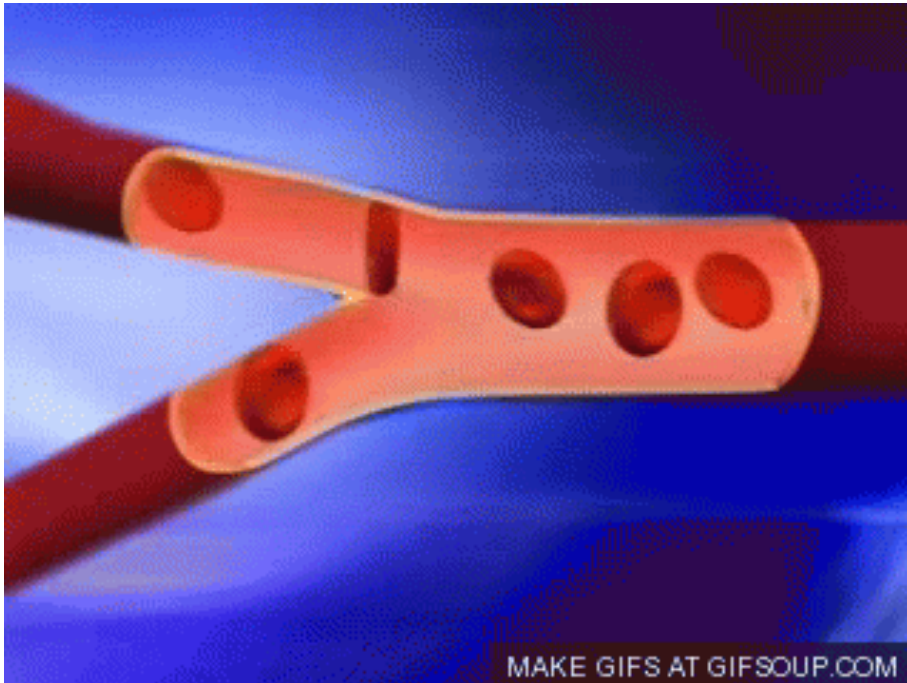


# Fisiopatologia del sangue (anemie)

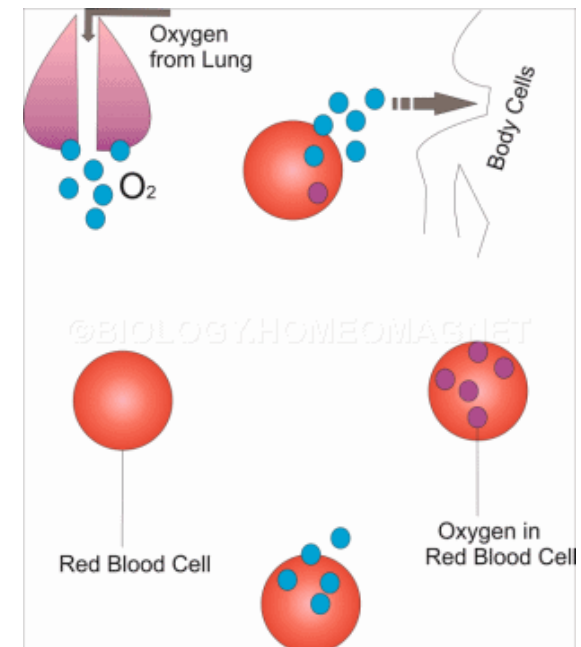
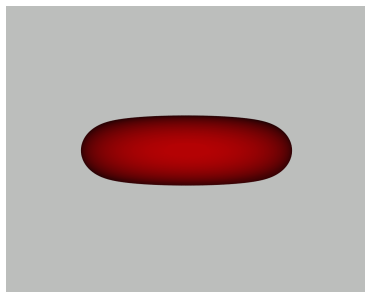


**Maurizio Romano, PhD**  
Dipartimento di Scienze della Vita  
Edificio R  
<http://tinyurl.com/edificior>  
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

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

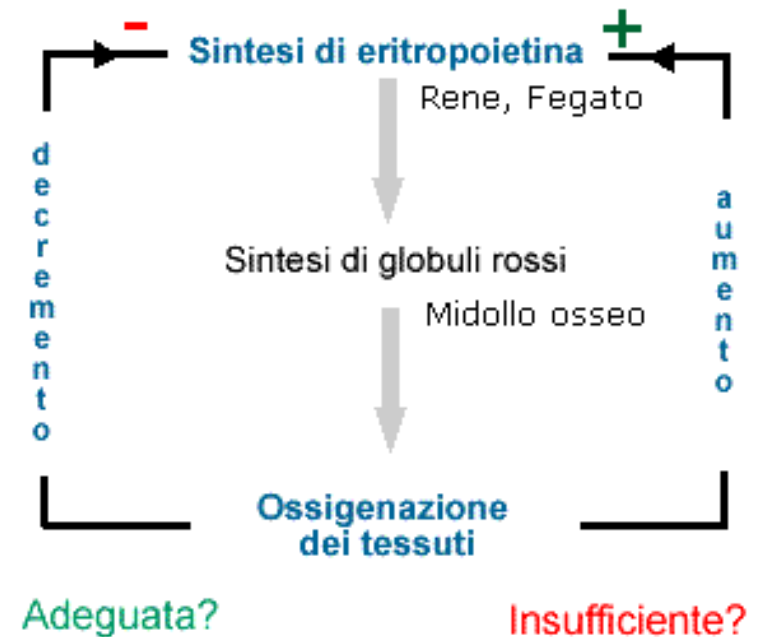
# Eritropoiesi

- **Eritrone** (Unità anatomo-funzionale dell'eritropoiesi): 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  $7 \times 2.5 \mu\text{m}$  in numero variabile da 4 a 5.5 milioni/ $\mu\text{L}$  di sangue. Citoplasma contiene emoglobina in soluzione (~30%).
- **Produzione**: Midollo osseo. Regolata dall'EPO.
- **Sangue**: tutti gli eritrociti circolano liberamente. Vita 120 giorni.
- **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 esosomofosfati e glutatione).
- **Funzione**: respirazione tissutale (trasporto  $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$ ).



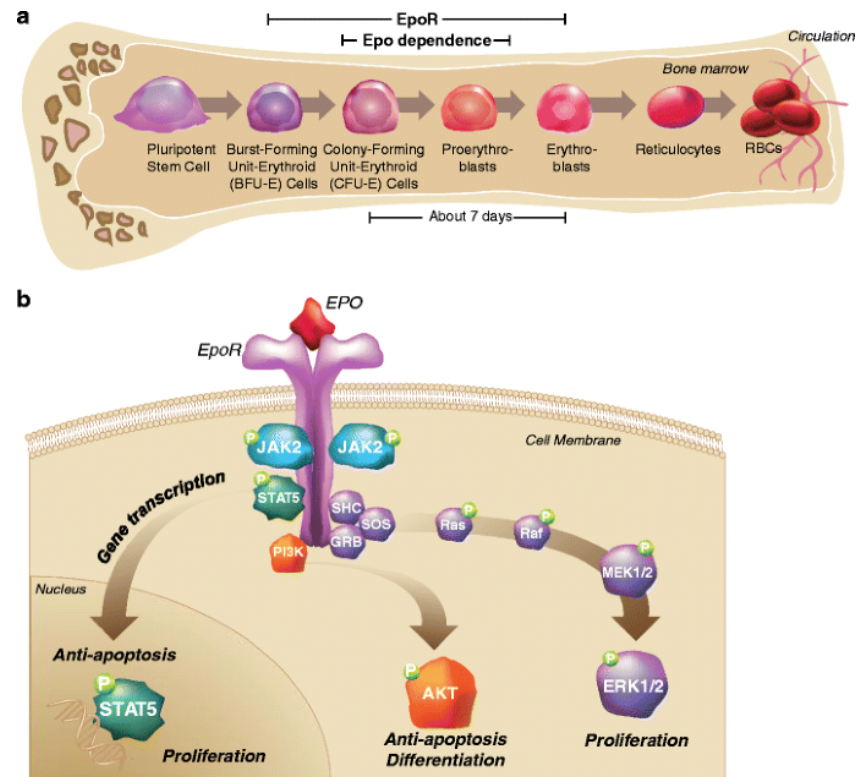
# Eritropoiesi & Eritropoietina

- ❖ **Eritropoietina (EPO):** ormone glicoproteico (193aa, di cui i primi 27 vengono persi al momento della secrezione) che regola l'eritropoiesi.
- ❖ Viene sintetizzata soprattutto dalle cellule del rene e in piccola parte dal fegato che diviene il principale produttore solo durante la vita fetale.
- ❖ L'organismo mantiene livelli sufficienti di ossigeno ed un numero relativamente stabile di eritrociti nel sangue tramite un meccanismo a feedback:
- ❖ EPO è prodotta e rilasciata nel sangue dai reni; la sua produzione è stimolata da condizioni di ipossiemia (presenza di basse concentrazioni ematiche di ossigeno).
- ❖ La quantità di EPO rilasciata nel circolo ematico dipende dai livelli di ossigeno e dalla funzionalità renale
- ❖ Una volta rilasciata al livello renale, EPO esplica la sua funzione nel midollo osseo, dove stimola la produzione eritrocitaria. L'EPO permane attiva per un breve periodo di tempo, dopodiché viene eliminata tramite l'urina
- ❖ Quando i livelli di ossigeno nel sangue si normalizzano, il rilascio dell'EPO diminuisce



# Eritropoiesi & Eritropoietina

- ❖ **Ipossia:** stimola la sintesi di **HIF-1  $\alpha$**  (hypoxia inducible factor- 1- $\alpha$ ) che induce l'attivazione del gene che codifica per l'eritropoietina (**EPO**).
- ❖ **Sede di sintesi:** le cellule che producono EPO nel rene sono le **cellule del tessuto interstiziale del rene** (cellule del peritubulo interstiziale corticali e le cellule del peritubulo interstiziale midollari). Queste cellule sono particolarmente sensibili ai livelli di ossigeno nel sangue e aumentano la produzione di EPO quando rilevano una bassa concentrazione di ossigeno nel tessuto renale, stimolando così l'eritropoiesi nel midollo osseo.
- ❖ **EPO => 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 [emoglobina, Hb] ematica di almeno il 10% rispetto al livello minimo normale

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

Esistono altri modi per definire la malattia, tra cui:

- **Valori di ematocrito inferiori al 40% nel caso degli uomini**
- **Valori di ematocrito inferiori al 37% nel caso delle donne**

**[ Hb ] nel sangue definisce il grado di anemia**

Grado	Gravità	Scala WHO Emoglobina	Scala NCI Emoglobina
0	Entro i limiti della norma	$\geq 11$	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

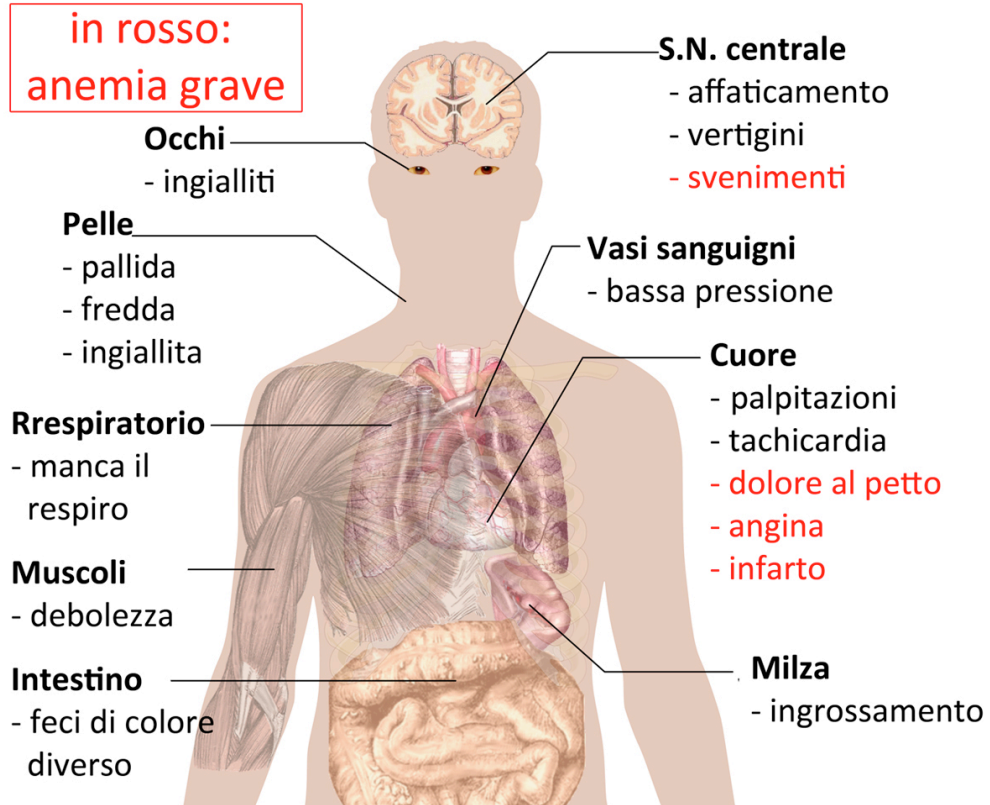
I livelli di emoglobina sono forniti in g/dl. NCI = National Cancer Institute; WHO = World Health Organization.

# 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**

## sintomi dell'anemia



## Indagini preliminari:

### Conteggio ematico totale

Conferma l'anemia e mostra una concomitante leucopenia o trombocitopenia se presente, così come evidenza 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.

