

Le cellule del sangue sono prodotte nel midollo osseo e negli organi linfatici secondari (milza e linfonodi)

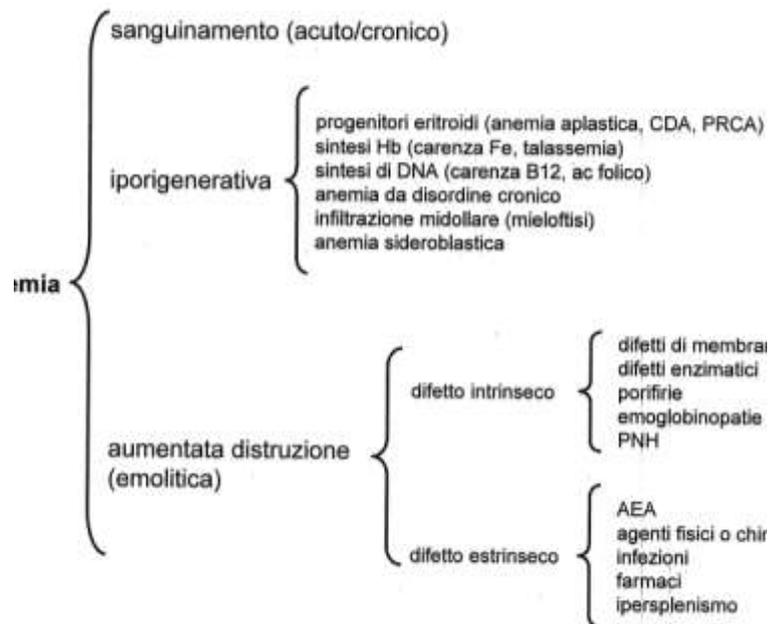
Il midollo osseo nell'adulto occupa uno spazio di circa 4 litri; la meta' è composto da midollo emopoietico, il resto da tessuto adiposo

Nei bambini il midollo occupa uno spazio di circa 1,6 litri, ma è attivo al 100%

### Tipi di anemia:

- ridotta produzione RBC (iporigenerativa)
- aumentata distruzione RBC (iper-rigenerativa)
- da sanguinamento acuto (blood loss)

4



### Anemia:

	donne	uomini
RBC	< 4 x10 <sup>6</sup> /μl	< 4.5 x 10 <sup>6</sup> /μl
Hb	< 12 gr/dl	< 14 gr/dl
ematocrito	< 37%	< 40%

## Diagnosi di anemia:

- reticulociti
- MCV
- morfologia (striscio periferico)
- dosaggi ematochimici
- aspirato midollare

reticulociti bassi



anemia da ridotta produzione di RBC

MCV:

microcitosi (<80 fl);

normocitosi (80-95 fl);

macrocitosi (> 95 fl);

## anemia da ridotta produzione di RBC

- difetto dei progenitori eritroidi (anemia aplastica, PRCA)
- difetto nella produzione di emoglobina (carenza Fe, talassemia, porfiria)
- difetto nella sintesi di DNA (carenza B12, ac folico)
- cause non note (anemia da disordine cronico)

6

reticulociti bassi



anemia da ridotta produzione di RBC

- difetto dei progenitori eritroidi (anemia aplastica, PRCA)
- difetto nella produzione di emoglobina (carenza Fe, talassemia)
- difetto nella sintesi di DNA (carenza B12, ac folico)
- cause non note (anemia da disordine cronico)

Se i RBC non raggiungono il periferico perché muoiono a livello midollare

= eritropoesi inefficace

7

7

Anemia microcitica con reticolociti bassi:

*diagnosi differenziale:*

- carenza di ferro
- tratto talassemico o talassemia
- anemia da disordine cronico

*esami ematochimici:*

- sideremia;
- transferrinemia;
- ferritinemia;
- elettroforesi emoglobina:

*aspirato midollare*

9

Anemia normocitica con reticolociti bassi:

*diagnosi differenziale:*

- anemia da disordine cronico
- aplasia pura della serie rossa
- infiltrazione midollare
- infezione virale (HIV, CMV)
- uremia

*esami ematochimici:*

- sideremia;
- transferrinemia;
- ferritinemia;
- elettroforesi emoglobina
- dosaggio eritropoietina

*aspirato midollare*

10

Anemia macrocitica con reticolociti bassi:

*diagnosi differenziale:*

- anemia da carenza di B12
- anemia da carenza di folati
- sindrome mielodisplastica
- anemia da farmaci
- insufficienza epatica
- ipotiroidismo

