbimento & Eliminazione del Ferro

Ferro alimentare contenuto in una dieta congrua

~10-30 mg/die



Quantità di Ferro assorbita ogni giorno

~5-10 mg/die

Ferro eliminato ogni giorno con bile, desquamazione epiteliale intestinale, urine, sudore, esfoliazione continua

~0.6-1.6mg/die

Emorragia mestruale

~0.5 mg Fe/ml sangue

vai a slide 32

Ferro & alimentazione

ALIMENTO	ALTO	ALIMENTI	BASSO
Milza di bovino	42,0	Salsiccia fresca	2.8
Fegato di suino	18,0	Pane integrale	2.5
Cacao amaro in polvere	14,43	Uovo intero	2.5
Fegato di ovino	12.6	Manzo magro	2.3
Fegato di bovino	8.8	Salame	2.3
Radicchio verde	7.8	Vitello	2.3
Fagioli secchi	6.7	Grissini	2.3
Tuorlo d'uovo	6.6	Conserva di pomodoro	2.2
Ceci secchi	6.1	Pasta all'uovo.	2.1
Ostriche	6.0	Prosciutto cotto	2.0
Cozze	5.8	agnello	1.9
Fiocchi d'avena	5.2	gallina	1.6
Lenticchie	5.1	Pollo intero	1.5
Cioccolata fondente	5.0	Marmellata di frutta	1.4
Lievito di birra	4.9	coniglio	1.3
Mandorle dolci	4.6	brioches	1.3
prezzemolo	4.2	tonno	1.3
Farina d'avena	4.2	sgombro	1.2
Trippa di bovino	4.0	Prosciutto crudo	1.2
Frumento duro	3.8	funghi	1.2
Frumento tenero	3.6	fagiolini	0.9
Carne di cavallo	3.6	sogliola	0.8
Fagioli freschi	3.3	Pane tipo 0 (100g)	0.8
Pasta glutinata	3.2	grana	0.8
Cioccolata al latte	3.0	banane	0.8
spinaci	3.0	patate	0.6
		Riso brillato	0.6

Ritorna alla slide di partenza

Ritorna alla slide di partenza

Fabbisogno & Estraibilità del Ferro

FASI DELLA VITA	FABBISOGNO GIORNALIERO
Bambini/e dai 6 mesi ai 3 anni	7 mg
Bambini/e dai 4 ai 10 anni	9 mg
Ragazzi adolescenti	12 mg
Ragazze adolescenti non ancora fertili	12 mg
Ragazze adolescenti fertili	18 mg
Uomini adulti	10 mg
Donne in età fertile	18 mg
Donne in gravidanza	30 mg
Donne in allattamento	18 mg
Donne in menopausa	10 mg

~10-35% del ferro presente negli alimenti animali

~ 2-10% del ferro contenuto nei vegetali viene effettivamente assorbito

ALIMENTO	Mg di ferro/100 grammi	Mg di ferro presumibilmente assorbiti per 100 gr. di alimento
Fegato, frattaglie, frutti di mare	5-10	0,77
Carne di Cavallo	3,9	0,9
Carne di Bue	2,5	0,6
Altre carni (inclusi i salumi)	1-2	0,3-0,4
Pesci	1	0,1

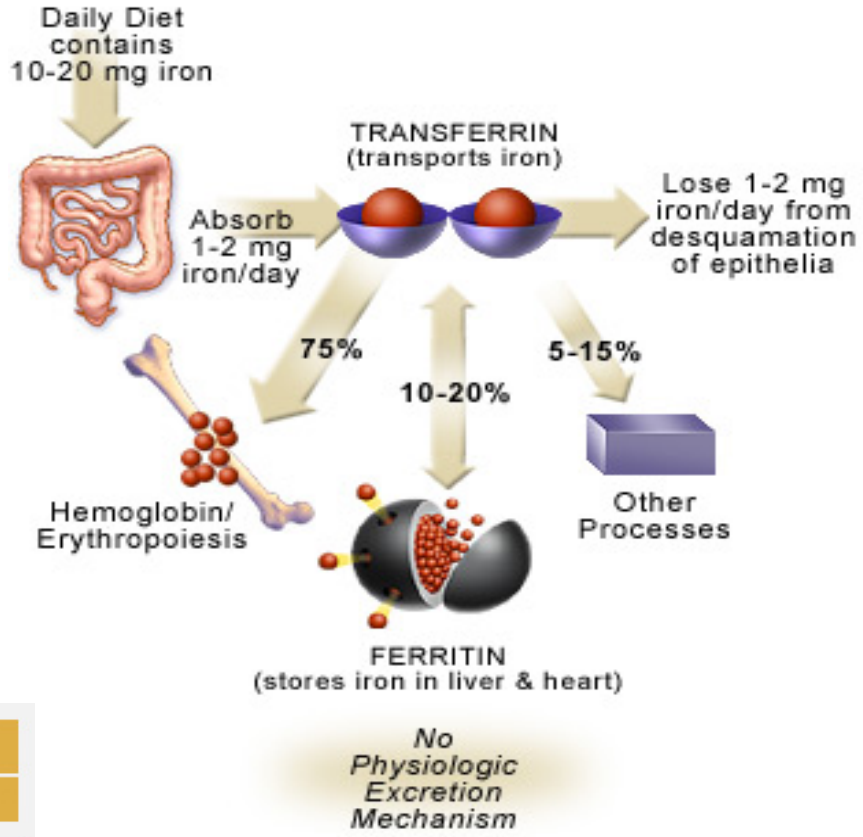
Contenuto in Ferro difficilmente assorbibile

ALIMENTO	Mg di ferro/100 grammi	Mg di ferro presumibilmente assorbiti per 100 gr. di alimento
Cacao, lievito	10	0,5
VERDURE (radicchio, spinaci, indivia, broccoletti) FRUTTA SECCA OLEOSA (noci, nocciole) CIOCCOLATO	1 - 5	0,2
LEGUMI (fagioli,ceci)	2	0,06
RISO, PASTA, UOVA	1,5	0,09
PANE	1	0,05
PASTICCERIA (torte, biscotti)	1 - 3	0,05-0,1
FRUTTA FRESCA, ORTAGGI, LATTE, FORMAGGI	< 1	<0,05

Assorbimento & Eliminazione del Ferro

In individuo adulto normale sono presenti 3-5 gr di ferro (su 70 Kg), distribuiti sotto forma di:

- **Fe emoglobinico (~70%)**
- **Fe di deposito (ferritina): fegato, milza, muscolo, midollo (10-27%)**
- **Ferritina plasmatica (0.004%)**
- **Fe mioglobinico (3-10%)**
- **Fe degli enzimi (ferroproteine): coenzima di perossidasi, catalasi, citocromi (0.2%)**
- **Fe di trasporto: transferrina (0.1%)**



TYPE OF IRON	CONCENTRATION (MG IRON/KG BODY WEIGHT)	
	Men [% of total]	Women [% of total]
Functional iron		
Haemoglobin	31 [62]	28 [70]
Myoglobin	5 [10]	4 [10]
Haem enzymes	1 [2]	1 [2.5]
Non-haem enzymes	1 [2]	1 [2.5]
Transport iron		
Transferrin	<1 (0.2 [0.4])	<1 (0.2 [0.5])
Storage iron		
Ferritin	8 [16]	4 [10]
Haemosiderin	4 [8]	2 [5]
Total	~50	~40