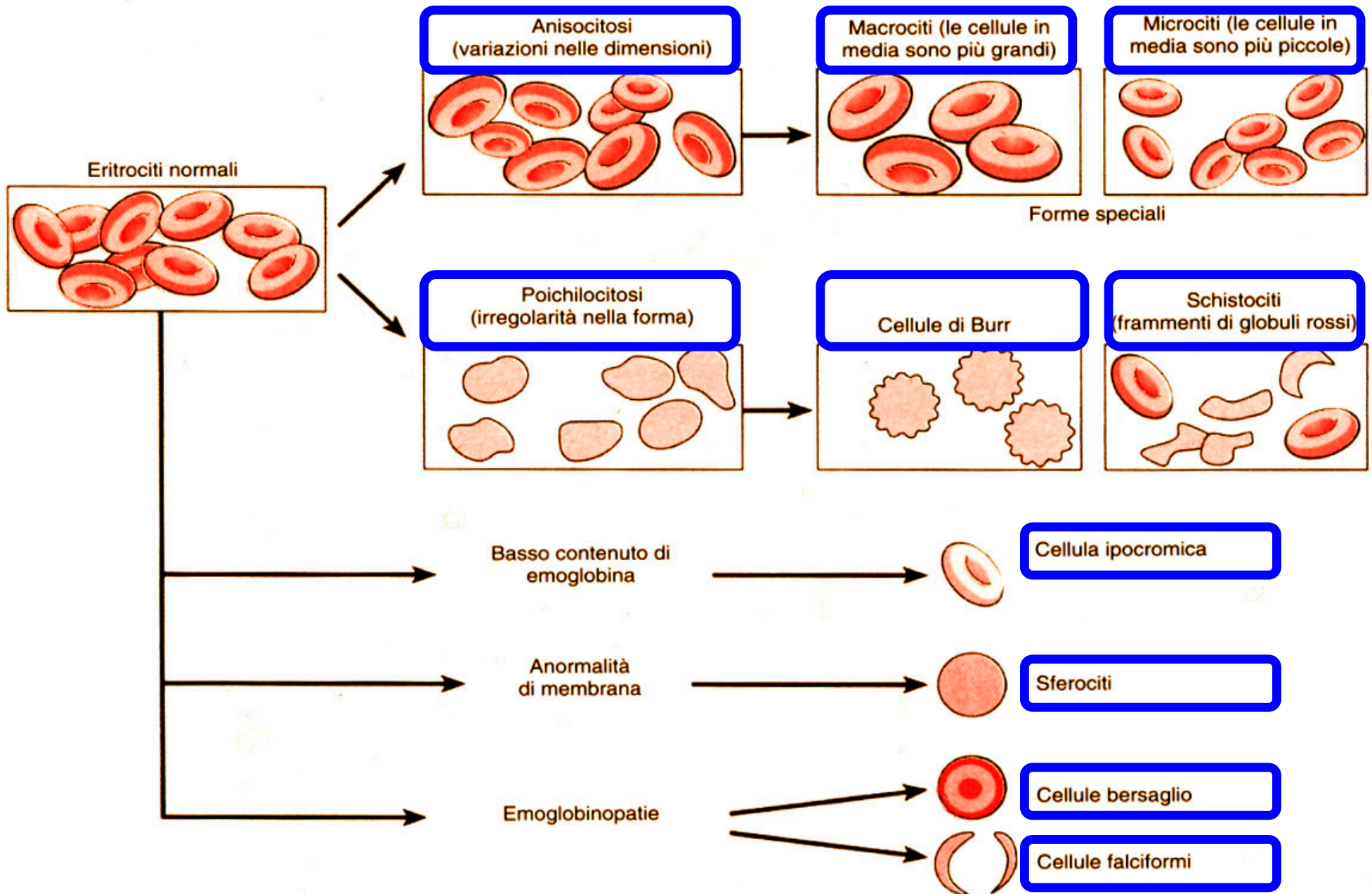
## Esami di laboratorio di routine nella diagnosi dell'anemia

- ❖ 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**.
- ❖ 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





**1. Anisocitosi:** globuli rossi di dimensioni irregolari nel sangue. In altre parole, gli eritrociti presentano dimensioni variabili anziché essere uniformi.

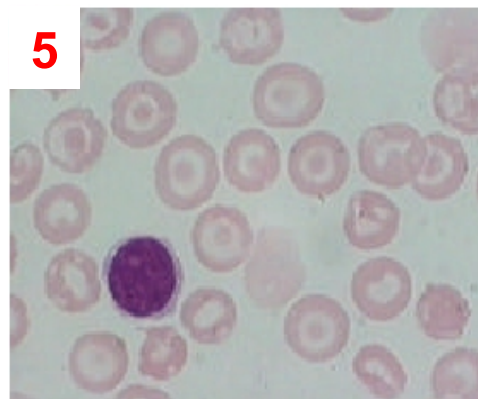
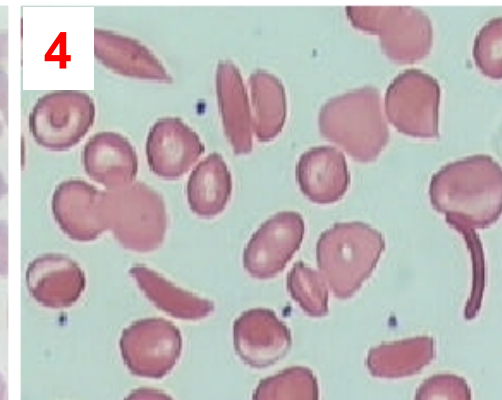
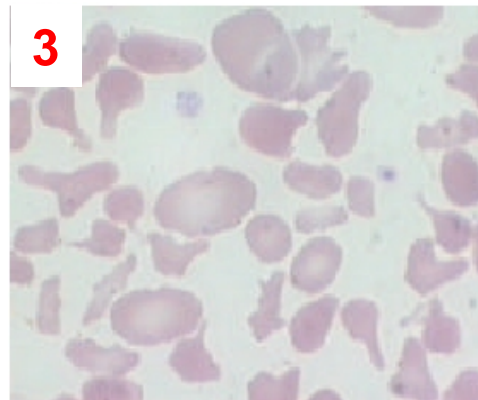
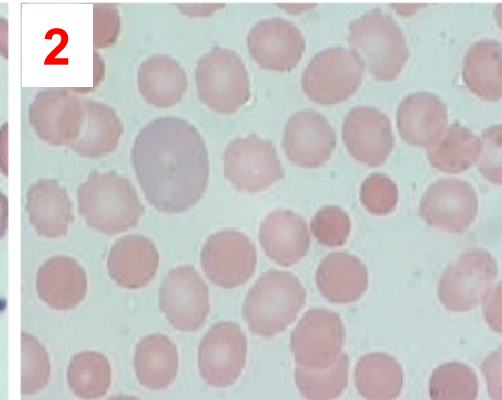
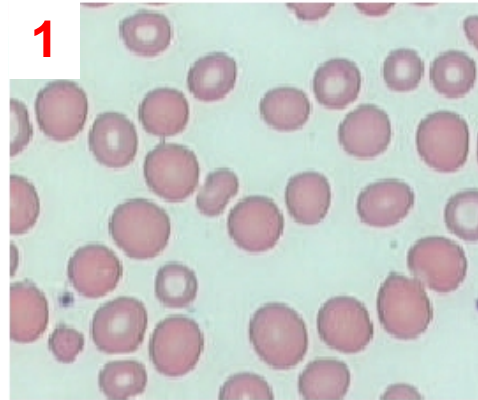
**2. Sferocitosi:** globuli rossi con forma sferica anziché quella biconcava normale. Questa forma alterata può ridurre la capacità dei globuli rossi di deformarsi e passare attraverso i piccoli vasi sanguigni, causando anemia emolitica.

**3. Poichilocitosi:** globuli rossi con forme anormali o irregolari nel sangue. Queste forme possono includere piccole escrescenze, indentazioni, o altre deformità.

**4. Cellule falciformi:** globuli rossi con forma simile a una falce anziché quella biconcava normale. Questa forma alterata è caratteristica dell'anemia falciforme.

**5. Target cells:** globuli rossi con un centro più scuro circondato da un'area più chiara, conferendo loro un aspetto simile a un bersaglio quando visti al microscopio. Questa forma è associata a diverse condizioni (anemia sideroblastica e la talassemia).

**6. Schistociti:** frammenti di globuli rossi che si formano quando i globuli rossi vengono distrutti o danneggiati in modo meccanico. Questi frammenti possono essere osservati al microscopio e sono indicativi di emolisi intravascolare o di altre condizioni che provocano la rottura dei globuli rossi.



## Analisi del sangue

S-Glucosio	<b>94</b>	mg/dL	65 - 110
S-Urea	<b>16</b>	mg/dL	15 - 50
S-Creatinina	<b>0.84</b>	mg/dL	0.40 - 1.10
S-Bilirubina totale	<b>0.79</b>	mg/dL	0.30 - 1.00
S-Bilirubina diretta	<b>0.12</b>	mg/dL	0.10 - 0.30
S-Bilirubina indiretta	<b>0.67</b>	mg/dL	0.10 - 0.70
S-AST (GOT)	<b>44</b>	U/L	5 - 40
S-ALT (GPT)	<b>81</b>	U/L	5 - 40
S-Fosfatasi alcalina	<b>78</b>	U/L	42 - 98
S-Gamma GT	<b>63</b>	U/L	7 - 38

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

<b>B-Emocromo</b>			
Globuli Bianchi	<b>4.13</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	4.00 - 11.00
Globuli Rossi	<b>4.11</b>	$\times 10^6 / \mu\text{L}$	4.20 - 5.00
Emoglobina	<b>12.2</b>	g/dL	12.0 - 16.0
Ematocrito	<b>35.4</b>	%	37.0 - 50.0
MCV	<b>86.0</b>	fL	80.0 - 94.0
MCH	<b>29.6</b>	pg	27.0 - 32.0
MCHC	<b>34.4</b>	g/dL	31.5 - 36.0
Piastrine	<b>262.0</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	150.0 - 400.0

### Formula Leucocitaria

Neutrofilo	<b>44.2</b>	%	
Linfociti	<b>43.6</b>	%	
Monociti	<b>6.4</b>	%	
Eosinofili	<b>4.7</b>	%	
Basofili	<b>1.2</b>	%	
Neutrofilo	<b>1.83</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	2.00 - 7.50
Linfociti	<b>1.80</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	1.00 - 4.00
Monociti	<b>0.26</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	0.10 - 1.00
Eosinofili	<b>0.19</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	0.10 - 0.40
Basofili	<b>0.05</b>	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	0.00 - 0.20

# Emoglobina, Ematocrito & Indici eritrocitari

**Emocromo:** fornisce quindi una serie di parametri utili per valutare lo stato ematologico di un individuo e identificare eventuali anomalie indicative di anemia, fornendo così importanti informazioni diagnostiche.

## Emoglobina (Hb)

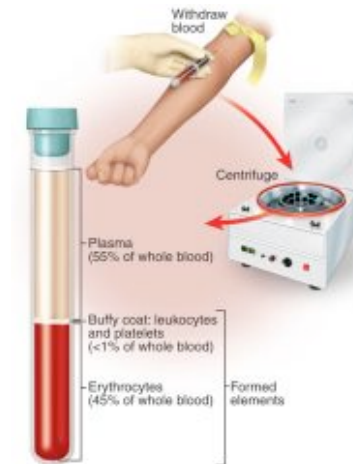
- Misura la quantità di emoglobina nel sangue, essenziale per il trasporto dell'ossigeno.
- Livelli bassi possono indicare anemia.

## Ematocrito

- Esprime la percentuale di volume occupato dai globuli rossi nel sangue.
- Valori bassi possono essere indicativi di anemia.

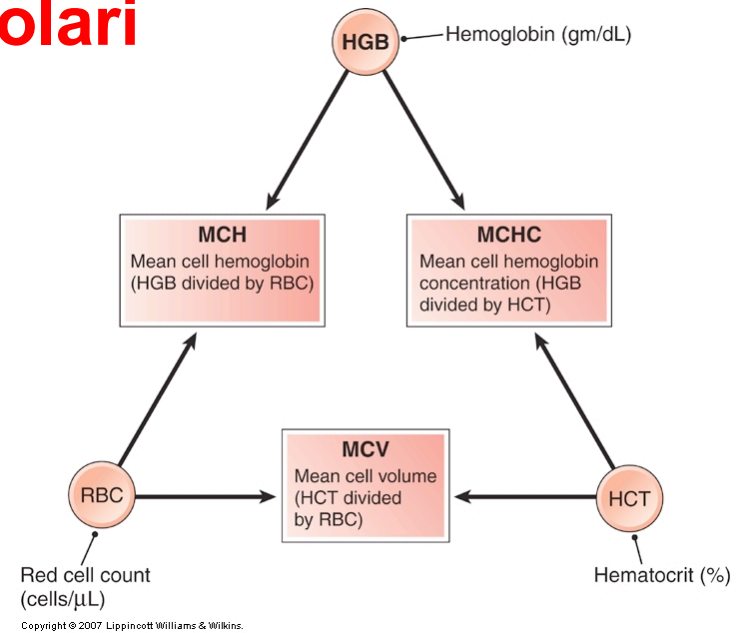
## Globuli rossi (eritrociti)

- Misura il numero di globuli rossi nel sangue.
- Bassi livelli possono essere indicativi di anemia.



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

# Indici Corpuscolari



## Volume corpuscolare medio (MCV)

- Indica la dimensione media dei globuli rossi.
- Valori alterati possono suggerire il tipo di anemia (microcitica, normocitica o macrocitica).