*esami ematochimici:*

- acido folico;
- vitamina B12;
- HYS/MMA;

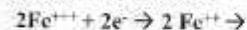
*aspirato midollare*

11

**CARENZA DI FERRO:  
1/3 POPOLAZIONE MONDIALE  
5-10% POPOLAZIONE USA**

**Il ferro e' indispensabile per la  
respirazione**

- A livello del sangue come gruppo prostetico dell'emoglobina che lega l'ossigeno
- A livello cellulare come trasportatore di elettroni secondo la reazione:



12



### Fattori influenti sull'assorbimento

$Fe^{++} \rightarrow Fe^{+++}$

<p>↑</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH gastrico</li> <li>• sostanze alimentari riducenti:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- composti contenenti SH (cisteina)</li> <li>- acido ascorbico</li> <li>- rame</li> </ul> </li> </ul>	<p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterazioni anatomiche             <ul style="list-style-type: none"> <li>- assenza totale o parziale dello stomaco o dell'intestino</li> </ul> </li> <li>• cause iatrogene             <ul style="list-style-type: none"> <li>- antiacidi, gastroprotettori</li> <li>- antibiotici</li> </ul> </li> <li>• alimentari             <ul style="list-style-type: none"> <li>- fosfati (novo)</li> <li>- acido fitico (cereali)</li> <li>- tannini (te, caffè, cacao)</li> <li>- amidi</li> </ul> </li> </ul>
--	---

17

### PERDITE DI FERRO FISILOGICHE

DESQUAMAZIONE CELLULARE CUTE E MUCOSE	~ 1 mg/die
MESTRUAZIONI	~ 10-20 mg per ciclo
GRAVIDANZA	~ 700-900 mg

17

### CAUSE PATOLOGICHE DI CARENZA DI FERRO

- RIDOTTO APPORTO ALIMENTARE
- RIDOTTO ASSORBIMENTO
- AUMENTATO FABBISOGNO
- EMORRAGIE CRONICHE

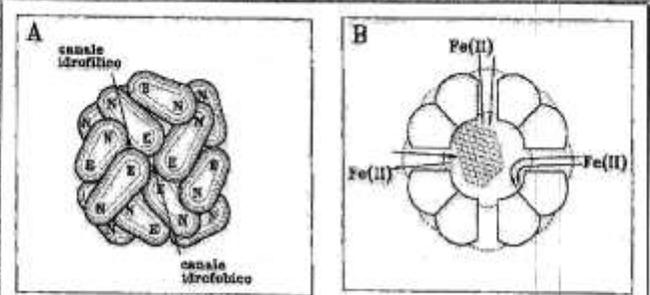
13

**APOFERRITINA**  
("guscio" proteico di 24 subunità)

↓

**FERRITINA**  
(Fe-APOFERRITINA)

•Ogni molecola di Ferritina ingloba al suo interno circa 4500 atomi di  $Fe^{+++}$  (in forma cristallina SIDERITE)



20

## FERRITINA

- Prodotta da tutte le cellule a livello ribosomiale
- Presente nel Sistema Reticolo Endoteliale di tutte le cellule, soprattutto fegato, milza, midollo  
TOTALE FERRO DI DEPOSITO CIRCA 1000 MG
- Se il Fe è presente in concentrazioni molto elevate si formano depositi tissutali di Ferritina in forma oligomeric  
EMOSIDERINA

Presente in circolo in bassissima concentrazione (<1%)  
SIEROFERRITINA  
P.M. circa 440.000 Da

21

## QUADRO CLINICO DELLA SIDEROPENIA CONCLAMATA

LEGATO ALL'ANEMIA: SCARSA CORRELAZIONE Hb E SINTOMI  
LEGATO ALLA CARENZA DI FERRO NEI TESSUTI

ANEMIA IPOCROMICA MICROCITICA ASTENIA

ALTERAZIONI DELLA CUTE	Pallore, secchezza
ALTERAZIONI DEGLI ANNESSI	capelli fragili colonicchia
ALTERAZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE	glossite, disfagia cheilite angolare
PICACISMO	geofagia
DISTURBI NEUROLOGICI	pugofagia

22

## 4. I PRODOTTI FARMACEUTICI

### Per os

- Sale ferroso meglio che ferrico
- Complesso polinucleare meglio che sale
- Non raccomandate le forme protette
- 100 mg meglio di 40 mg (per unità)