Assorbimento del ferro: Duodeno (~10% del totale)
Influenzato da:

- **Quantità e biodisponibilità nella dieta**
- **Dai depositi organici di Ferro**
- **Velocità di Eritropoiesi**
- **Ipossia dei tessuti**

Assorbimento

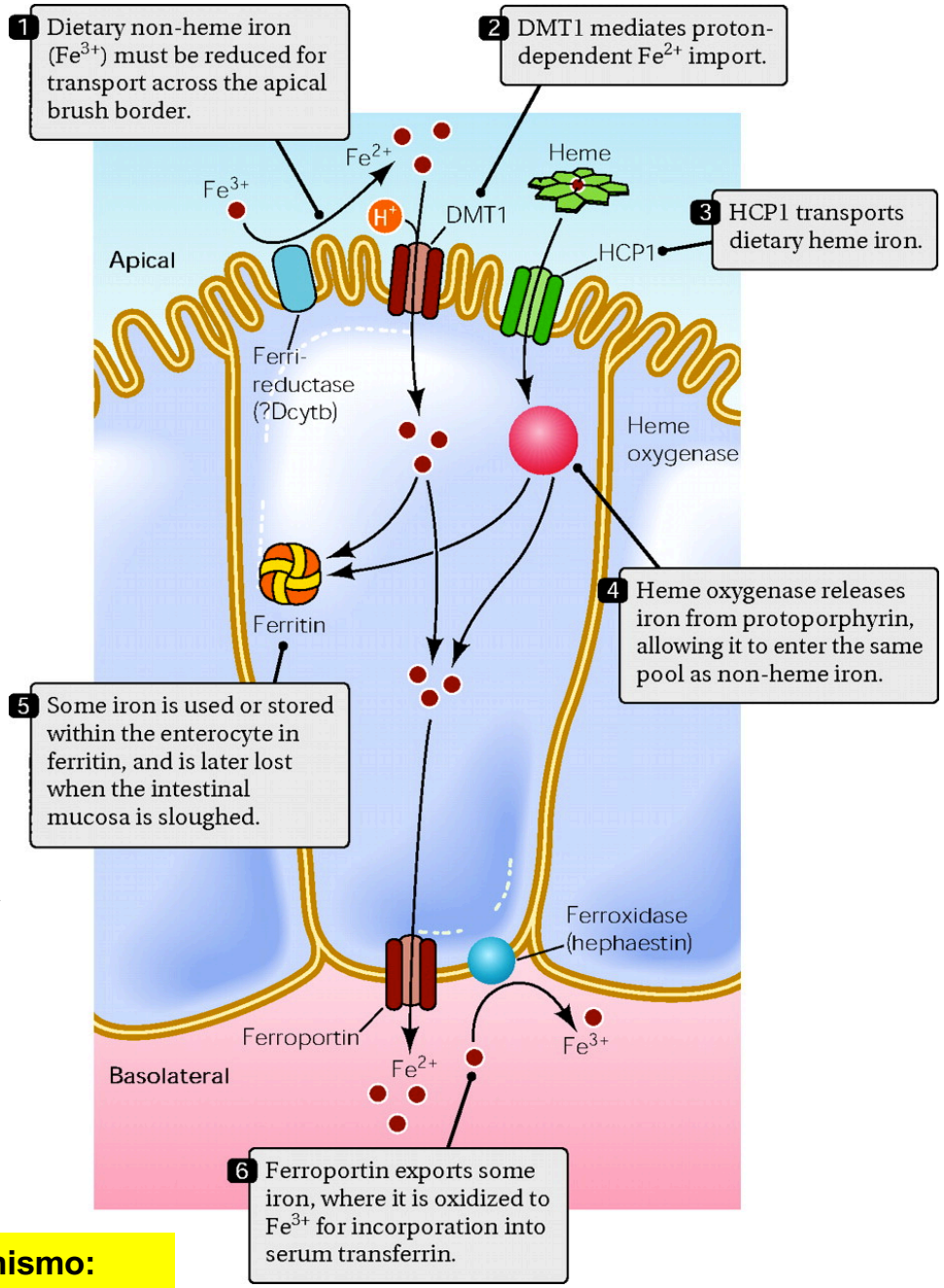
- **Processo attivo: duodeno, dove, attraverso specifici traslocatori, il Ferro giunge nel citosol delle cellule della mucosa intestinale**
- **Poco efficiente**
  - ✓ **Normale: <10%**
  - ✓ **In caso di deficit di Fe: 30%**

◆ **IN**

- **DMT1 (= Divalent Metal Transporter 1; alias Nramp2, DCT1, and SLC11A2)**
- **HCP1 (=heme carrier protein 1)**

◆ **OUT**

- **Ferroportina-1 (SLC40A1)**
  Unica proteina transmembrana conosciuta per trasportare ferro fuori dalla cellula.
- **Efestina (HEPH) ferrossidasi (Fe2+ -> Fe3 >> Transferrina)**



Assorbimento influenzato dalla [ferro] presente nell'organismo:
- ✓ **carenza di ferro => aumentato assorbimento intestinale**
- ✓ **sovraccarico di ferro => diminuzione dell'assorbimento.**