## Emoglobina corpuscolare media (MCH)

- Esprime la quantità media di emoglobina presente in ciascun globulo rosso.
- Aiuta a distinguere tra diversi tipi di anemia.

## Concentrazione emoglobina corpuscolare media (MCHC)

- Indica la concentrazione media di emoglobina nei globuli rossi.
- Valori alterati possono essere indicativi di alcune forme di anemia.

## RDW (Red Cell Distribution Width)

- Misura l'ampiezza della distribuzione delle dimensioni dei globuli rossi.
- Può essere utile nella diagnosi differenziale dell'anemia.

**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)**

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

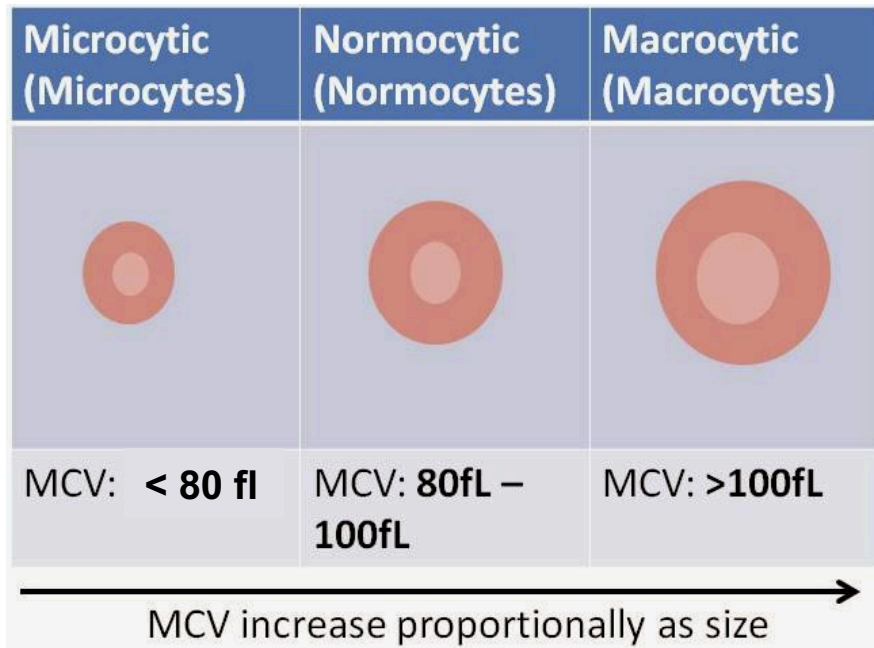
Normal: 80 – 100 fl

**MCHC (mean Hb conc. in RBCs)**

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

Normal: 320 – 360 g/L

## Volume Corpuscolare Medio (MCV)



- Fornisce informazioni sulla dimensione media dei globuli rossi nel sangue.
- MCV aiuta quindi a orientare la diagnosi verso il tipo specifico di anemia, fornendo indicazioni preziose per il trattamento e la gestione del paziente.
- Utile per distinguere tra diversi tipi di anemia in base alla dimensione dei globuli rossi:



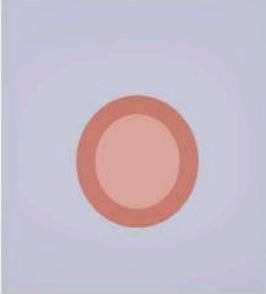
- ❖ **Anemia microcitica:** MCV < normale, indicando globuli rossi più piccoli del solito, come nell'anemia sideropenica o nell'anemia da talassemia.
- ❖ **Anemia normocitica:** MCV nella norma, suggerendo una normale dimensione dei globuli rossi, come nell'anemia da insufficienza renale cronica o nell'anemia da malattie croniche.
- ❖ **Anemia macrocitica:** MCV superiore al normale, indicando globuli rossi più grandi del solito, come nell'anemia da carenza di vitamina B12 o nell'anemia da carenza di acido folico.

$$\frac{\text{Hematocrit (percent)} \times 10}{\text{Red cell count (x } 10^6/\text{L)}} = \text{fl}$$

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

Hyperchromic	Normochromic	Hypochromic
		
MCH: >31 pg/cell	MCH: 27-31 pg/cell	MCH: <27 pg/cell

MCH decreases inversely proportional as size of central pallor →

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

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

## Emoglobina corpuscolare media (MCH)

- Indica la quantità media di emoglobina presente in ciascun globulo rosso.
- Utile per valutare la capacità dei globuli rossi di trasportare ossigeno.

- ❖ **Valori normali:** quantità adeguata di emoglobina nei globuli rossi.
- ❖ **Valori bassi:** insufficiente produzione di emoglobina (anemia sideropenica o nelle talassemie).
- ❖ **Valori elevati:** eccesso di emoglobina nei globuli rossi (anemia da carenza di acido folico o anemia da carenza di vitamina B12).

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



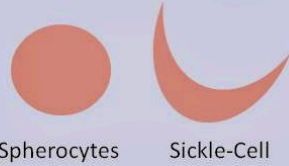
$$\text{MCH} (\text{pg}) = \frac{\text{Hgb} (\text{g/L})}{\text{RBC} (10^{12}/\text{L})}$$

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

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

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

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

## Concentrazione cellulare media di emoglobina (MCHC %)

- Indica la concentrazione media di emoglobina nei globuli rossi, espressa come percentuale.
- Utile per valutare la quantità di emoglobina rispetto al volume dei globuli rossi.

- ❖ **Valori normali:** concentrazione adeguata di emoglobina nei globuli rossi.
- ❖ **Valori bassi:** ridotta concentrazione di emoglobina nei globuli rossi (anemia sideropenica o nelle talassemie).
- ❖ **Valori elevati:** alta concentrazione di emoglobina nei globuli rossi (anemia falciforme).

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

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

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

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

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

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

# Altri parametri

## RDW (Red cell Distribution Width)

- Indice di distribuzione volumetrica dei globuli rossi.
- Indica l'eterogeneità dei globuli rossi, spesso correlata all'anisocitosi.
- Valori di riferimento: tipici sono intorno al 16%.
- Valori elevati: possono indicare una variazione significativa nella dimensione dei globuli rossi, suggerendo un'ampia gamma di dimensioni (anemia sideropenica o nell'anemia falciforme).

## HDW (Hemoglobin concentration Distribution Width)

- Indice di distribuzione della concentrazione emoglobinica.
- Esprime il grado di anisocromia, ossia la variabilità nella concentrazione di emoglobina nei globuli rossi.
- Valori di riferimento: si collocano tra 2,2 e 3,2 g/dl.
- Valori elevati: possono indicare una variazione significativa nella concentrazione di emoglobina nei globuli rossi, suggerendo un'ampia gamma di concentrazioni (anemia sideropenica o nell'anemia falciforme).

## Reticolociti

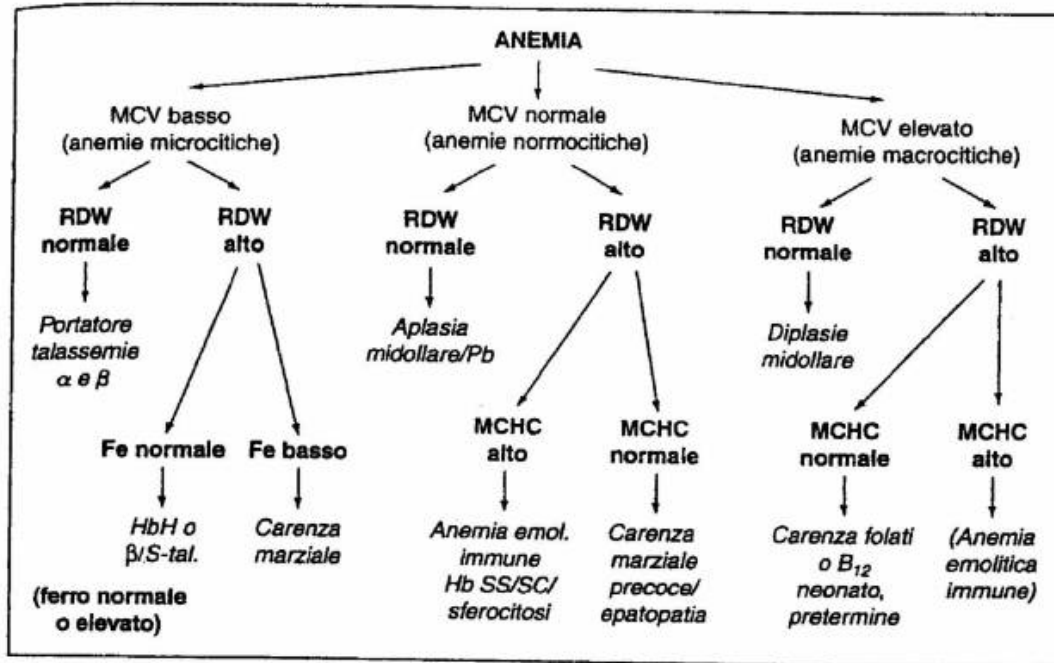
- Sono globuli rossi giovani e immaturi che contengono residui di RNA.
- Il loro conteggio nel sangue può essere utile per valutare la capacità del midollo osseo di produrre nuovi globuli rossi in risposta a un'eventuale anemia.
- Valori di riferimento: ~1% di reticolociti rispetto al totale dei globuli rossi.
- Aumento del conteggio: può indicare una risposta alla perdita di globuli rossi o alla loro distruzione.

**ANISOCITOSI: emazie di grandezza diversa (Macroцитi, Microцитi)**

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



## Classificazione delle anemie su base morfologica



- 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**  
**MCV 80-95 fl**  
**MCV >95 fl**

**anemia microcitica**  
**anemia normocitica**  
**anemia macrocitica**

**MCHC <33 g/dl**  
**MCHC 33-35 g/dl**  
**MCHC >35 g/dl**

**anemia ipocromica**  
**anemia normocromica**  
**anemia ipercromica**

MICROCITICA , IPOCROMICA	NORMOCITICA , NORMOCROMICA	MACROCITICA , NORMOCROMICA
<a href="#">anemia da carenza di ferro</a>	anemia da malattie croniche (infezioni, cirrosi, malattie autoimmuni o neoplasie)	<a href="#">anemia da carenza di acido folico</a>
anemia sideroblastica	anemia aplastica	<a href="#">anemia da carenza di vitamina B12</a>
talassemia - beta	<a href="#">anemia emolitica</a>	anemia / anemia pernicioso
avvelenamento da piombo		

# Classificazione delle anemie su base patogenetica

## GRUPPO 1 - Ridotta eritroblastogenesi

- Eritroblastopenia congenita
- Eritroblastopenia acquisita
- Anemia da insufficienza renale

**ANEMIE APLASTICHE,**  
ASSENZA DI RETICOLOCITI,  
MCV NORMALE, MIDOLLO  
CON ASSENZA DI  
ERITROPOIESI.

## GRUPPO 2 - Ridotta eritrogenesi (eritropoiesi inefficace)

- Carezza di vitamina B12 o di folati (anemie megaloblastiche)
- Anemie diseritropoietiche congenite
- Anemia saturnina

**ANEMIE  
MEGALOBLASTICHE,**  
ERITROPOIESI INEFFICACE,  
RIDOTTI RETICOLOCITI, **MCV  
AUMENTATO,** MIDOLLO CON  
IPERPLASIA  
'ERITROPOIETICA

## GRUPPO 3 - Ridotta sintesi emoglobinica

- Talassemie
- Carezza di ferro
- Anemia associata a flogosi
- Carezza di vitamina B6
- Carezza proteica grave

**ANEMIA SIDEROPENICA E  
TALASSEMIE,** RIDOTTA  
SINTESI Hb, MCV RIDOTTO,  
MIDOLLO CON IPERPLASIA  
DELL'ERITROPOIESI.

## GRUPPO 4 - 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 Gruppo 1 (da ridotta eritroblastogenesi)**

### **Anemie da ridotta eritroblastogenesi:**

- **Caratterizzate da una ridotta produzione di eritroblasti nel midollo osseo.**
- **La produzione compromessa di eritroblasti porta a una diminuzione della produzione di globuli rossi.**
- **Questo può manifestarsi con anemia normocitica o microcitica, a seconda della gravità della ridotta eritroblastogenesi.**

### **Manifestazioni cliniche:**

- **Le manifestazioni cliniche possono variare a seconda della gravità dell'anemia e della sua causa sottostante.**
- **Possono includere stanchezza, pallore, dispnea, tachicardia e altri sintomi correlati all'insufficienza di ossigeno nei tessuti.**

### **Diagnosi e trattamento:**

- **La diagnosi si basa su test ematici, compresi esami emocromocitometrici e test specifici per identificare la causa sottostante.**
- **Il trattamento dipende dalla causa specifica e può includere terapia con trasfusioni di globuli rossi, supplementazione di ferro, acido folico o vitamina B12, e, in alcuni casi, terapia farmacologica mirata alla causa sottostante.**

## Cause

### **Aplasia midollare o Anemia aplastica idiopatica:**

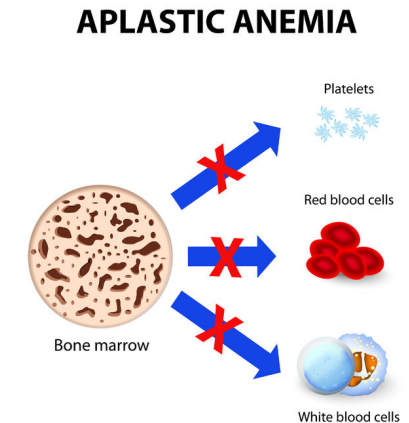
- Condizione in cui il midollo osseo smette di produrre abbastanza globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.
- Può essere idiopatica, ossia senza una causa nota, o causata da fattori ambientali, tossici o genetici.