### Endovena

- Il ferro saccarato e il gluconato sono meglio del ferro destrano
- E' utile una dose test

23

## Principali proteine del metabolismo del ferro:

**transferrina** (lega 2 atomi di ferro)

**recettore della transferrina** (lega 2 Tr e quindi 4 atomi di ferro)

**ferritina** (lega circa 4.500 atomi di ferro)

**IRE-BP** (regola le altre proteine)

24

## Cause di deplezione marziale:

### **umentato fabbisogno**

- 1) sanguinamento: tratto gastro-enterico  
tratto genito-urinario  
tratto respiratorio  
donazioni/prelievi frequenti
- 2) crescita
- 3) gravidanza ed allattamento

### **insufficiente apporto**

- 1) dieta inappropriata
- 2) malassorbimento: intestinale  
gastrectomia

## terapia dell'anemia da carenza di ferro:

- a) eliminare la causa della deplezione
  - 1) visita ginecologica
  - 2) EGDscopia
  - 3) visita chirurgica (emorroidi)
- b) tipo di ferro:
  - 1) solfato ferroso per bocca
  - 2) ferro carbonato per bocca
  - 3) ferro destrano EV
- c) durata della terapia:
  - 1) almeno 6 mesi per bocca
  - 2) almeno 1 mese EV
- d) controllo dell'efficacia:
  - 1) controllare crisi reticolocitaria (1 settimana)
  - 2) controllare incremento Hb (1 mese)
  - 3) controllare ferritinemia (6 mesi)

## Sovraccarico di ferro:

### **umentato assorbimento**

HLA-linked (ereditario)  
anemie refrattarie con iperplasia eritroide  
epatopatia cronica  
porfiria cutanea tarda  
difetti congeniti (atransferrinemia)

### **dieta inappropriata**

vitamine  
alcol

### **sovraccarico parenterale**

trasfusioni  
terapia marziale EV

### **sequestrazione organo-ristretta**

emosiderosi polmonare idiopatica  
emosiderosi renale

## **anemia da ridotta produzione di RBC**

- difetto dei progenitori eritroidi (anemia aplastica, PRCA)
- difetto nella produzione di emoglobina (carenza Fe, talassemia, porfiria)
- difetto nella sintesi di DNA (carenza B12, ac folico)
- cause non note (anemia da disordine cronico)

Se i RBC non raggiungono il periferico perché muoiono a livello midollare

= eritropoiesi inefficace

## anemia megaloblastica (macrocitica, iporigenerativa)

sintesi del DNA > sintesi RNA > sintesi proteine

- nucleo grande immaturo (2-4N)
- citoplasma grande maturo
- dissociazione nucleo/citoplasmatica (megaloblastosi)

cause piu' frequenti: carenza vit B12 e/o ac. folico

29

## Acido folico

- presente in abbondanza in frutta e verdura
- prodotto da alcuni batteri intestinali
- contenuto medio della dieta giornaliera circa 1.000 µg
- fabbisogno giornaliero circa 100-200 µg
- contenuto totale medio 5 mg (soprattutto fegato)
- assorbimento digiuno prossimale e ileo
- ricircolo entero-epatico

31

## Cause di carenza di vitamina B12:

### dieta insufficiente

### fattori gastrici

- insufficiente dissociazione dal cibo
- deficit congenito di FI
- atrofia della mucosa gastrica
- gastrectomia totale/parziale
- assenza di secrezione di FI (anemia perniciosa)

### fattori intestinali

- insufficiente proteolisi pancreatico
- sequestrazione da flora intestinale
- difetti di assorbimento ileale

### difetti congeniti nel trasporto

### difetti metabolici congeniti

### difetti metabolici acquisiti

30

## Cause di carenza di folati:

### dieta insufficiente/aumentato fabbisogno

- 300-500 µg/die gravidanza/allattamento;
- 4-10 mg/die periconceppimento;
- emolisi cronica

### difetti di assorbimento

#### da difetto congenito

#### da processo infiammatorio

- morbo celiaco
- intolleranza al glutine

#### da processo infettivo

- enteriti virali
- sprue tropicale

### difetti congeniti nel trasporto

### da farmaci

- alcool
- metotrexate
- Bactrim
- estrogenici

32

## ANEMIE MEGALOBLASTICHE

DIFETTO DI SINTESI DEL DNA

CARENZA ACIDO FOLICO E COBALAMINA (B12)