http://physiologyonline.physiology.org/content/21/2/115

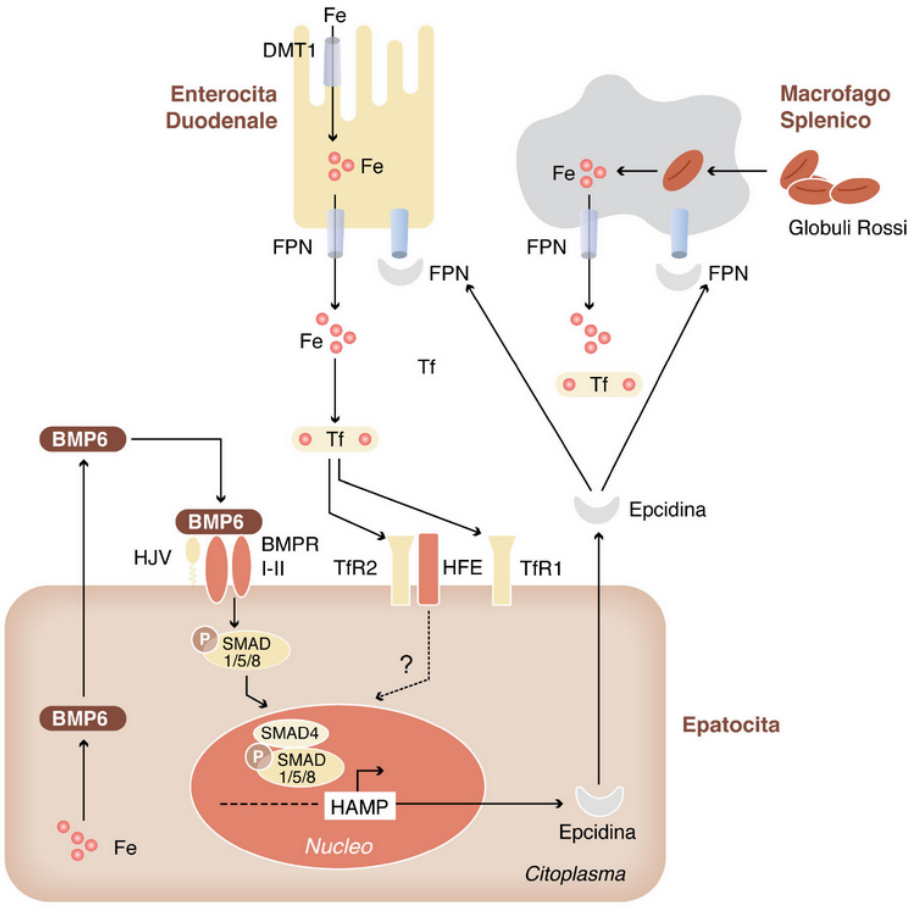
Fegato

- **Principale sede di deposito del ferro (con sistema reticolo-endoteliale). Il ferro arriva al fegato legato alla transferrina.**
- **Dal fegato il ferro può essere nuovamente ceduto alla transferrina in caso di necessità.**
- **Il fegato è l'organo più precocemente coinvolto nelle malattie da sovraccarico di ferro.**

- **Epcidina: peptide epatico che regola l'omeostasi sistemica del ferro.**

Prodotta nel fegato da un precursore di 84 aminoacidi (pro-epcidina) per l'azione di proteasi che danno luogo ad un peptide maturo di 25 aminoacidi.

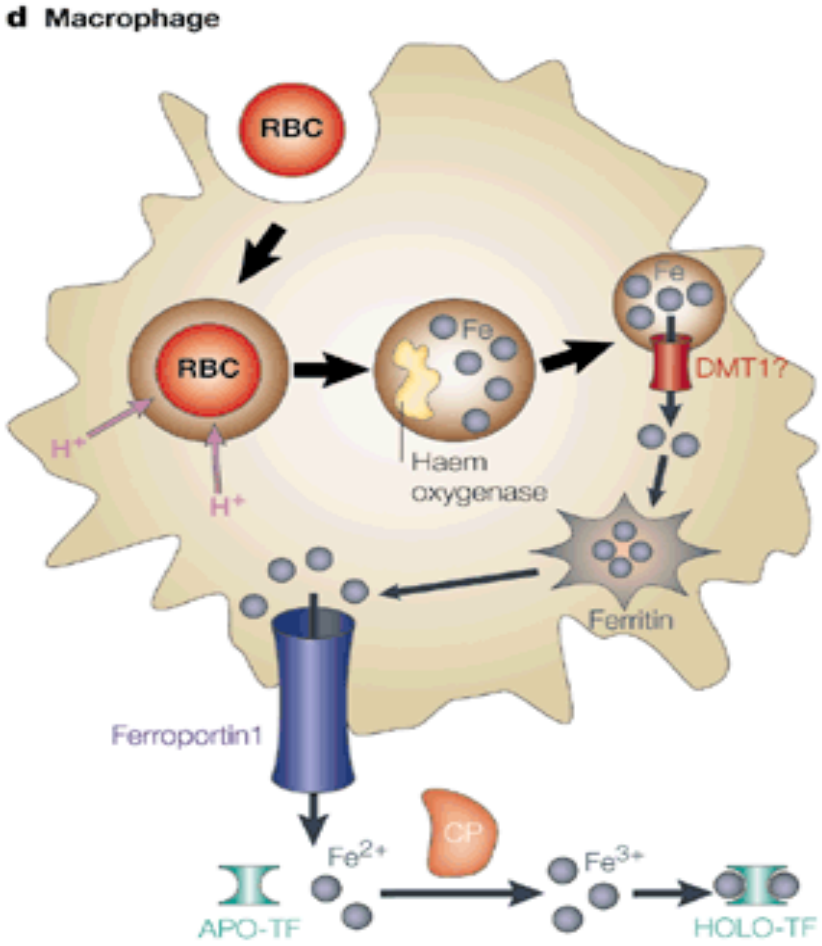
Funzione:
Lega Ferroportina, =>> internalizzazione e degradazione lisosomiale della FPN =>> Inibisce il rilascio di ferro alla transferrina circolante



- **Eccesso epcidina => Ferro non viene assorbito dall'intestino**
- **Carenza epcidina => Ferro viene assorbito**
- **Sintesi di epcidina => regolata dalla quantità di Ferro presente nell'organismo**

Macrofagi

- **"Spazzini" delle emazie invecchiate.**
- **Emoglobina => Globina & Eme**
- **Eme => ferro (macrofagi)=> rilasciato alla transferrina => midollo osseo**



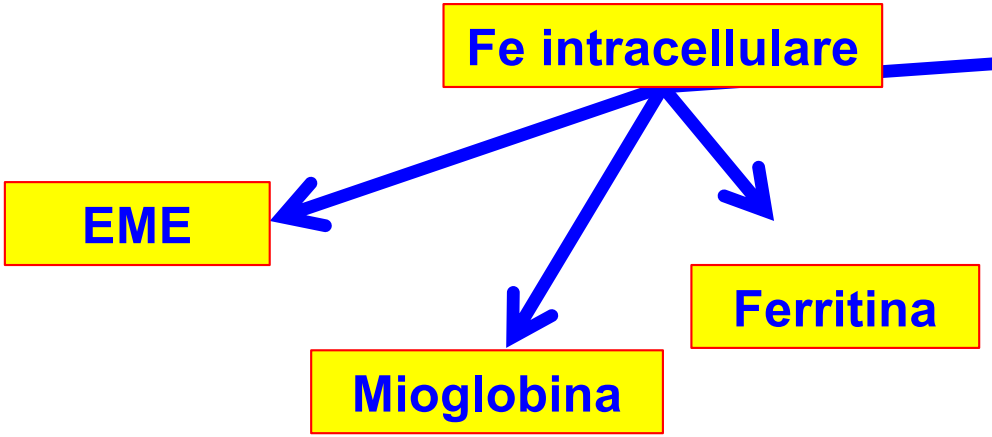
Transferrina & Ferritina

- Ferro libero => altamente tossico per i tessuti
- Legato a proteine specifiche, deputate alla regolazione del suo metabolismo, al suo trasporto e deposito.

•Assorbimento del ferro regolato dal fegato (storage regulator) e dal midollo osseo (erithroid regulator)

•Fe in "mobilità": Transferrina (cede il ferro a tutti i tessuti, in particolare ai precursori eritroidi)
Ogni molecola di transferrina può legare al massimo due atomi di ferro.

•Fe in "deposito": Ferritina (fegato, milza, midollo osseo)
Ogni molecola di FTN può contenere fino a 4500 atomi di ferro.