### **Anemia Aplastica costituzionale di Fanconi:**

- Una malattia genetica caratterizzata da anomalie congenite e alterazioni cromosomiche che colpiscono la produzione di cellule del sangue nel midollo osseo.

### **Anemia Aplastica secondaria da:**

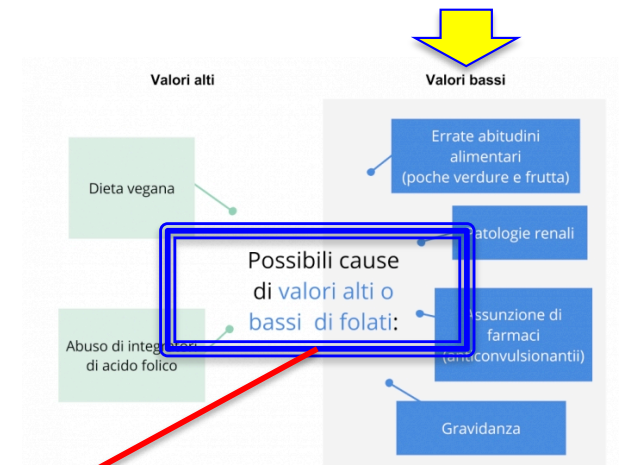
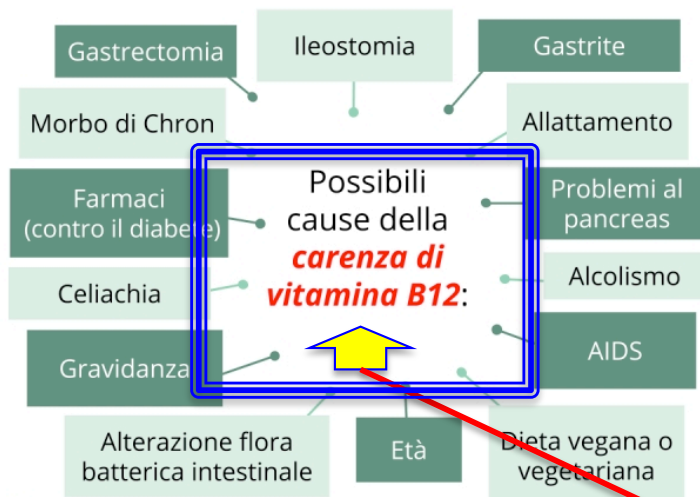
- **Agenti fisici e chimici:** radiazioni, benzene, insetticidi, alcol e alcuni farmaci come il cloramfenicolo e chemioterapici.
- **Infezioni batteriche o virali:** HIV, HCV, EBV, CMV.
- **Gravidanza:** in alcuni casi può causare una ridotta eritroblastogenesi.
- **Sostituzione e infiltrazione neoplastica del midollo osseo:** leucemie, linfomi, mieloma, malattia di Hodgkin e neoplasie metastatiche.
- **Insufficienza renale:** a causa della riduzione della produzione di eritropoietina (EPO).
- **Stati infiammatori cronici:** malattie autoimmuni, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico (LES) e altre condizioni infiammatorie croniche.



# **Anemie di Gruppo 2** **(anemie da eritropoiesi inefficace)**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

Causate da difetti nella maturazione dei precursori dei globuli rossi nel midollo osseo, portando alla produzione di globuli rossi di dimensioni anormalmente grandi (macrocitici) e immaturi (megaloblasti).



**MEGALOBLASTOSI  
PRECURSORI ERITROIDI**

**FARMACI**

**MACROCITOSI degli ERITROCITI (MCV > 100 fl )**

### **Anemie da inefficace eritropoiesi (EP):**

- Caratterizzate da una produzione inefficace di globuli rossi nel midollo osseo.
- Si manifestano con globuli rossi più grandi del normale (macrocitosi).
- Sono associate a diverse cause, tra cui carenza di folati e vitamina B12, farmaci, e emolisi.

### **Anemie da carenza di folati:**

- Causate da una carenza di acido folico (vitamina B9) nell'alimentazione.
- L'acido folico è essenziale per la produzione di globuli rossi e per il mantenimento del midollo osseo.
- La mancanza di folati può portare a una produzione di globuli rossi anomala e macrocitica.

### **Anemie da carenza di vitamina B12 (anemie perniciose):**

- Causate da una carenza di vitamina B12 nell'alimentazione o da problemi di assorbimento.
- La vitamina B12 è fondamentale per la sintesi dell'ADN e per la maturazione dei globuli rossi.
- La mancanza di vitamina B12 può provocare un'inefficace eritropoiesi, con produzione di globuli rossi grandi e immaturi.

### **Anemie da farmaci:**

- Alcuni farmaci possono interferire con la normale produzione di globuli rossi nel midollo osseo.
- Questa interferenza può portare a una produzione inefficace di globuli rossi e all'insorgenza di un'anemia macrocitica.

### **Anemie da emolisi:**

- Caratterizzate dalla distruzione accelerata dei globuli rossi nel sangue.
- La rapida distruzione dei globuli rossi può portare a un aumento della produzione di nuovi globuli rossi nel midollo osseo, con conseguente macrocitosi.

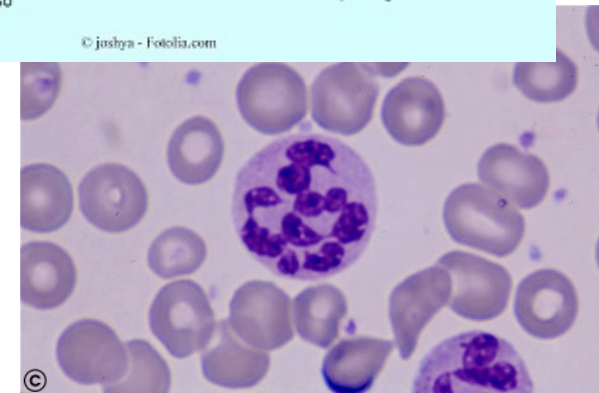
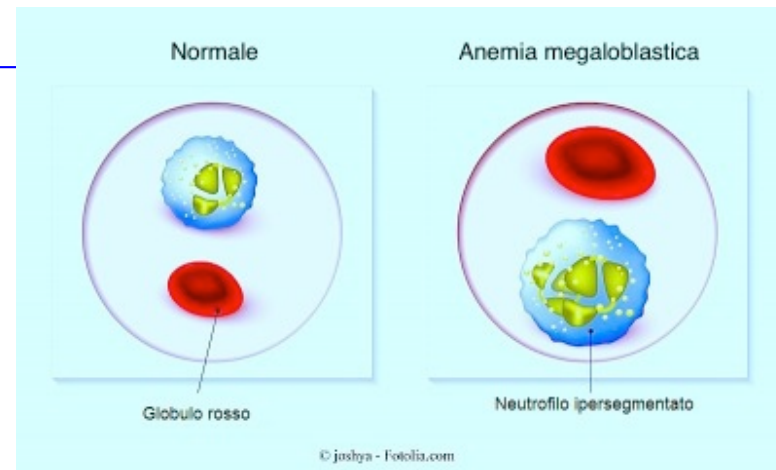


# Carenza di vitamina B12 / Carenza di acido folico

Incapacità di produrre normalmente eritrociti a causa di difetti della proliferazione cellulare

- **Carenza da acido folico o vitamina B12 = necessari alla sintesi del DNA**
  - Coinvolge anche le altre cellule mieloidi
  - Anemia pernicioso
    - 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.
  - ✓ Folati animali (monoglutammati) sono meglio assorbiti di quelli vegetali (per lo più poliglutammati)



# FARMACI & Anemia Megaloblastica

## **Antifolati (metotrexate, pirimetamina, trimetoprim, clorguanina):**

Interferiscono con il metabolismo degli acidi folici, impedendo la sintesi di DNA e RNA.

## **Analoghi purinici (6-mercaptapurina, 6-tioguanina, azatioprina, aciclovir):**

Interferiscono con la sintesi del DNA e dell'RNA, bloccando la replicazione cellulare.

## **Analoghi pirimidinici (5-fluorouracile, zidovudina):**

Interferiscono con la sintesi del DNA, causando danni al DNA e inibendo la divisione cellulare.

## **Inibitori della ribonucleotide reduttasi (idrossiurea, citosina arabinoside):**

Inibiscono l'enzima ribonucleotide reduttasi, necessario per la sintesi dei nucleotidi del DNA.

## **Anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital, primidone):**

Alcuni anticonvulsivanti possono interferire con l'assorbimento intestinale di acido folico o con il metabolismo degli acidi folici, causando carenza di acido folico.

## **Contraccettivi orali:**

Alcuni contraccettivi orali possono influenzare il metabolismo degli acidi folici, portando a una carenza di acido folico.

## **Neomicina:**

Interferisce con l'assorbimento della vitamina B12 a livello intestinale.

# **Anemie di Gruppo 3 (da alterata sintesi dell'Hb)**

### **Anemia da carenza di ferro (sideropenica)**

- La carenza di ferro è una delle cause più comuni di anemia nel mondo.
- La mancanza di ferro può compromettere la sintesi dell'emoglobina, portando a globuli rossi piccoli (microcitici) e pallidi (ipocromici).

### **Anemia sideroblastica**

- Caratterizzata da un accumulo anomalo di ferro negli eritroblasti, sotto forma di anelli sideroblastici.
- La sintesi anomala dell'emoglobina può causare un'inefficace eritropoiesi e la formazione di globuli rossi ipocromici e microcitici.

### **Talassemie**

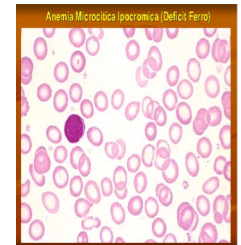
- Gruppo di malattie genetiche caratterizzate da difetti nella sintesi dell'emoglobina.
- Possono essere alfa-talassemie o beta-talassemie, a seconda del tipo di catene di emoglobina coinvolte.
- Le talassemie possono causare una ridotta produzione di emoglobina e globuli rossi microcitici e ipocromici.

### **Anemia da malattie croniche**

- Malattie croniche, come l'artrite reumatoide, il LES, l'insufficienza renale cronica e il cancro, possono influenzare la sintesi dell'emoglobina a causa dell'infiammazione cronica e dei cambiamenti ormonali.
- Possono causare una ridotta produzione di emoglobina e globuli rossi ipocromici e microcitici.

### **Anemia da carenza di rame**

- Il rame è essenziale per la sintesi dell'emoglobina.
- La carenza di rame può causare un'inefficace eritropoiesi e la formazione di globuli rossi ipocromici e microcitici.



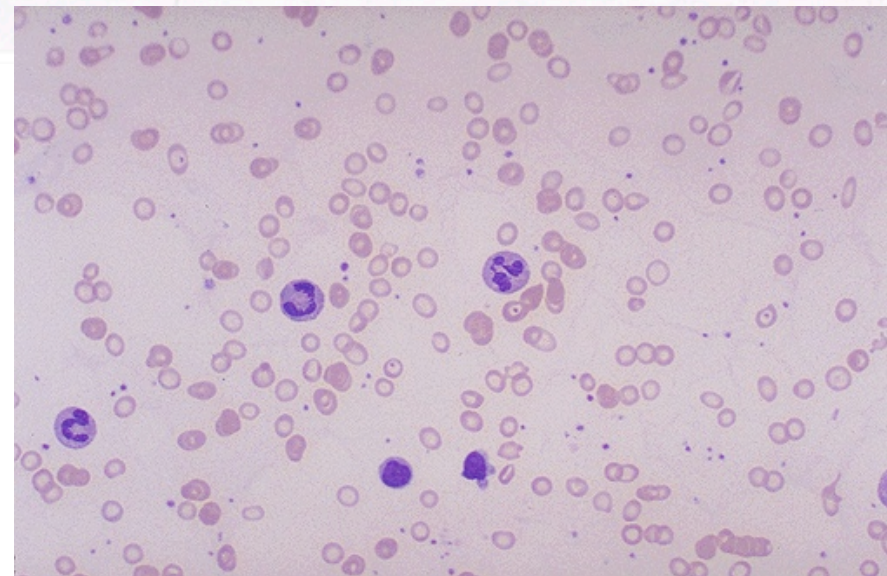
# **Anemia SIDEROPENICA**

## LA CAUSA PIU' COMUNE: CARENZA DI FERRO

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

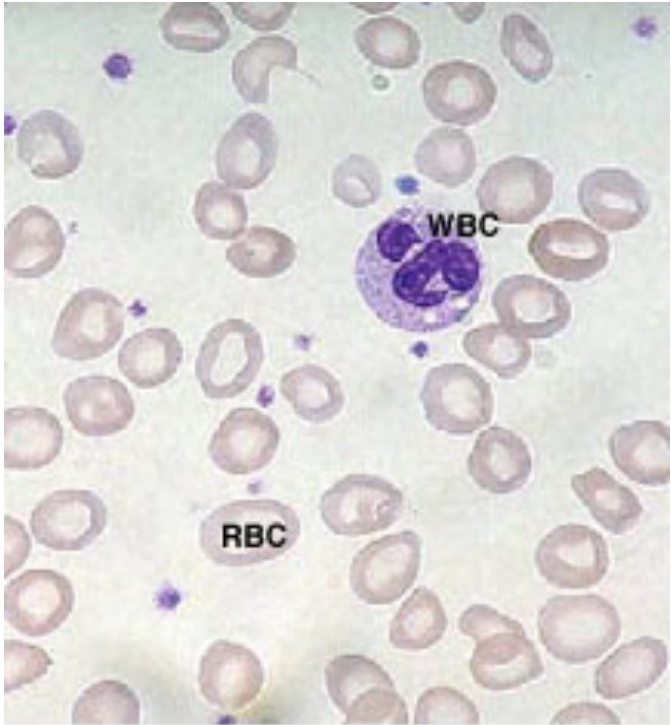
Incrementata utilizzazione di ferro	Perdite di ferro	Diminuito apporto di ferro
Gravidanza, rapida crescita nell'età neonatale o adolescenziale	Emorragie acute e croniche (soprattutto dal tratto gastrointestinale o genito-urinario) Emolisi intravascolare Mestruazioni	Diete ricche di cereali e povere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