### ACIDO FOLICO

CONTENUTO IN VEGETALI E PRODOTTI ANIMALI (FEGATO, RENE, FUNGHI)

FABBISOGNO 50ug/die

DEPOSITI 5mg

ANEMIA 4-5 MESI

FH4 TRASPORTA UNA UNITA' DI CARBONIO

DESOSIURIDINA → DESOSITIMIDINA

**SINTESI DEL DNA**

### COBALAMINA

PRESENTE IN CIBI DI DERIVAZIONE ANIMALE

(NON IN VEGETALI)

FABBISOGNO 1-5ug/die

DEPOSITI 5mg

COBALAMINA → CICLO DI KREBS

METIL-TRASNSFERASI TRAP → SINTESI dTMP

FATTORE INTRISECO (IF) PRODOTTO DALLA MUCOSA DEL FONDO GASTRICO

(CELLULE PARIETALI)

ASSORBIMENTO PARTE TERMINALE DELL'ILEO

TRASPORTO: TRANSCOBALAMINA

PRESENZA DI DISSOCIAZIONE NUCLEO- CITOPLASMATICA

la sintesi di RNA procede mentre DNA bloccato

1

### CLINICA

SCARSI SINTOMI LEGATI ALL'ANEMIA

### LABORATORIO

MCV 100-150 fL

MEGALOBLASTOSI

IPERSEGMENTAZIONE NEUTROFILI

RIDOTTI RETICOLOCITI

MIDOLLO IPERPLASTICO= MIDOLLO BLU

AUMENTO

BILIRUBINA

FERRO

FERRITINA

LDH

→ **ERITROPOIESI INEFFICACE**

### DEFICIT FOLATI

1) DEFICIT DIETA (ANZIANI, ALCOLISTI)

2) DEFICIT ASSORBIMENTO (SPUE)

raramente

3) AUMENTO FABBISOGNO (GRAVIDANZA, ANEMIE EMOLITICHE)

ASSENZA SINTOMI NEUROLOGICI

RISPOSTA COMPLETA DOSI FISILOGICHE FOLATI

### LABORATORIO

VALORI FOLATI RIDOTTI (3NG/ML)

### TERAPIA

1-5 MG/DIE X OS ACIDO FOLICO

**SE PRESENTE DEFICIT COBALAMINA NON SOMMINISTRARE ACIDO FOLICO**

**PERCHE' PEGGIORA SINTOMATOLOGIA NEUROLOGICA**

2

### CARENZA COBALAMINA

→ DIFETTO ASSORBIMENTO INTESTINALE DOVUTO ASSENZA DI FATTORE INTRINSECO (RARAMENTE VEGETARIANI CHE NON ASSUMONO NEPPURE UOVA)

→ MALATTIA AUTOIMMUNE (SI ASSOCIA AD ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI)  
PRESENZA DI ANTICORPI ANTI-CELLULE PARIETALI  
(MEDIATO DA CELLULE T ?)

PREDISPOSIZIONE GENETICA (SOVENTE ASSOCIATA AD ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI) HLA A2, A3, B7

ACLORIDRIA SEMPRE PRESENTE

SI MANIFESTA 5-6 ANNI DOPO GASTRECTOMIA

### DEFICIT NEUROLOGICO

DEMIELINIZZAZIONE COLONNE DORSALI E LATERALI  
(PARESTESIE, SENSO VIBRAZIONE, PROPRIOCEZIONE, ATASSIA, SONNOLENZA,  
**PSICOSI**)

RISPOSTA AL TRATTAMENTO  
MIDOLLO NORMALIZZATO IN 8-12 ORE  
CRISI RETICOLOCITARIA 3-5 GIORNI

### LABORATORIO

COBALAMINA SERICA RIDOTTA

TEST DI SCHILLING

0.5 uCi COBALAMINA MARCATO PER OS  
DOPO 2 ORE 1mg COBALAMINA NON MARCATO  
VALUTAZIONE ESCREZIONE COBALAMINA MARCATO NELLE URINE (>7%)  
SE <7% FASE 2 + SOMMINISTRAZIONE DOPO COBALAMINA MARCATO DI FATTORE  
INTRINSECO

→ AUMENTO ESCREZIONE URINARIA

3

### sintomi anemia megaloblastica

pancitopenia  
scompenso cardiaco  
infertilità/sterilità  
disturbi psichiatrici  
disturbi neurologici (parestesie mani e piedi, sensibilità profonda)  
disturbi digestivi (diarrea, anoressia, gastralgie)  
iperpigmentazione cute