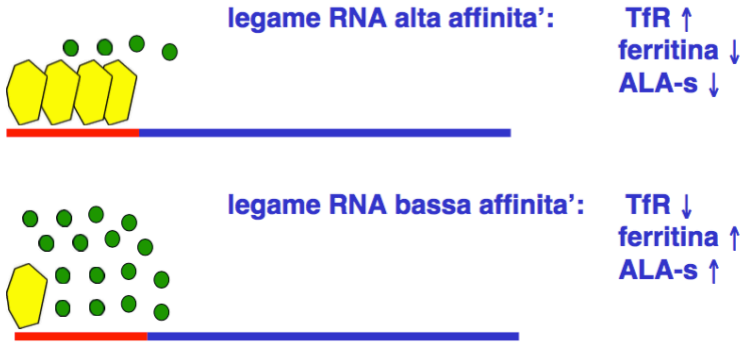


IRE-BP

IRE-BP: iron-responsive element binding protein

proteina che si lega all'RNA e ne regola la traduzione degli mRNA che contengono IRE (sequenza 28 nucleotidi)

- recettore della transferrina
- ferritina
- ALA sintetasi



Terapia dell'anemia da carenza di ferro

Eliminare la causa della deplezione

1) Visita ginecologica
2) Endoscopia
3) Visita chirurgica (emorroidi)

Tipo di ferro

1) solfato ferroso per bocca
2) ferro carbonato per bocca
3) ferro destrano EV

Durata della terapia

1) almeno 6 mesi per bocca
2) almeno 1 mese EV

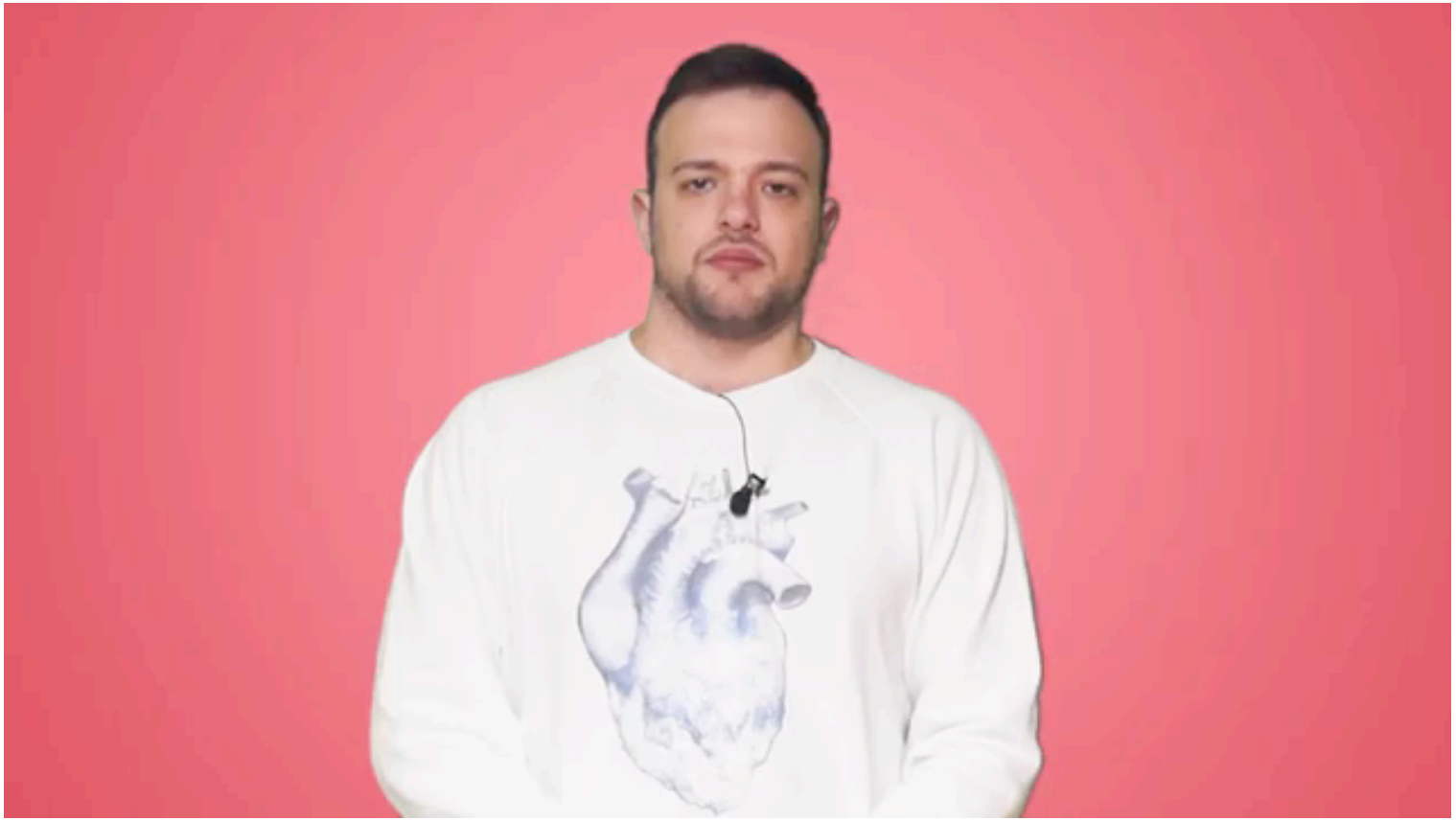
Controllo dell'efficacia

1) controllare crisi reticolocitaria (1 settimana)
2) controllare incremento Hb (1 mese)
3) controllare ferritinemia (6 mesi)

Quiz Anemia da carenza di Ferro

Anemia Sideropenica

https://youtu.be/h37Oacl6rbM



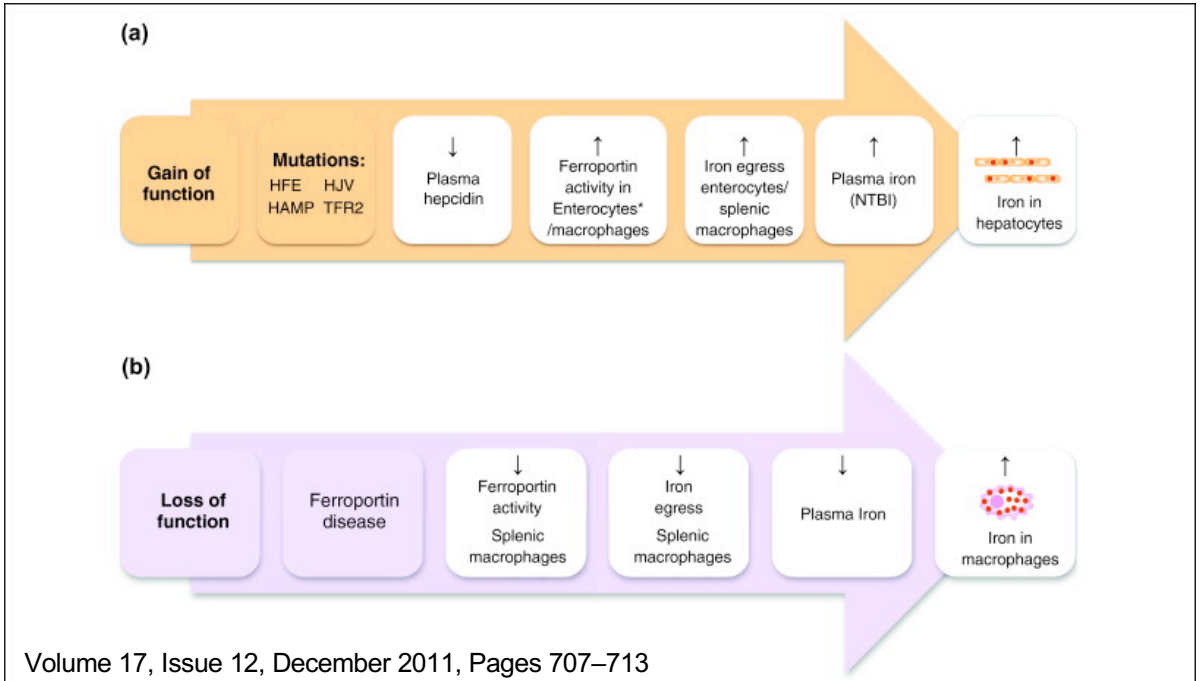
Classification of Hereditary Haemochromatosis