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



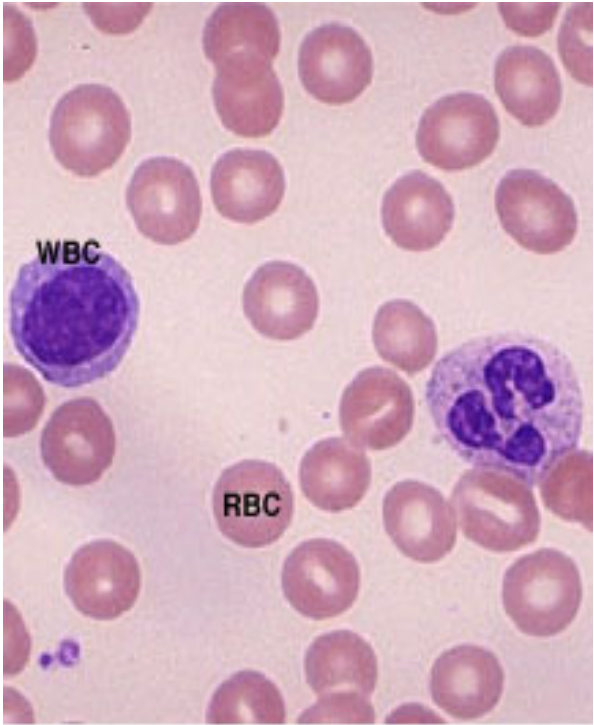
- Anemia ipocromica + microcitica
- Presente anche anisopoichilocitosi (eterogeneità di dimensione e forma).

**LA CAUSA PIU' COMUNE: LA CARENZA DI FERRO**

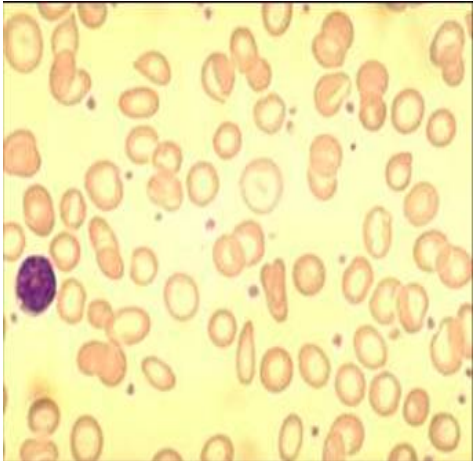


**Iron Deficiency Anemia**

**ANISOCITOSI e  
POICHILOCITOSI  
per eritropoiesi  
anomala.**



**Normal Blood Smear**



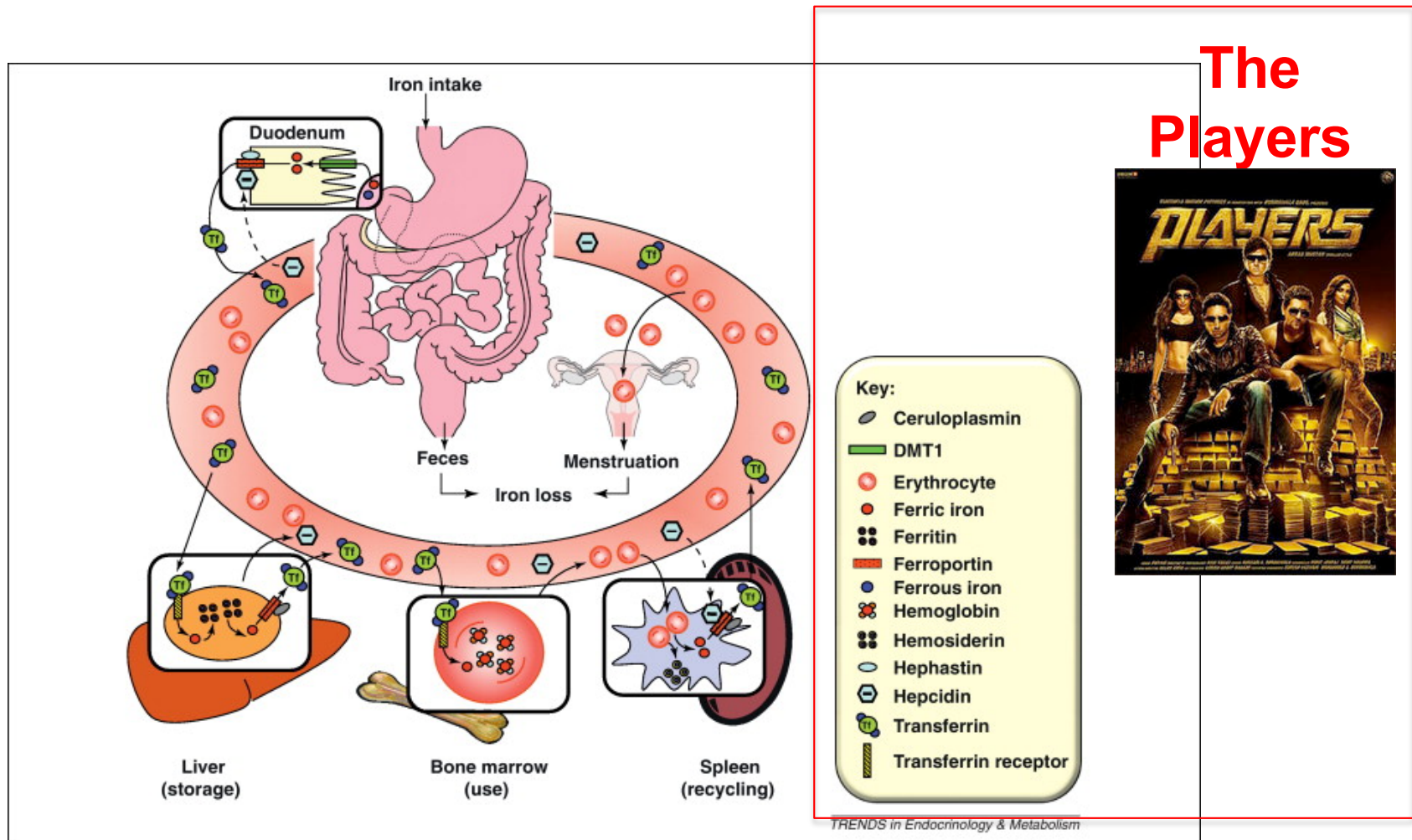
# Ferro: Attività biologiche

## PROTEINE CONTENENTI FERRO

Trasporto di ossigeno	emoglobina mioglobina
Trasporto di elettroni	citocromi NADH deidrogenasi
Sintesi del DNA	ribonucleotide reductasi
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



# Ferro: metabolismo



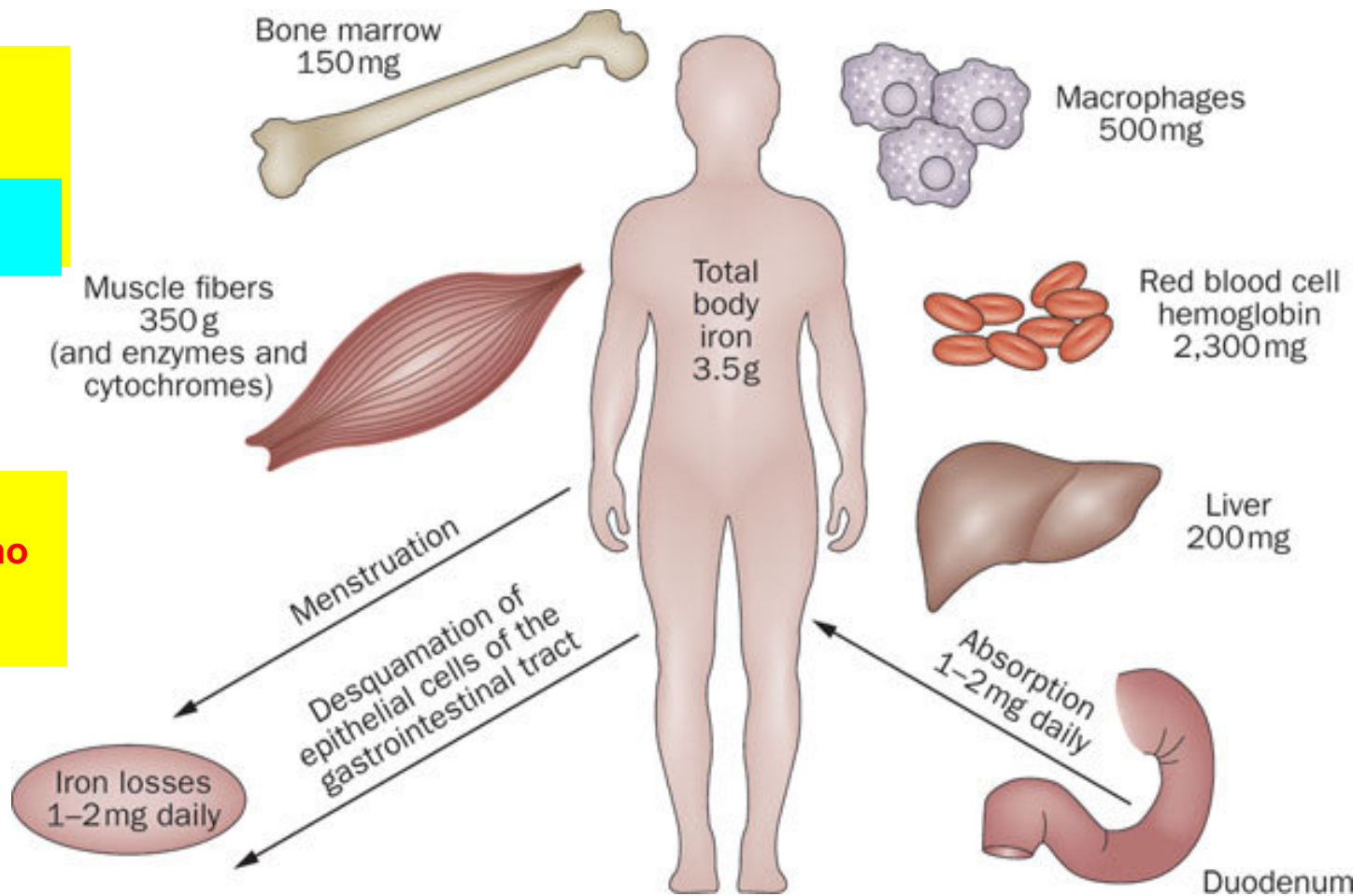
# Assorbimento & Eliminazione del Ferro

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

# Ferro & alimentazione



ALIMENTO	ALTO	ALIMENTI	BASSO
Milza di bovino	42,0	Saliccia 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	brioche	1.3
prezzemolo	4.2	tonno	1.3
Farina d'avena	4.2	sgombro	1.2
Tripa di bovino	4.0	Prosciutto crudo	1.2
Fruento duro	3.8	funghi	1.2
Fruento 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

## Fabbisogno & Alimentazione

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

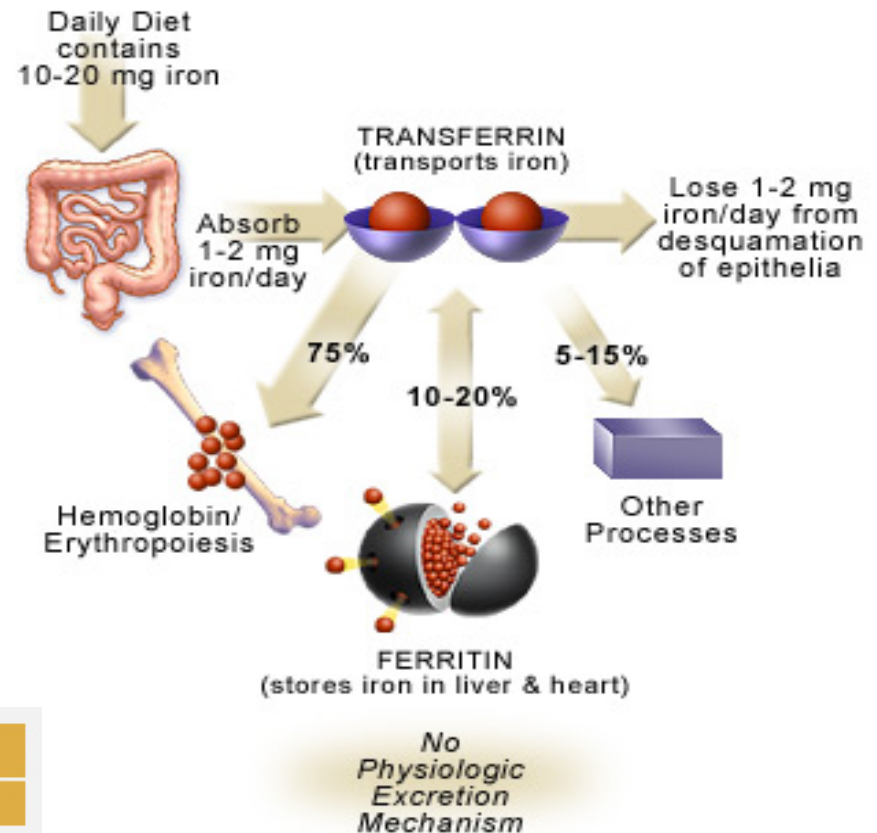
### Contenuto in Ferro difficilmente assorbibile