### **sintomi dell'anemia iporigenerativa I**

#### **anemia lieve**

asintomatica  
astenia  
dispnea da sforzo  
tachicardia da sforzo

#### **anemia grave**

dispnea a riposo  
tachicardia a riposo  
astenia marcata  
ridotto performance status  
vertigini  
cefalea  
irritabilità  
difficoltà di concentrazione  
insonnia  
intolleranza al freddo  
anoressia  
disturbi mestruali  
riduzione della libido  
impotenza

33

37

### **sintomi dell'anemia iporigenerativa II**

**pallore cutaneo**

**fragilità ungueale**

**perdita capelli**

**ipotensione**

**tachicardia**

### **Classificazione dell'emoglobinopatie e talassemie:**

#### **alterazioni strutturali dell'Hb:**

- anomala polimerizzazione Hb (HbS)
- anomala cristallizzazione Hb (HbC)
- emoglobine instabili
- emoglobine con ↑ affinità per l'O<sub>2</sub> (policitemia);
- emoglobine con ↓ affinità per l'O<sub>2</sub> (cianosi);

#### **difetti quantitativi nella produzione delle catene globiniche**

- α-talassemia
- β-talassemia
- δβ-talassemia, γδβ-talassemia, αβ-talassemia

#### **persistenza di Hb fetale (HbF)**

- pancellulare
- eterocellulare

#### **emoglobinopatie acquisite**

- meta-emoglobinemia
- sulfo-emoglobinemia
- carbossi-emoglobinemia
- incremento HbF (chemioterapia, ripresa midollare, mielodisplasie)

38

39

reticolociti alti/normali



anemia da aumentata distruzione di RBC

MCV:

microcitosi (<80 fl);

normocitosi (80-95 fl);

macrocitosi (> 95 fl);

### Emocromatosi ereditaria:

autosomica recessiva

omozigosi circa 05% popolazione mondiale

eterozigosi oltre il 10% della popolazione mondiale

sintomi clinici tardivi

- cute --> iperpigmentazione
- fegato --> insufficienza epatica
- cuore --> cardiomiopatia
- articolazioni --> artrite/artrosi
- pancreas --> diabete

### Anemia emolitica:

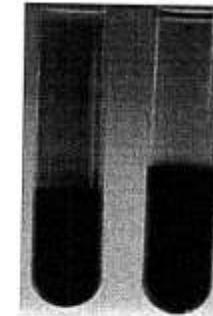
- aumentata distruzione di RBC nel sangue periferico
- assenza di eritropoiesi inefficace a livello midollare
- iperplasia eritroide a livello midollare

• tipo congenito (difetto intrinseco)

- emoglobinopatie (HbS)
- difetti enzimatici (G6PD, PK)
- difetti di membrana (sferocitosi)

• tipo acquisito (difetto estrinseco)

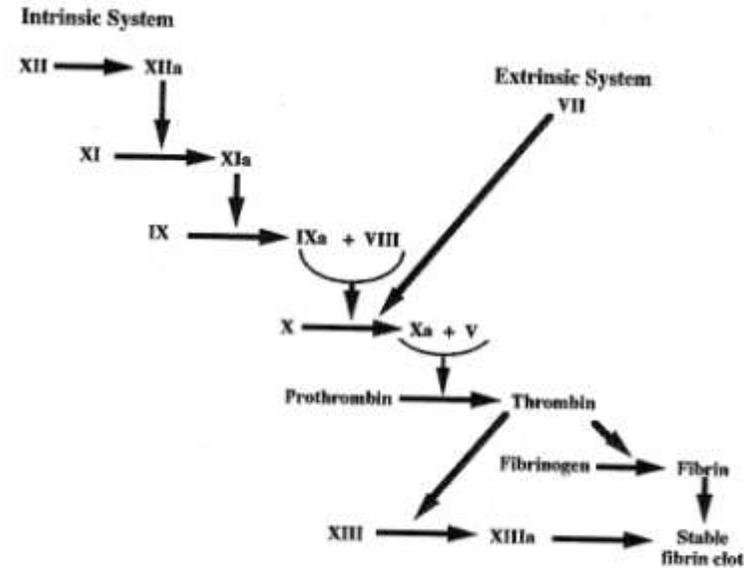
- traumi meccanici
- mediate da anticorpi
- da insulti tossici o fisici



emolisi normale

40

41



42

43

### Componenti dell'emostasi:

- vasi sanguigni (endotelio)
- piastrine
- enzimi della coagulazione
- sistema fibrinolitico
- sistema di controllo (inibitori)