Classification	Mutation
Haemochromatosis type 1: "classical"	HFE
Haemochromatosis type 2A: juvenile	Haemojuvelin "HJV" (also known as RGMc and HFE2)
Haemochromatosis type 2B: juvenile	hepcidin antimicrobial peptide (HAMP) or HFE2B
Haemochromatosis type 3	transferrin receptor-2 (TFR2 or HFE3)
Haemochromatosis type 4/ African iron overload	ferroportin (SLC11A3/SLC40A1)

Anemie SIDEROBLASTICHE

Si manifestano quando il ferro presente nell'organismo non viene utilizzato e si accumula in granuli disposti ad anello attorno al nucleo di una certa quota di eritroblasti, formando strutture cellulari dette appunto eritroblasti ad anello o sideroblasti.

Principale forma di anemia sideroblastica è l'emocromatosi: malattia genetica ereditaria piuttosto frequente (prevalenza: 1/350 individui).



Volume 17, Issue 12, December 2011, Pages 707–713
Iron disorders of genetic origin: a changing world

TRENDS in Molecular Medicine

ANEMIE di Tipo 4: EMOLITICHE

- **Gruppo eterogeneo caratterizzate tutte da un accorciamento significativo della vita media delle emazie in circolo.**
- **Emolisi acuta o cronica, intra- o extra-vascolare.**

Tabella 11-4. Principali eziologie delle anemie emolitiche in base alla localizzazione del difetto

Fattori estrinseci	Anomalie di membrana	Difetti interni al globulo rosso
Splenomegalia	Sferocitosi ereditaria (rare: ellissocitosi, stomatocitosi)	Deficit enzimatici ereditari nella via glicolitica (ad es. piruvato chinasi)
Anticorpi: anemie immunoemolitiche	Anemia ad acantociti o "spur cell anemia"	Deficit enzimatici ereditari nello shunt degli esosomonofosfati
Traumi meccanici: anemia emolitica microangiopatica	Emoglobinuria parossistica notturna	Emoglobinopatie
Infezioni, tossine		Talassemie

Le anemie da fattori estrinseci, l'anemia a "spur cell" e l'emoglobinuria parossistica notturna sono dovute a cause acquisite, le altre forme emolitiche a cause ereditarie

TABELLA 1

1. ANEMIE EMOLITICHE EREDITARIE

1. 1. ANEMIE EMOLITICHE DA DIFETTO DELLA MEMBRANA
- 1.1.1. sferocitosi ereditaria
- 1.1.2. ellissocitosi e piropoichilocitosi ereditarie
- 1.1.3. altre forme ereditarie (stomatocitosi, acantocitosi)

1. 2. ANEMIE EMOLITICHE DA DIFETTO ENZIMATICO
- 1.2.1. della via glicolitica di Embden-Meyerhof
- 1.2.2. dello shunt degli esoso-monofosfati

1. 3. ANEMIE EMOLITICHE DA DIFETTO DELLE CATENE GLOBINICHE
- 1.3.1. varianti emoglobiniche stabili
- 1.3.2. varianti emoglobiniche instabili

2. ANEMIE EMOLITICHE ACQUISITE

2. 1. ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI
- 2.1.1. da anticorpi caldi
- 2.1.2. da anticorpi freddi
  - 2.12.1. da agglutinine fredde
  - 2.12.2. da emolisine bifasiche
- 2.1.3. "mixed"
- 2.1.4. con test dell'antiglobulina diretto negativo

2. 2. ANEMIE EMOLITICHE IMMUNOMEDIATE DA FARMACI
- 2.2.1. con meccanismo dell'immunocomplesso
- 2.2.2. con meccanismo dell'adsorbimento del farmaco
- 2.2.3. con meccanismo di induzione dell'autoimmunità

2. 3. ANEMIE EMOLITICHE DA ALLOANTICORPI
- 2.3.1. malattia emolitica del neonato
- 2.3.2. reazioni trasfusionali emolitiche

2. 4. EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

2. 5. ANEMIE EMOLITICHE MECCANICHE
- 2.5.1. microangiopatiche
- 2.5.2. da traumatismo cardiaco
- 2.5.3. emoglobinuria da marcia

2. 6. ANEMIE EMOLITICHE DA AGENTI CHIMICI

2. 7. ANEMIE EMOLITICHE DA AGENTI INFETTIVI

Anemie emolitiche

Ereditarie (da causa intra-globulare)

Dovute a difetti intrinseci agli eritrociti:

- ***Alterazioni genetiche membrana eritrocitaria***
- ***Da deficit enzimatici (G6PD)***
- ***Alterazioni genetiche dell emoglobina (emoglobinopatie: HbS, Talassemie)***

Acquisite (da causa extra-globulare)

Dovute alla presenza di anticorpi anti-eritrociti:

Alloanticorpi e autoanticorpi.

- **Ab prodotti da un individuo contro antigeni eritrocitari di soggetti di specie omologa ma geneticamente diversi dal soggetto che ha prodotto gli Ab.**
- **Naturali, presenza nel siero di Ab senza precedente immunizzazione(ab gruppo ABO per lo più IgM)**
- **Immuni: presenza Ab dopo stimolo antigenico di tipo IgG**

(più noti anticorpi anti-Rh. In seguito a: trasfusione sangue incompatibile, incompatibilità materno-fetale: Malattia Emolitica del Neonato)

Disordini genetici della maturazione dei GR

ALTERAZIONI DELL'EMOGLOBINA : EMOGLOBINOPATIE

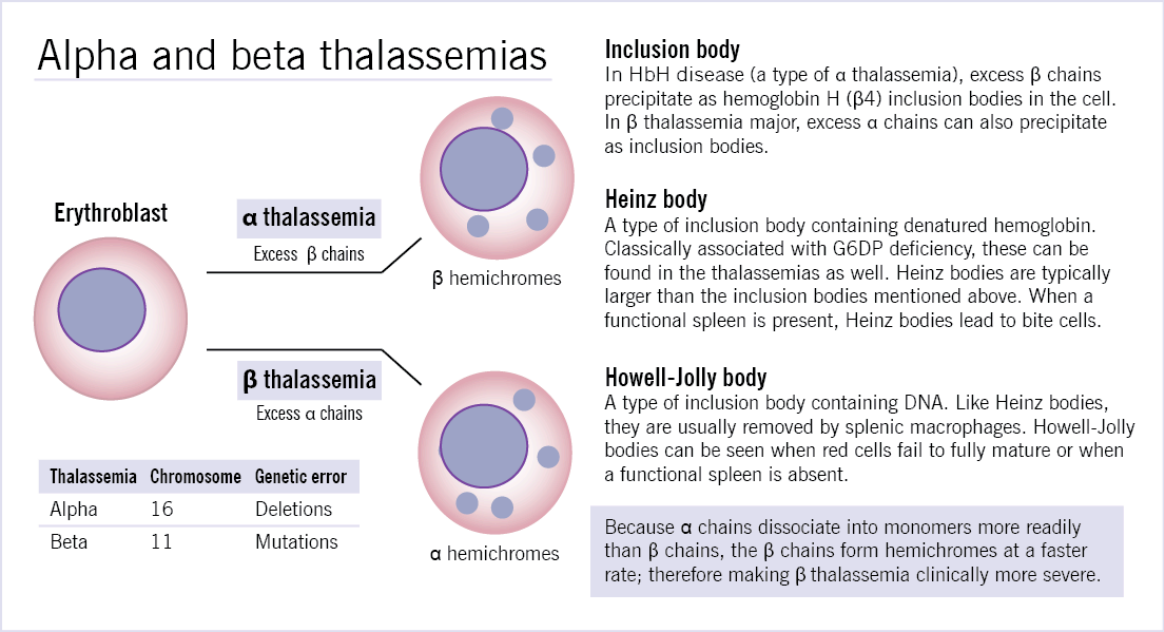
Tabella 11-5. Classificazione delle emoglobinopatie su base funzionale