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]
<b>Functional iron</b>		
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]
<b>Transport iron</b>		
Transferrin	<1 (0.2 [0.4])	<1 (0.2 [0.5])
<b>Storage iron</b>		
Ferritin	8 [16]	4 [10]
Haemosiderin	4 [8]	2 [5]
<b>Total</b>	~50	~40

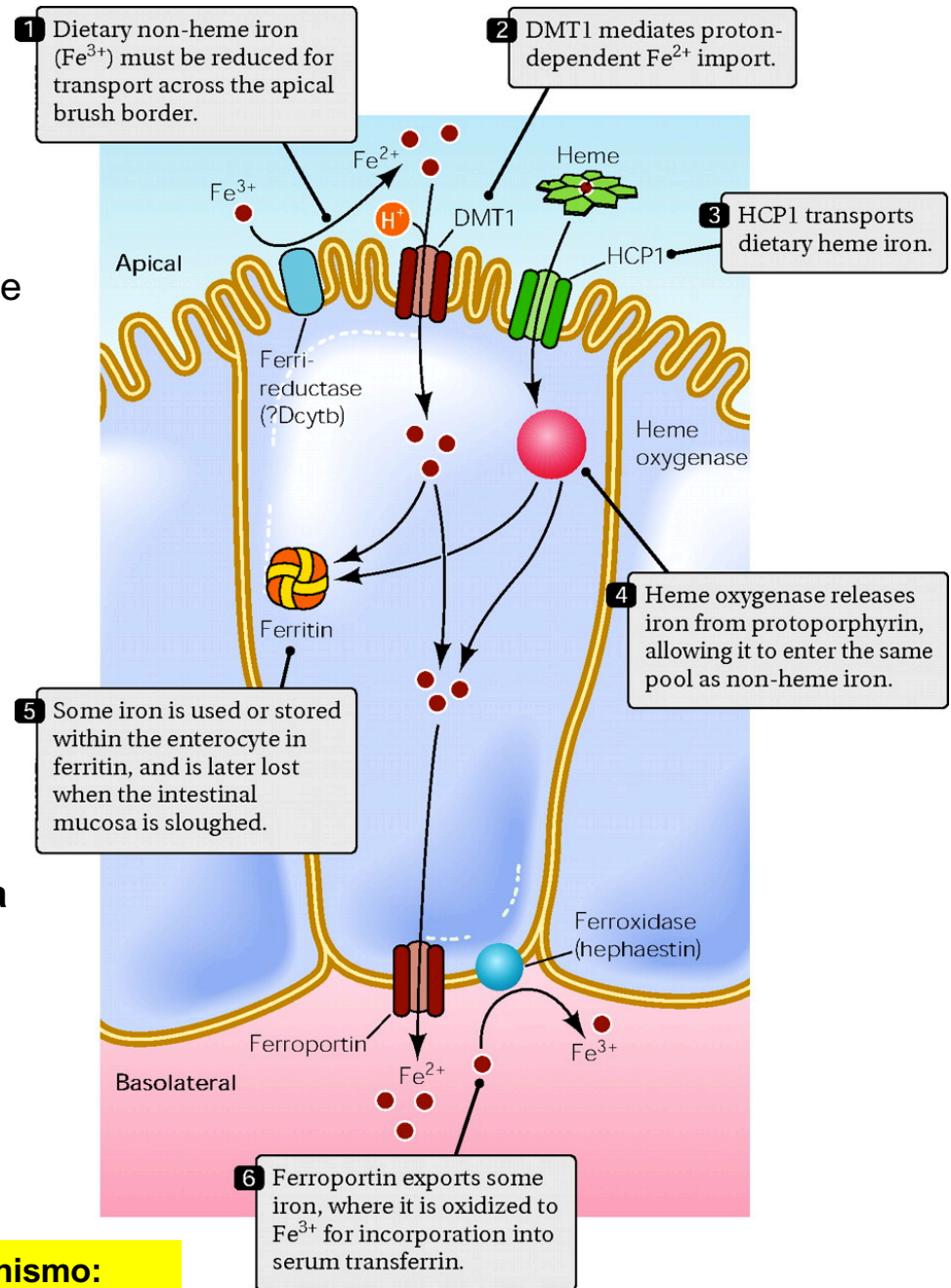
**Assorbimento del ferro: Duodeno (~10% del totale)**

**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 (Fe<sup>2+</sup> -> Fe<sup>3+</sup> >> Transferrina)**



Assorbimento influenzato dalla [ferro] presente nell'organismo:

- ✓ **carenza di ferro => aumentato assorbimento intestinale**
- ✓ **sovraccarico di ferro => diminuzione dell'assorbimento.**

# Fegato

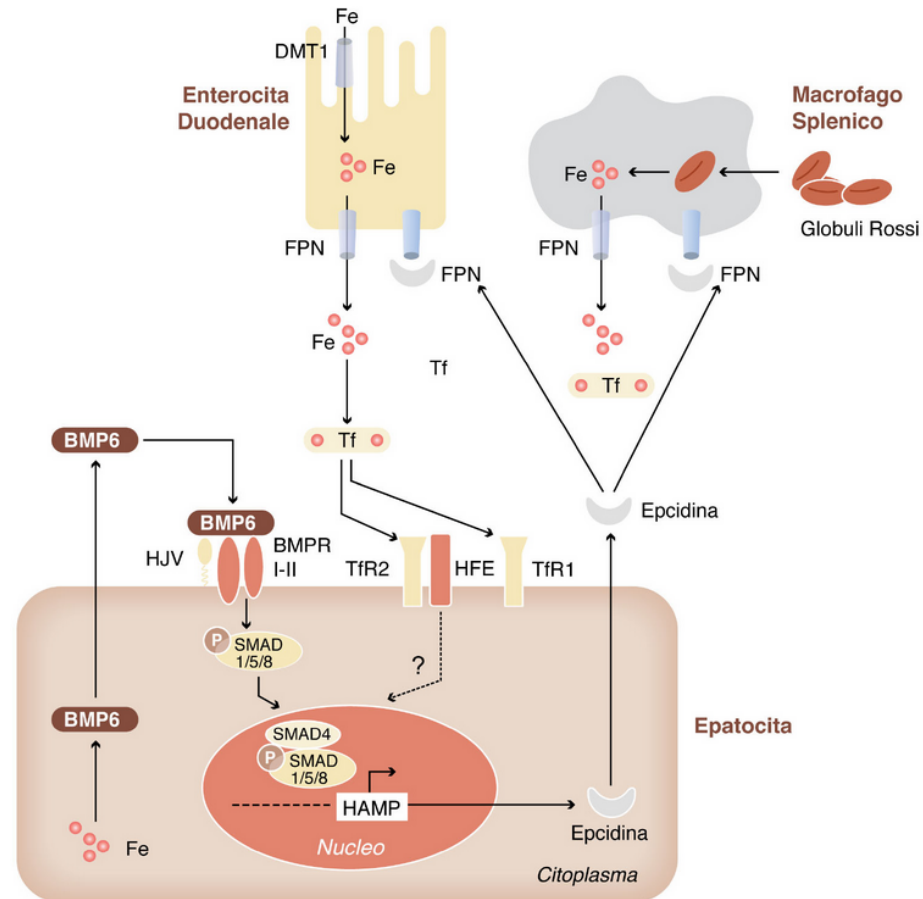
- Principale sede di deposito del ferro (con sistema reticolo-endoteliale). Il ferro arriva al fegato legato alla **transferrina**.
- Dal fegato, il ferro può essere nuovamente ceduto alla transferrina in caso di necessità.
- Il fegato è l'organo più precocemente coinvolto nelle malattie da sovraccarico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

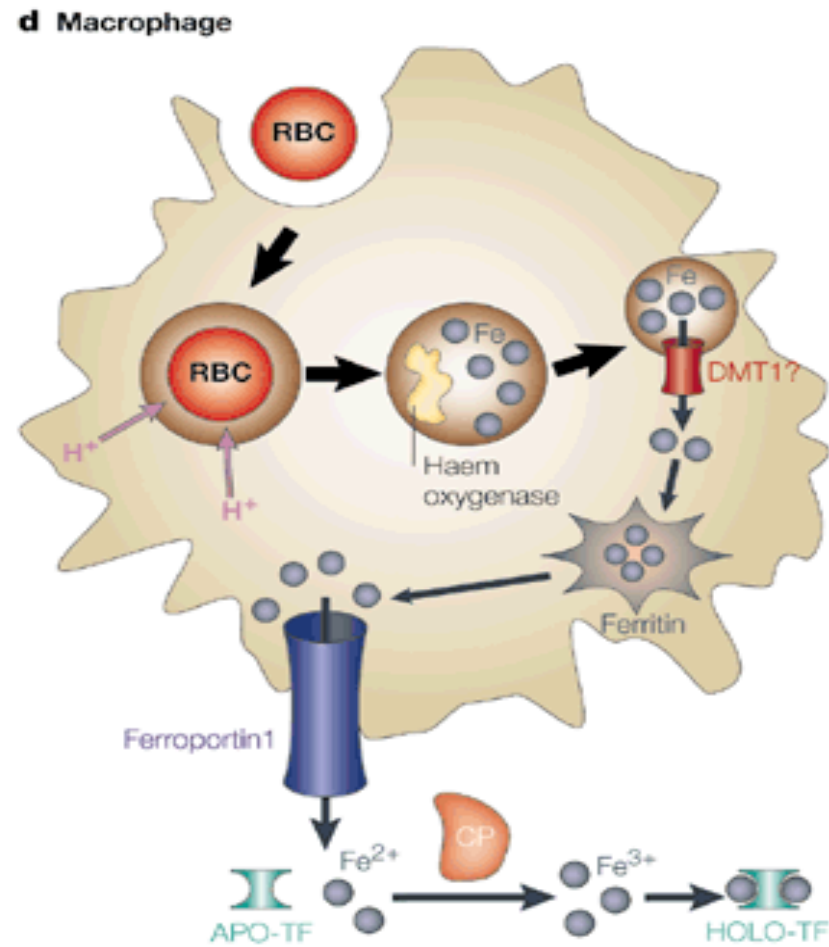
Lege Ferroportina, =>>  
 internalizzazione e degradazione  
 lisosomiale della FPN =>>  
 Inibisce il rilascio di ferro alla  
 transferrina circolante



➤ **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

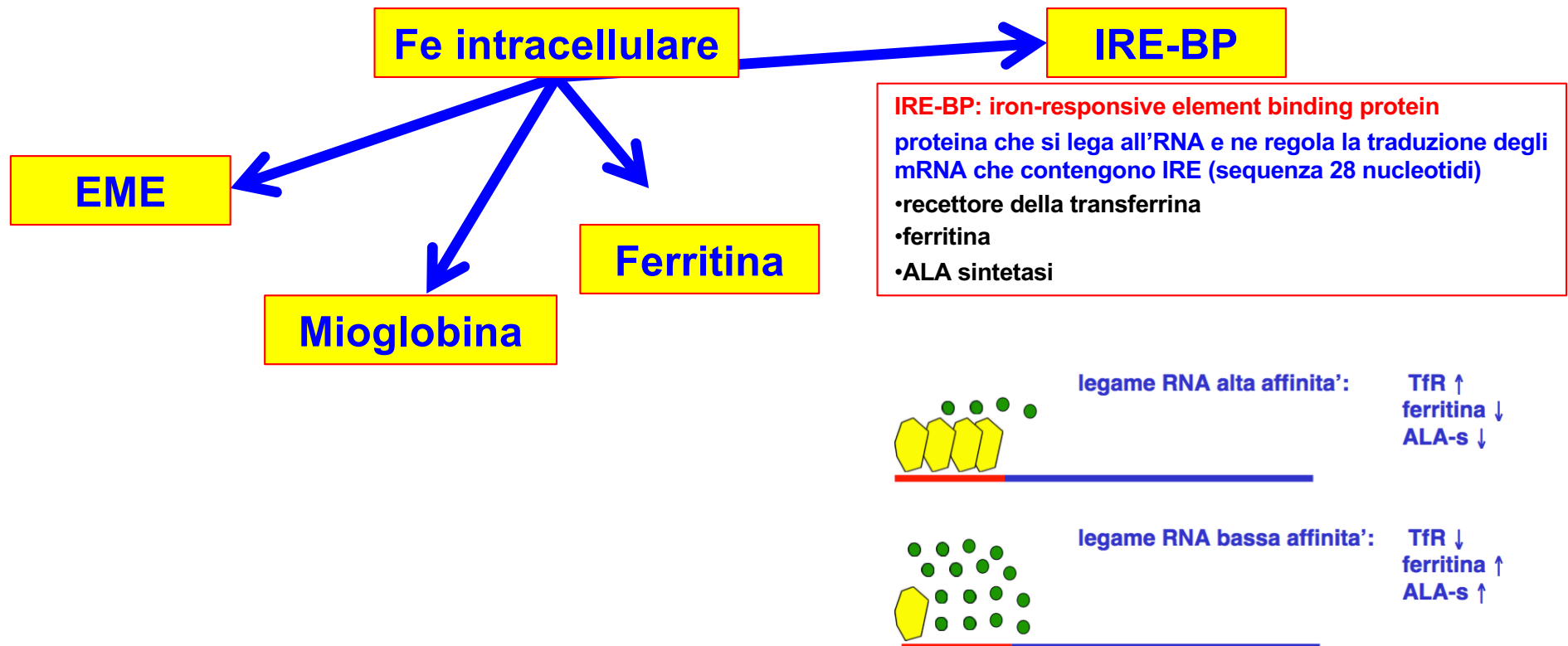




# Transferrina & Ferritina

- 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.