44

### sequenza degli eventi secondari al danno vascolare

danno vascolare con esposizione del subendotelio (TF, vWF)

adesione piastrinica mediata dal HMWvWF

attivazione dei fattori della coagulazione (TF+ VIII)

aggregazione piastrinica mediata dal fibrinogeno

formazione del trombo

stabilizzazione del trombo mediata dalle piastrine e dalla fibrina

risoluzione del trombo

46

### Ruolo di ciascun componente:

vasi: vasocostrizione dei vasi danneggiati

piastrine: formazione del tappo piastrinico

coagulazione: formazione del tappo di fibrina

fibrinolisi: risoluzione del coagulo

45

### Ruolo delle piastrine nell'emostasi

Step 1: Adesione

Step 2: Rilascio contenuto dei granuli (ADP, trombina, catecolamine)

Step 3: Aggregazione

Step 4: Formazione del coagulo (fibrina)

Step 5: Retrazione del coagulo

47

## -attori plasmatici della coagulazione:

Factor	MW	Plasma Concentration (µg/ml)	Required for Hemostasis (% of normal concentration)
Fibrinogen	330,000	3000	30
Prothrombin	72,000	100	40
Factor V	300,000	10	10-15
Factor VII	50,000	0.5	5-10
Factor VIII	300,000	0.1	10-40
Factor IX	56,000	5	10-40
Factor X	56,000	10	10-15
Factor XI	160,000	5	20-30
Factor XIII	320,000	30	1-5
Factor XII	76,000	30	0
Krekallikrein	82,000	40	0
IMWK	108,000	100	0

## Tempo di protrombina (PT)

Identifica i deficit acquisiti o congeniti dei fattori VII, X, V, protrombina (II) e fibrinogeno (I).

Monitoraggio della terapia anticoagulante orale con dicumarolici (INR)

I dicumarolici inibiscono l'attività dei fattori VII, IX, X e della protrombina.

PT corto → - privo di significato patologico

PT lungo →  
- epatopatia.  
- deficit vitamina K  
- CID  
- sindrome nefrotica  
- farmaci

## Tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)

Identifica i deficit acquisiti o congeniti dei fattori IX, VIII, e XI

Monitoraggio della terapia anticoagulante orale con eparina

Test di screening per LAC

Identifica con minor sensibilità del PT deficit dei fattori X, V, protrombina (II) e fibrinogeno (I).

aPTT corto → - privo di significato patologico

aPTT lungo →  
- deficit di fattori  
- presenza di inibitori (anti-fattore VIII, LAC)  
- terapia con eparina

## classificazione dei disordini emorragici

- difetto coagulativo
- difetto piastrinico
- difetto parete vascolare

## difetto coagulativo

### cause congenite

- A. emofilia A (X-linked)
- B. emofilia B (X-linked)
- C. malattia di von Willebrand (autos. dom.)

### cause acquisite

- A. deficit vitamina K
- B. insufficienza epatica
- C. coagulazione intravascolare disseminata (CID)
- D. deficit di fibrinogeno
  - 1. terapia con L-asparaginasi
  - 2. morso di serpente
- E. anticorpi anticoagulanti circolanti
  - 1. tumori
  - 2. LES
  - 3. idiopatici
  - 4. post-partum

51

## Stato trombofilico

- trombosi in eta' giovanile (< 50 anni)
- familiarita' per trombosi
- trombosi ricorrenti
- trombosi in sedi insolite
- gravidanze ripetutamente complicate da aborti

53

## difetto parete vascolare

- aumentata fragilita' vascolare
- porpora non-trombocitopenica
- cause:
  - A. Eta' (porpora senile)
  - B. Farmaci
  - C. Deficit vitamina C
  - D. Infezioni
  - D. Malattie del collagene (vasculiti)
  - E. Paraproteinemia (amiloidosi, crioglobulinemia)
  - F. Telangectasia emorragica ereditaria
  - G. deposizione da immunocomplessi
    - malattia da siero
    - porpora di Henoch-Schonlein

52

## Farmaci per il controllo dell'emostasi

procoagulanti	{ piastrine plasma derivati del plasma fattori ricombinanti inibitori della fibrinolisi vitamina K
anticoagulanti	{ eparina dicumarolici attivatori del plaminogeno anti-aggreganti piastrinici

54