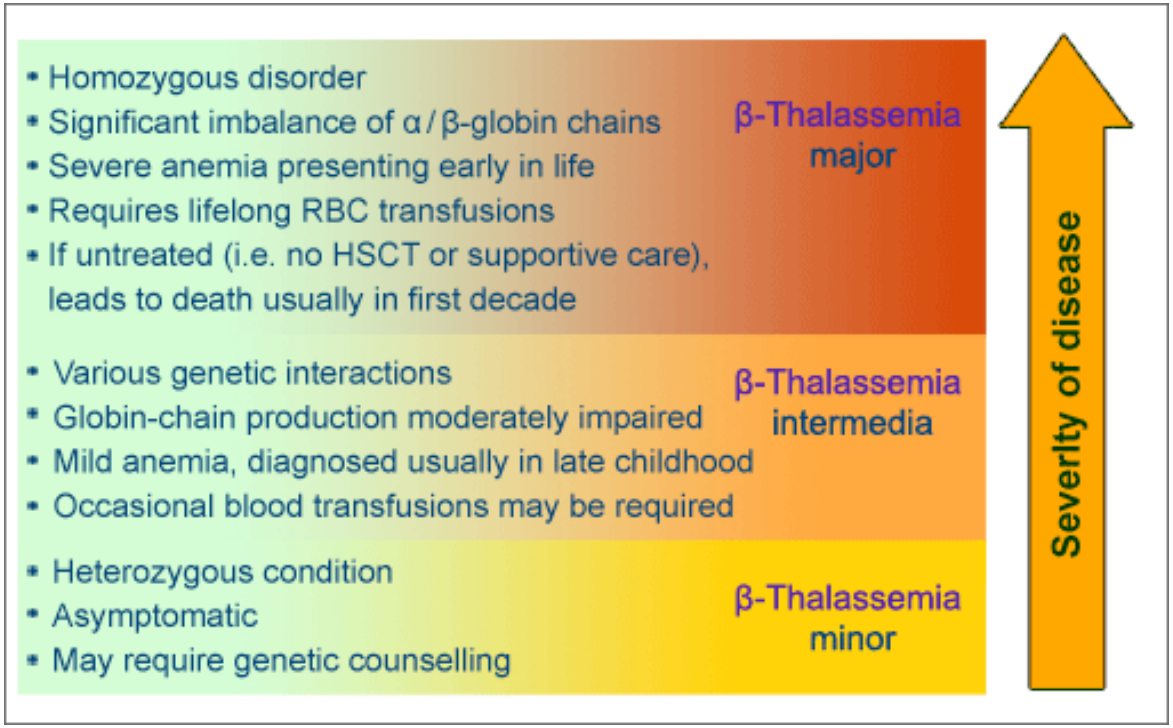
Emoglobinopatie strutturali con aterazione della sequenza aminoacidica	Deficit della biosintesi delle catene globiniche	Emoglobinopatie acquisite
Polimerizzazione → *HbS* → falcemia Precipitazione → HbC→ anemia emolitica ittero Aumentata affinità O_2→ policetemia Diminuita affinità O_2 → cianosi Alterato stato ossidativo Fe → metaemoglobinemia, cianosi	α- Talassemia β- Talassemia Altre-talassemie Varianti strutturali con fenotipo talassemico (ad es Hb Lepore)	Metaemoglobina da esposizione a tossici Sulfaemoglobina da esposizione a tossici Carbossiemoglobina

1. ***Mutazioni nelle sequenze geniche***
2. ***Diminuita sintesi delle catene***
3. ***Cause chimiche esterne: tossici, proossidanti***