# 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

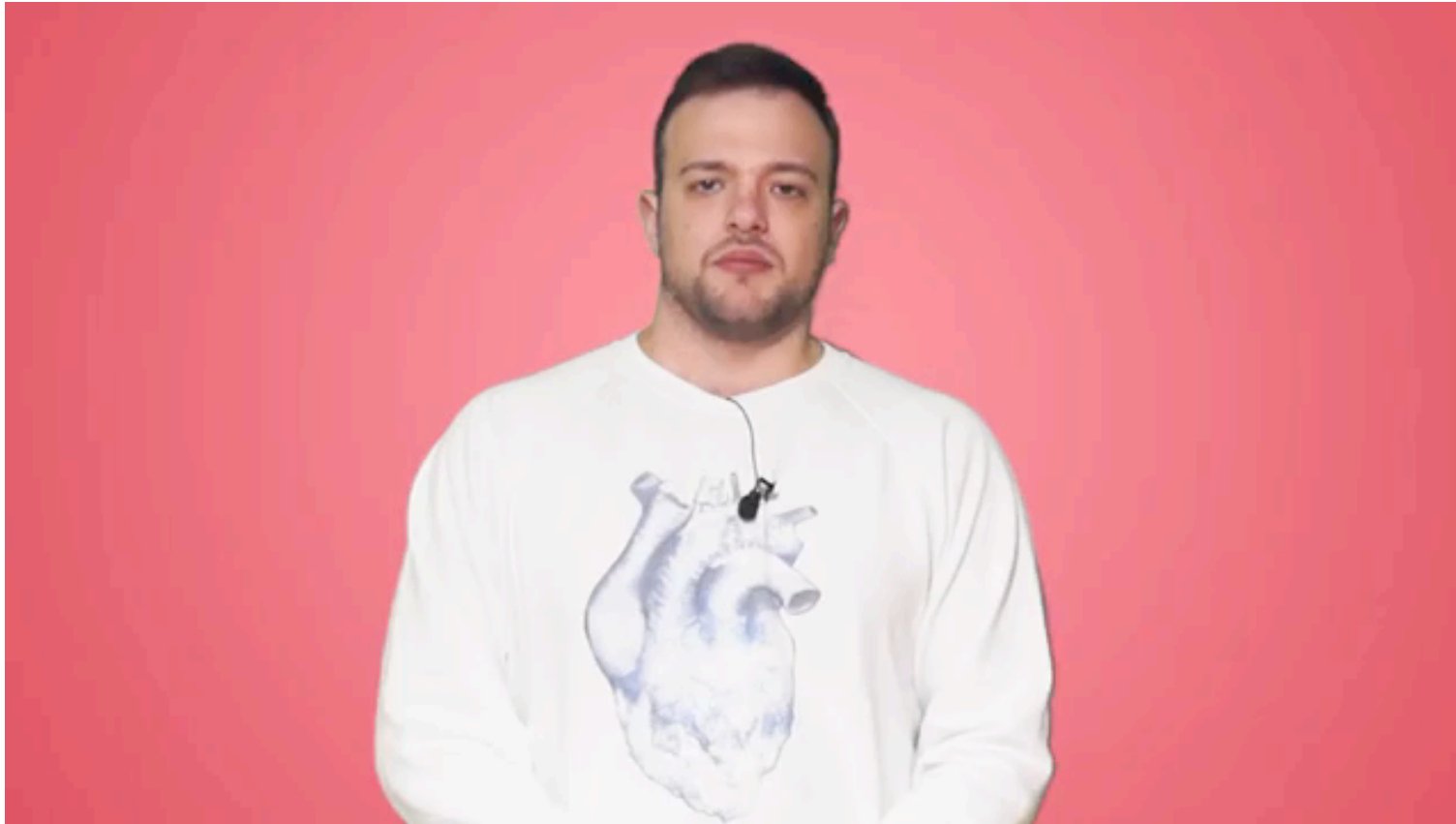
## Controllo dell'efficacia

- 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>



# **Anemia SIDEROBLASTICA**

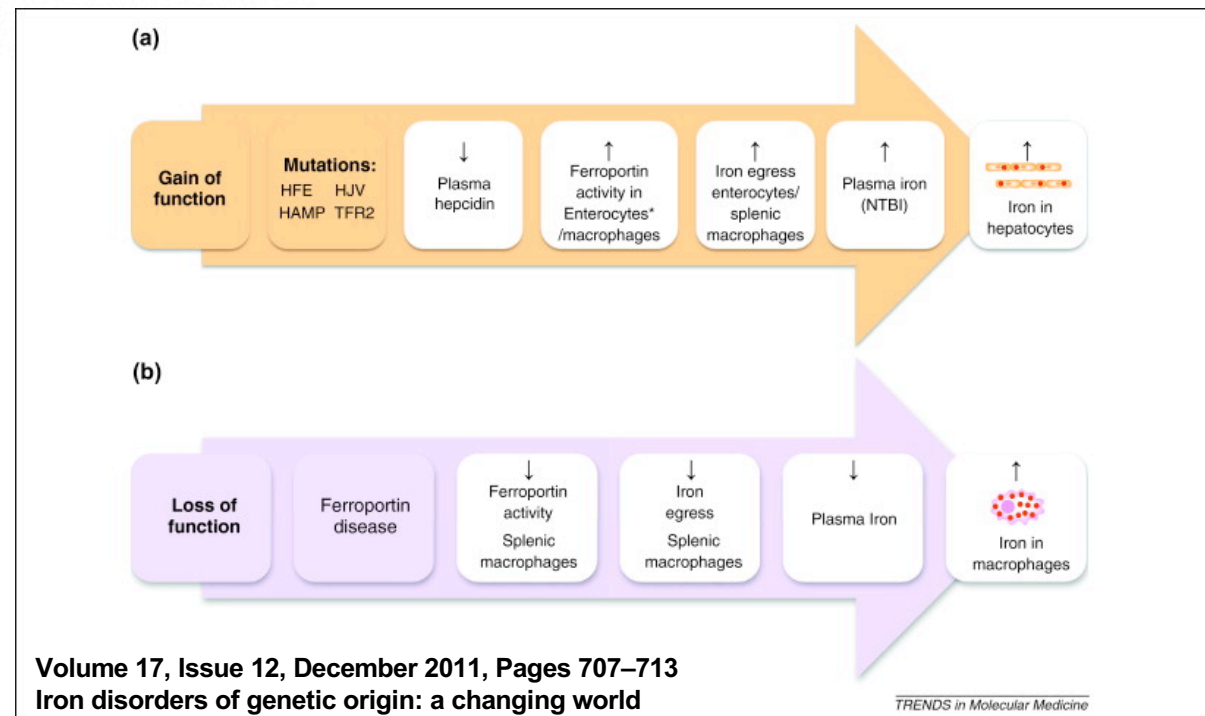
## Classification of Hereditary Haemochromatosis

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)

## Anemia SIDEROBLASTICA

Si manifesta 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).



# **Anemie di Gruppo 4 (emolitiche)**

# ANEMIE 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

Splenomegalia

Anticorpi: anemie immunoemolitiche

Traumi meccanici: anemia emolitica  
microangiopatica

Infezioni, tossine

## Anomalie di membrana

Sferocitosi ereditaria (rare: ellissocitosi,  
stomatocitosi)

Anemia ad acantociti o "spur cell anemia"

Emoglobinuria parossistica notturna

## Difetti interni al globulo rosso

Deficit enzimatici ereditari nella via  
glicolitica (ad es. piruvato chinasi)

Deficit enzimatici ereditari nello shunt degli  
esosomonofosfati

Emoglobinopatie

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
  - 2.1.2.1. da agglutinine fredde
  - 2.1.2.2. 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 alterazione della sequenza aminoacidica	Deficit della biosintesi delle catene globiniche	Emoglobinopatie acquisite
Polimerizzazione → <i>HbS</i> → falcemia Precipitazione → <i>HbC</i> → anemia emolitica ittero Aumentata affinità $O_2$ → policitemia Diminuita affinità $O_2$ → cianosi  Alterato stato ossidativo Fe → metaemoglobinemia, cianosi	$\alpha$ - Talassemia $\beta$ - Talassemia  Altre-talassemie Varianti strutturali con fenotipo talassemico (ad es <i>Hb Lepore</i> )	Metaemoglobina da esposizione a tossici Sulfaemoglobina da esposizione a tossici  Carbossiemoglobina

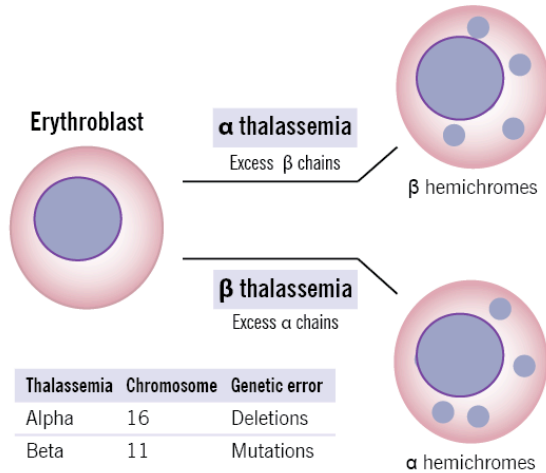
1. **Mutazioni nelle sequenze geniche**
2. **Diminuita sintesi delle catene**
3. **Cause chimiche esterne: tossici, proossidanti**

INSUFFICIENTE PROLIFERAZIONE  
ANOMALIE DI STRUTTURA  
ERITROCITI POCO RESISTENTI

# β-thalassemia

## Alterazioni quantitative dell'emoglobina

### Alpha and beta thalassemias



#### Inclusion body

In HbH disease (a type of α thalassemia), excess β chains precipitate as hemoglobin H (β<sub>4</sub>) inclusion bodies in the cell. In β thalassemia major, excess α chains can also precipitate as inclusion bodies.

#### Heinz body

A type of inclusion body containing denatured hemoglobin. Classically associated with G6PD deficiency, these can be found in the thalassemias as well. Heinz bodies are typically larger than the inclusion bodies mentioned above. When a functional spleen is present, Heinz bodies lead to bite cells.

#### Howell-Jolly body

A type of inclusion body containing DNA. Like Heinz bodies, they are usually removed by splenic macrophages. Howell-Jolly bodies can be seen when red cells fail to fully mature or when a functional spleen is absent.

Because α chains dissociate into monomers more readily than β chains, the β chains form hemichromes at a faster rate; therefore making β thalassemia clinically more severe.

- **Mutazioni del gene della beta globina**
- **Emoglobina A (HbA): α<sub>2</sub>-β<sub>2</sub>**
- **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**

- **Homozygous disorder**
- **Significant imbalance of α / β-globin chains**
- **Severe anemia presenting early in life**
- **Requires lifelong RBC transfusions**
- **If untreated (i.e. no HSCT or supportive care), leads to death usually in first decade**

