

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

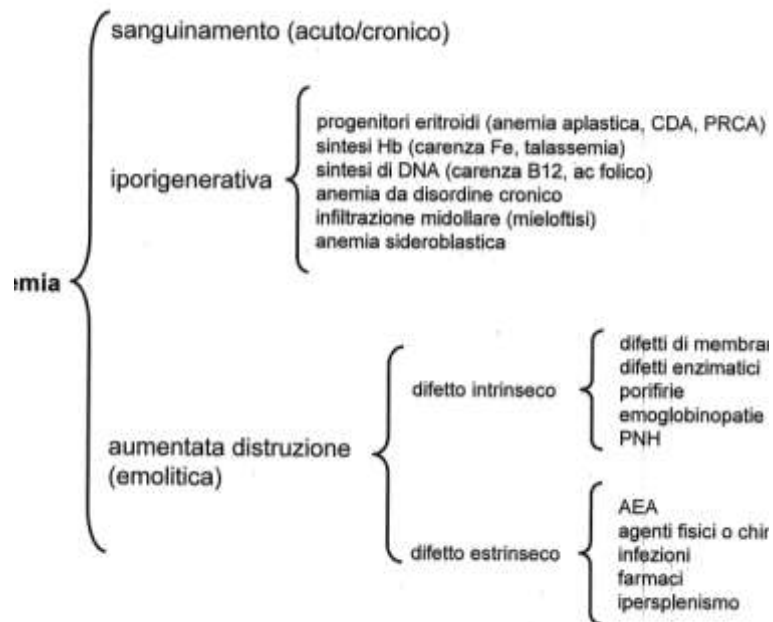
Il midollo osseo nell'adulto occupa uno spazio di circa 4 litri; la meta' è composto da midollo emopoietico, il resto da tessuto adiposo

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 ⁶ /μl | < 4.5 x 10 ⁶ /μl |
| Hb | < 12 gr/dl | < 14 gr/dl |
| ematocrito | < 37% | < 40% |

Diagnosi di anemia:

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

reticolociti bassi



anemia da ridotta produzione di RBC

MCV:

microcitosi (<80 fl);

normocitosi (80-95 fl);

macrocitosi (> 95 fl);

7

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

reticolociti 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

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;

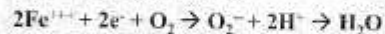
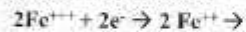
aspirato midollare

11

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

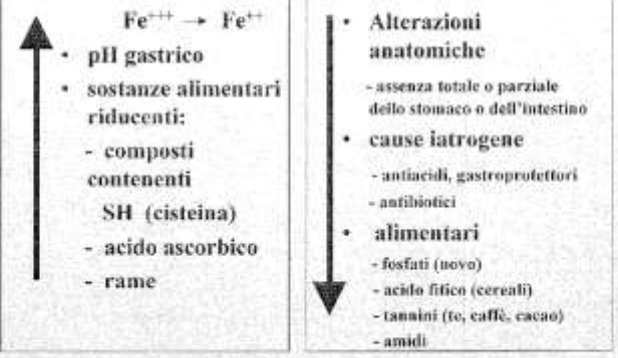
**Il ferro e' indispensabile per la
respirazione**

- 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



17

PERDITE DI FERRO FISIOLOGICHE

| | |
|---------------------------------------|----------------------|
| 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

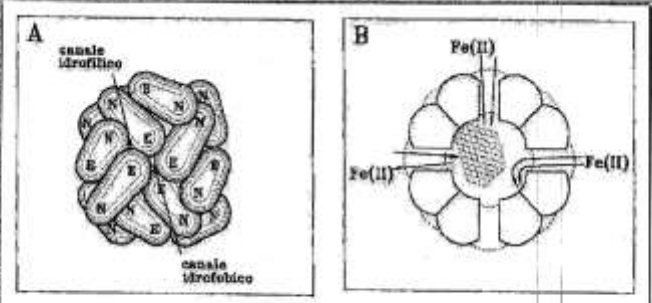
13

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:

aumentato 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

Sovraccarico di ferro:

aumentato 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

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 reticulocitaria (1 settimana)
 - 2) controllare incremento Hb (1 mese)
 - 3) controllare ferritinemia (6 mesi)

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

DESOSSITIMIDINA → DESOSSITIMIDINA

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 INTRINSECO (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

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 MARCATI PER OS
DOPO 2 ORE 1mg COBALAMINA NON MARCATI
VALUTAZIONE ESCREZIONE COBALAMINA MARCATI NELLE URINE (>7%)
SE <7% FASE 2 + SOMMINISTRAZIONE DOPO COBALAMINA MARCATI 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'O₂ (policitemia);
- emoglobine con ↓ affinità per l'O₂ (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:

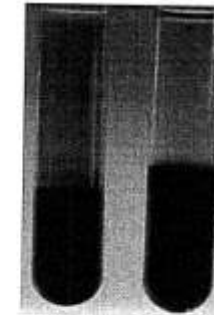
- aumentata distruzione di RBC nel sangue periferico
- assenza di eritropoiesi inefficace a livello midollare
- iperplasia eritroide a livello midollare

• tipo congenito (difetto intrinseco)

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

• tipo acquisito (difetto estrinseco)

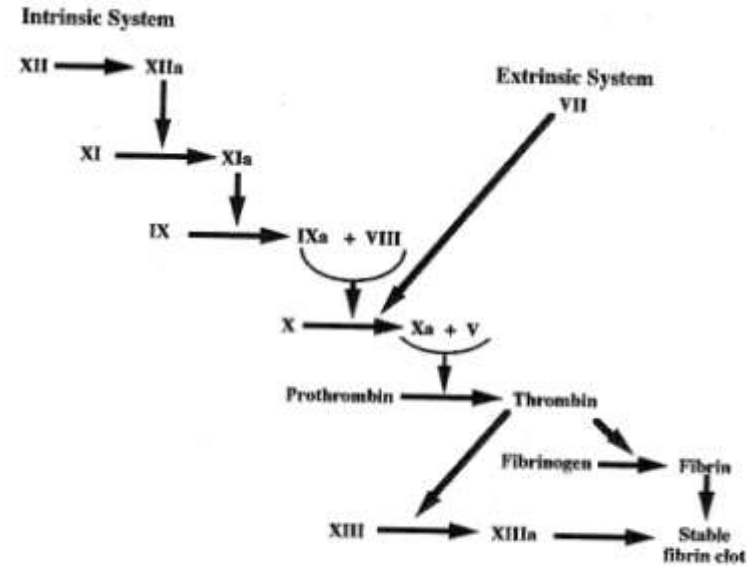
- traumi meccanici
- mediate da anticorpi
- da insulti tossici o fisici



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 |

67

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

4,5

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

50

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