INSUFFICIENTE PROLIFERAZIONE
ANOMALIE DI STRUTTURA
ERITROCITI POCO RESISTENTI

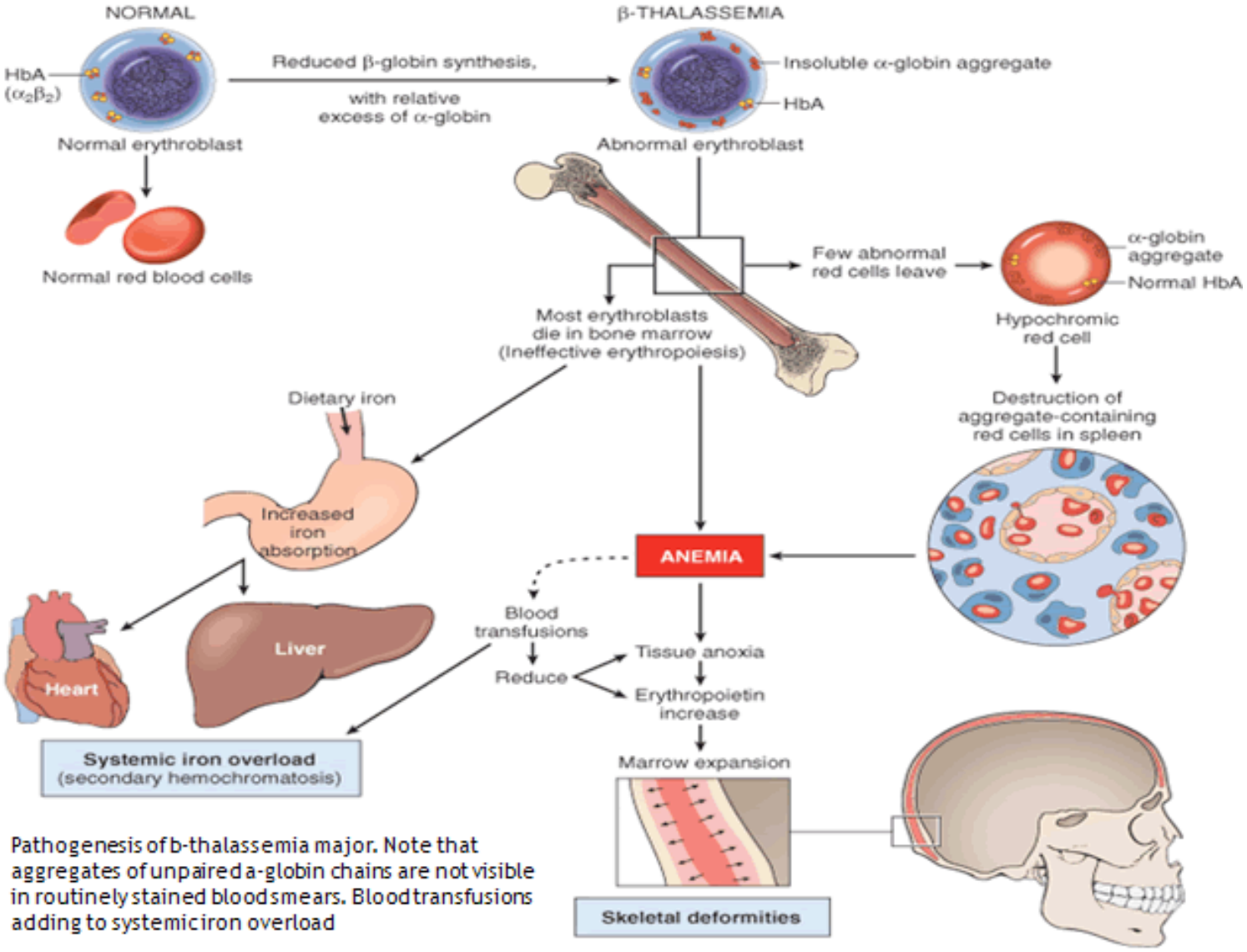
β-talassemia





Alterazioni quantitative dell'emoglobina

- **Mutazioni del gene della beta globina**
- **Emoglobina A (HbA): $\alpha 2 - \beta 2$**
- **Mancanza o riduzione della beta globina (diminuzione della HbA)**
- **Aumento delle catene alfa, che precipita come aggregati insolubili**
- **Ridotta plasticità ed accelerata rimozione, non solo degli eritrociti in circolo, ma anche dei precursori midollari (eritropoiesi inefficace)**
- **Ipocromia, microcitemia, anisopoichilocitosi**
- **Talassemia maggiore (omozigoti); minore (eterozigoti)**
- **Deformità scheletriche, ritardo nella crescita, epato-/spleno-megalia, emosiderosi**



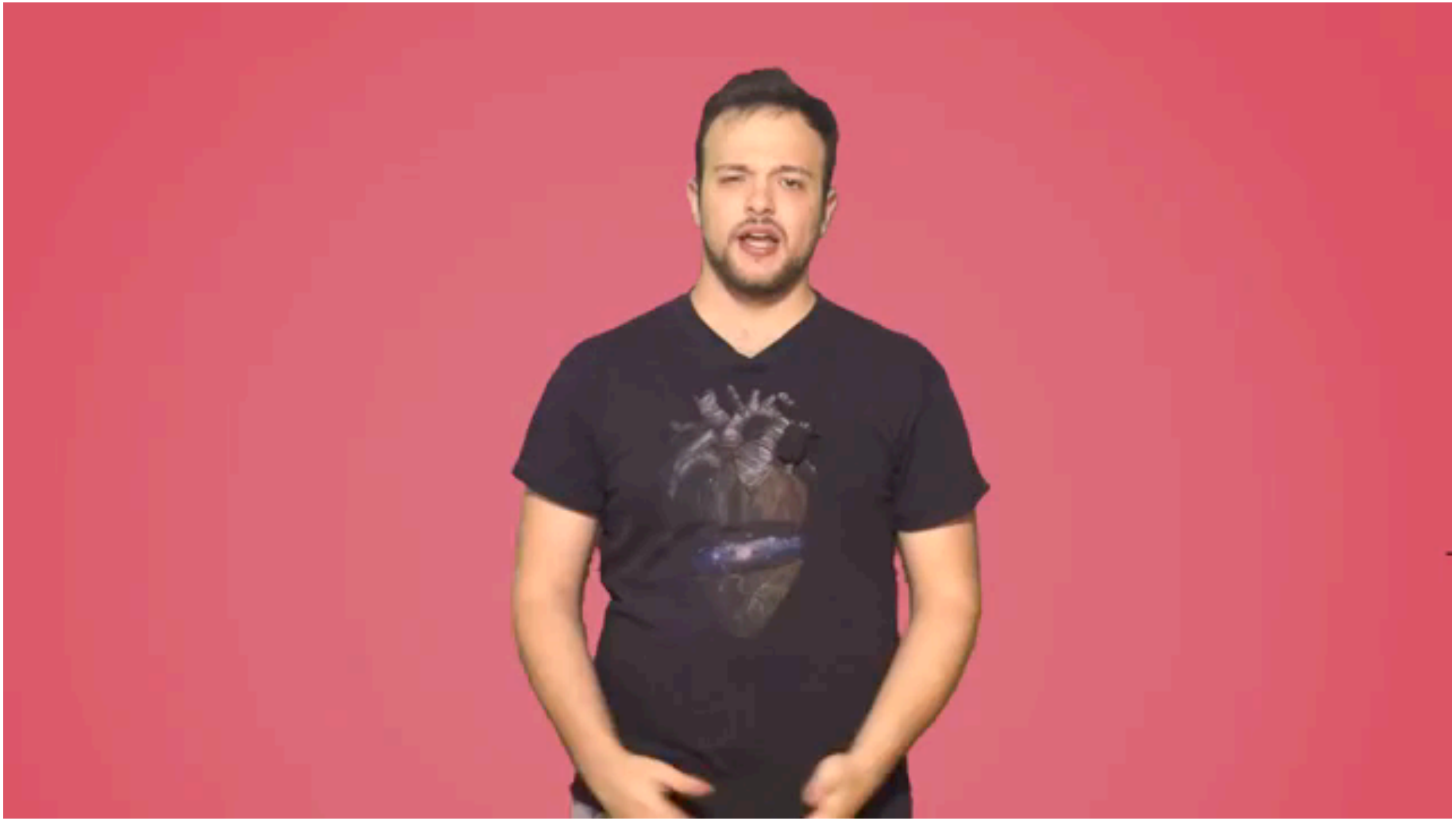
Pathogenesis of b-thalassemia major. Note that aggregates of unpaired a-globin chains are not visible in routinely stained blood smears. Blood transfusions adding to systemic iron overload