**β-Thalassemia major**

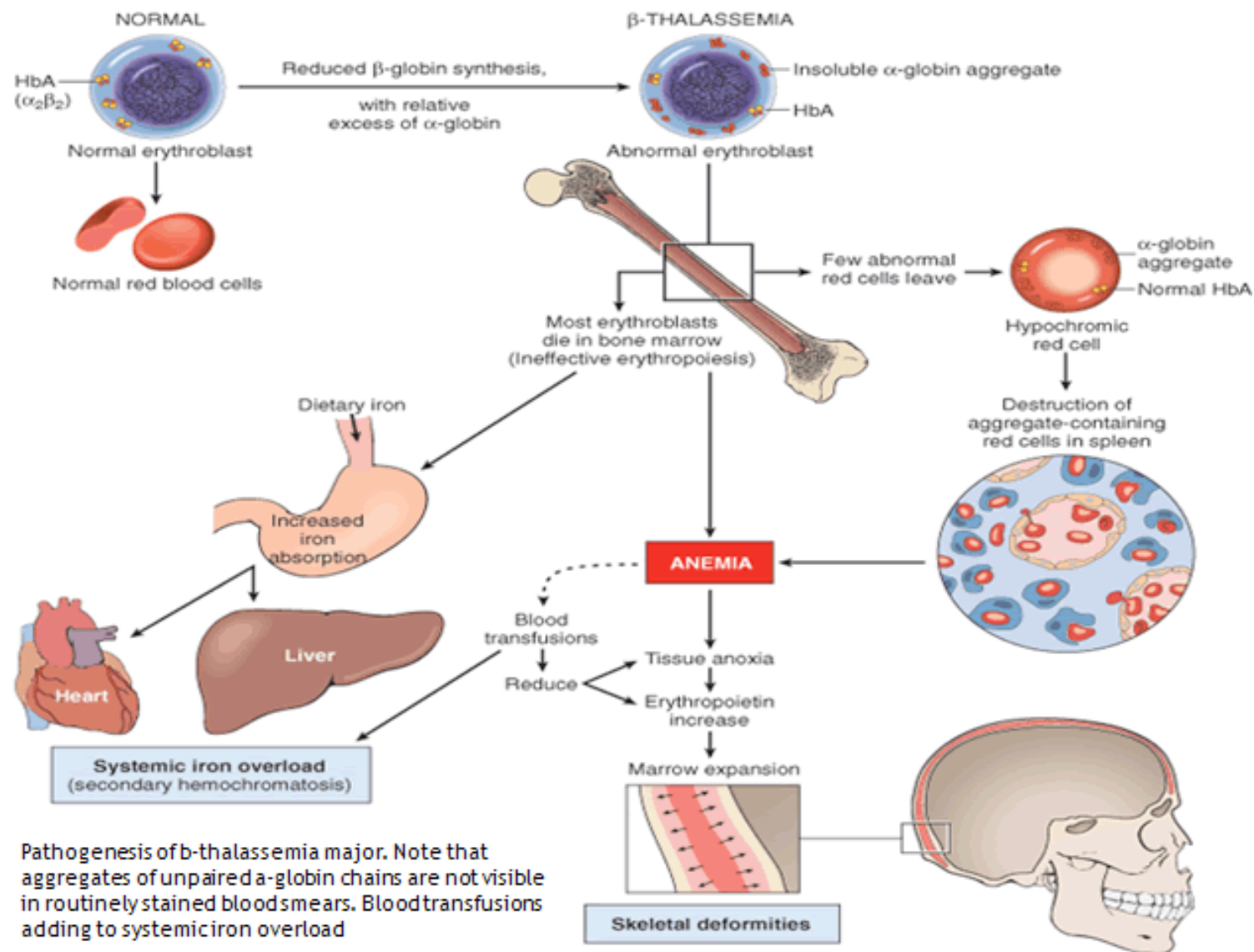
- **Various genetic interactions**
- **Globin-chain production moderately impaired**
- **Mild anemia, diagnosed usually in late childhood**
- **Occasional blood transfusions may be required**

**β-Thalassemia intermedia**

- **Heterozygous condition**
- **Asymptomatic**
- **May require genetic counselling**

**β-Thalassemia minor**

Severity of disease



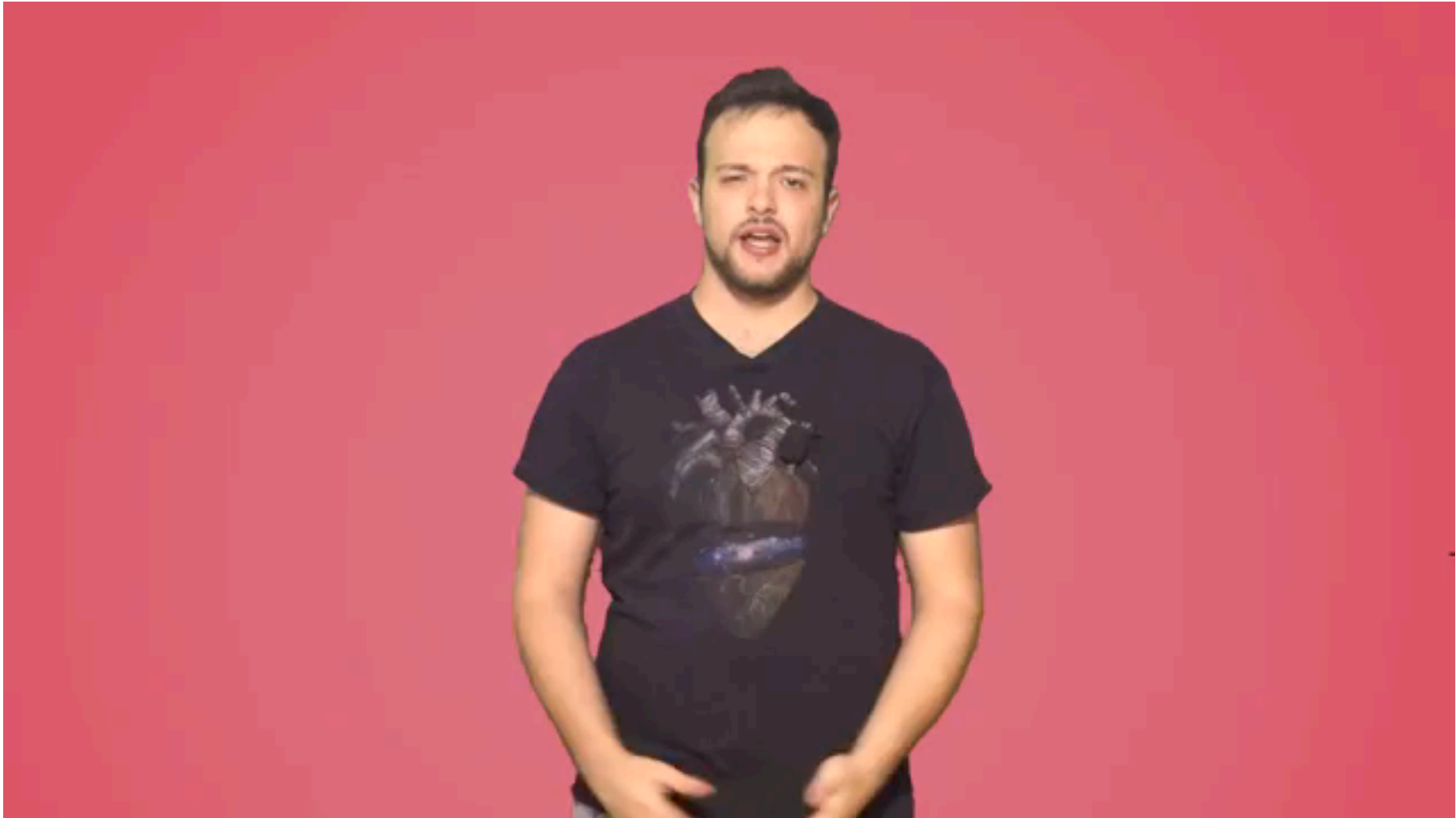
Pathogenesis of  $\beta$ -thalassemia major. Note that aggregates of unpaired  $\alpha$ -globin chains are not visible in routinely stained blood smears. Blood transfusions adding to systemic iron overload

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

## Fisiopatologia delle Talassemie

## Talassemie in video

<https://youtu.be/wMdV78jTNQ4>

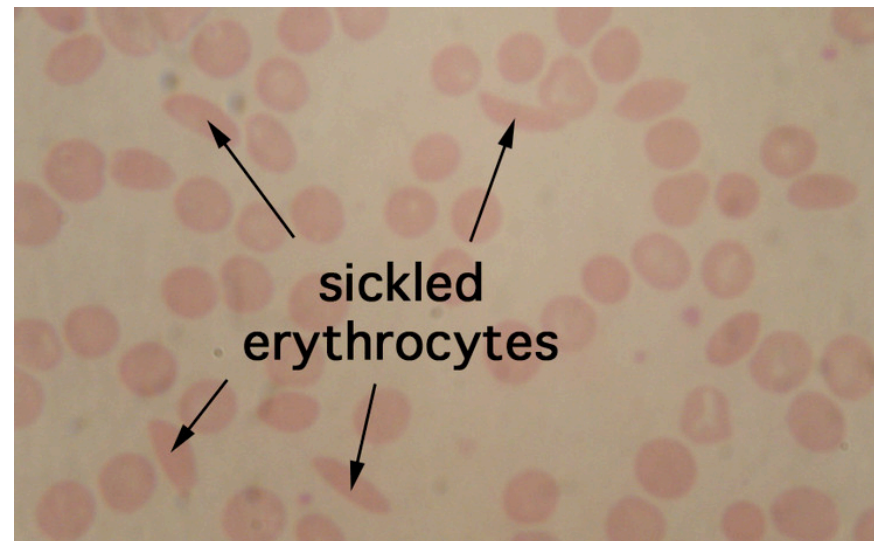
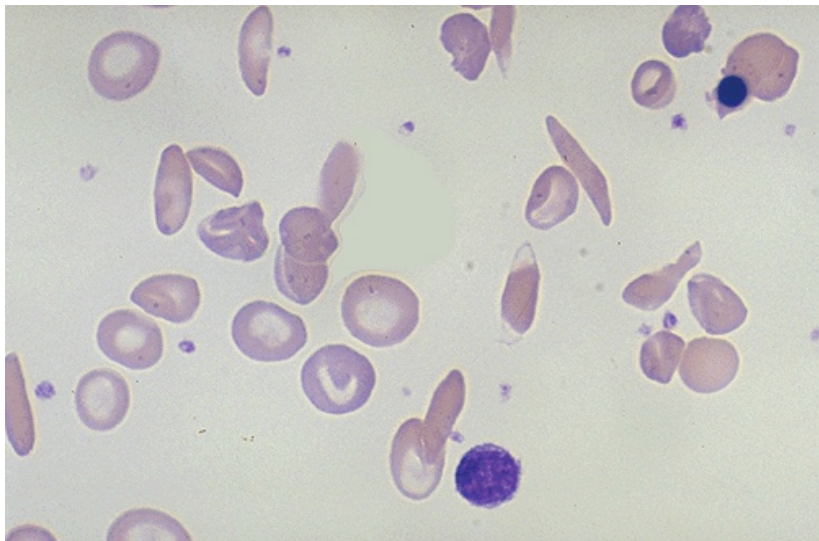


# Anemia FALCIFORME

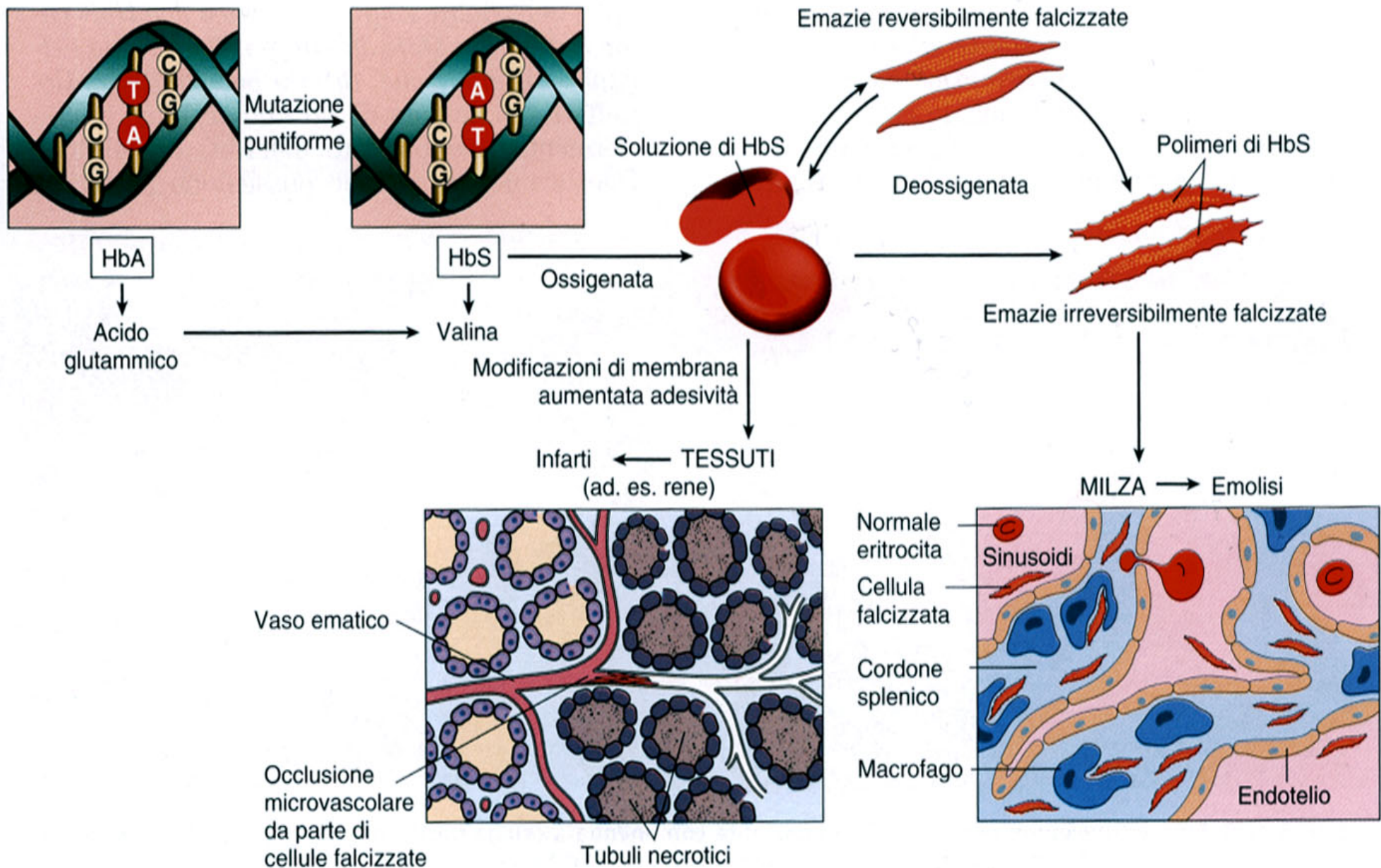
## Alterazione qualitativa dell'emoglobina

### Emoglobinosi S (HbS) o Drepanocitosi:

- **Catena  $\beta$  - 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 <** perché 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)



## Come curare l'anemia

<https://youtu.be/MHWonrW75Gg>



# Anemia & Eritropoietina

<https://youtu.be/yRH-PJS3IxE>