Fonte: http://medicinembbs.blogspot.com/2011/01/thalassemia.html

Fisiopatologia delle Talassemie

Talassemie in video

https://youtu.be/wMdV78jTNQ4



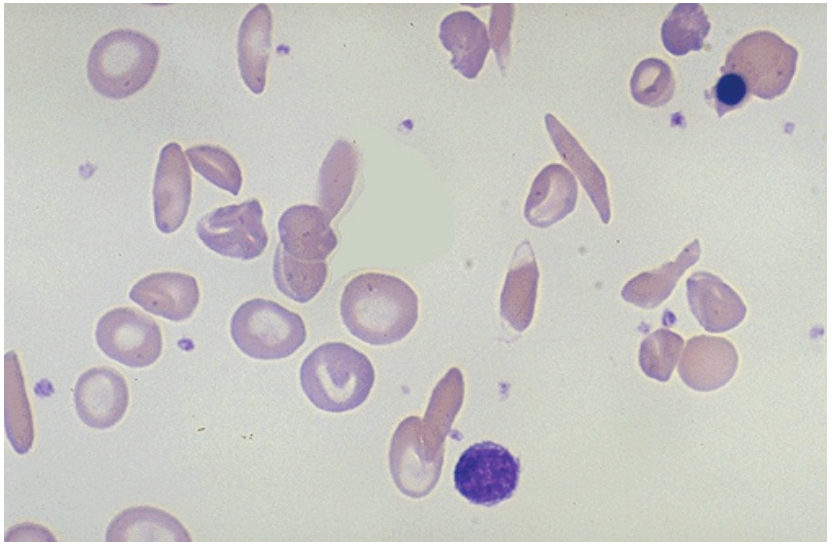
Anemia FALCIFORME

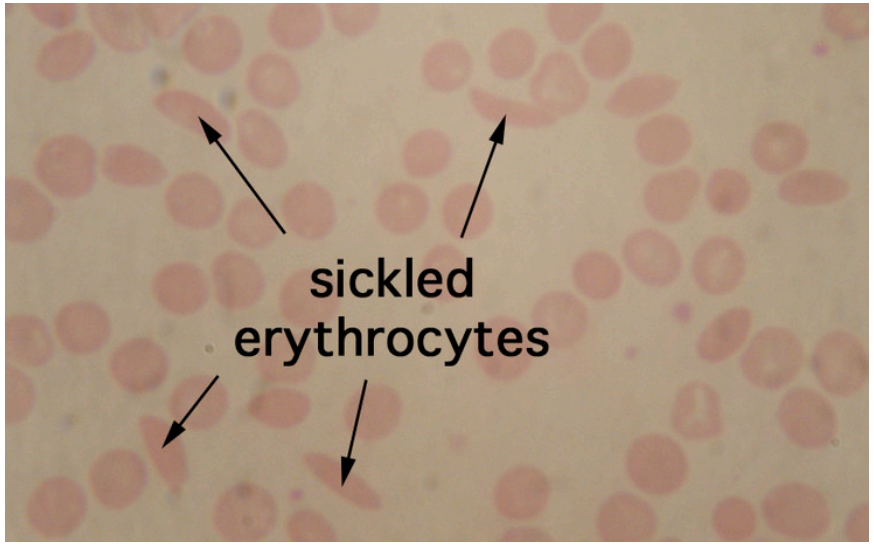
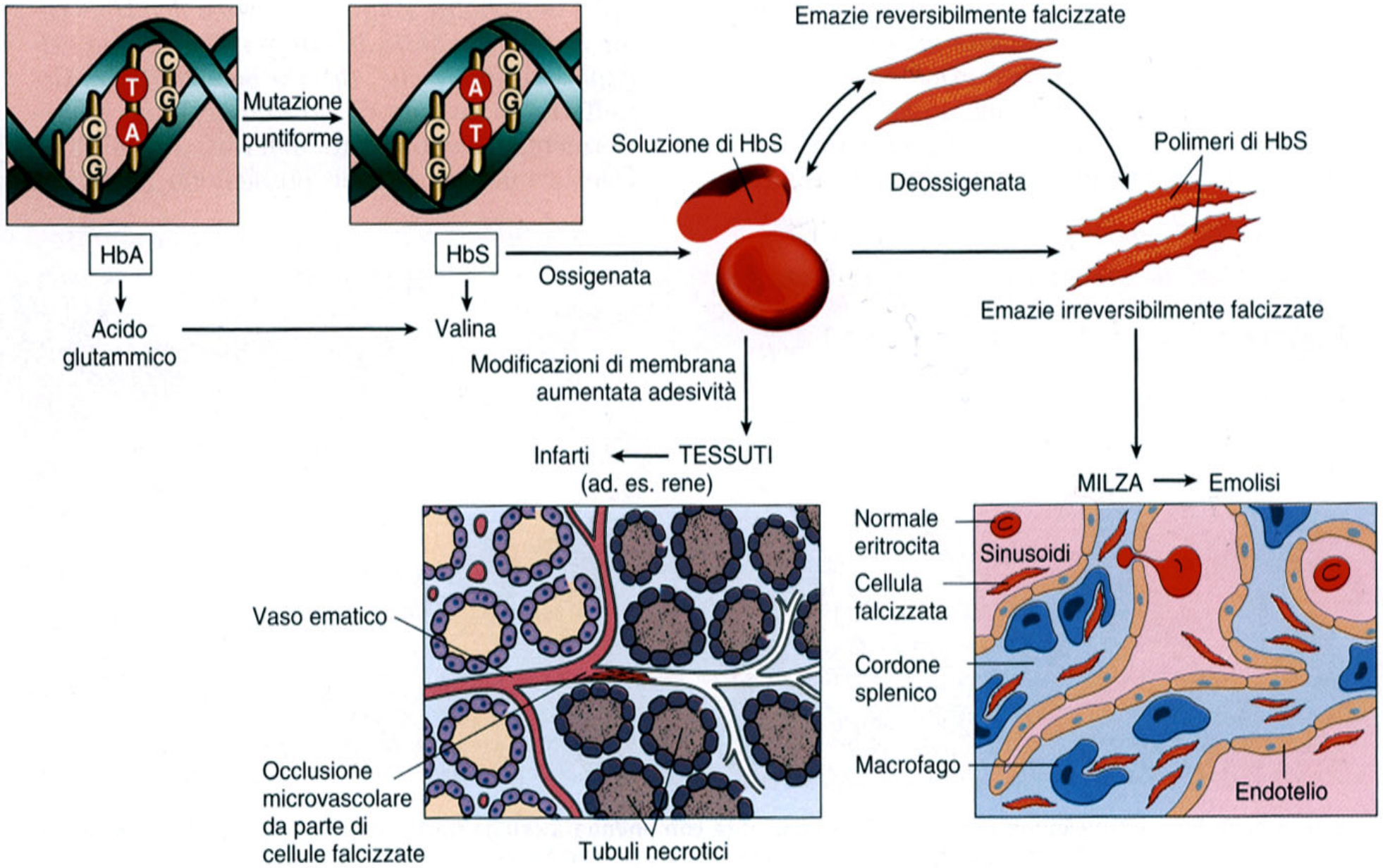
Alterazione qualitativa dell'emoglobina

Emoglobinosi S (HbS) o Drepanocitosi:

- **Catena β - posizione 6: una Valina prende il posto dell'acido Glutamico;**
- Emazie diventano rigide; non possono deformarsi => assumono l'aspetto "a falce".

➢ Iperbilirubinemia indiretta, urobilinogeno fecale e urinario.
➢ **Emolisi intravascolare** (per l'aspetto "a falce")
➢ **> viscosità plastica** con rallentamento flusso
➢ **VES <** perche gli eritrociti "a falce" interferiscono con la formazione dei "rouleaux" eritrocitarie.
➢ Elettroforesi per identificazione e quantificazione di HbS
➢ **Resistenze osmotiche >**
➢ **In striscio periferico:** anisopoichilocitosi più policromasia => "Cellule a Bersaglio"
➢ Test di FALCIZZAZIONE: incubazione del sangue periferico con metabisolfito di sodio, agente ossidante, con evidenza della falcizzazione delle emazie





Falcemia (Drepanocitosi - Sickle cell disease - Anemia a cell. Falciformi)