

# Anemia

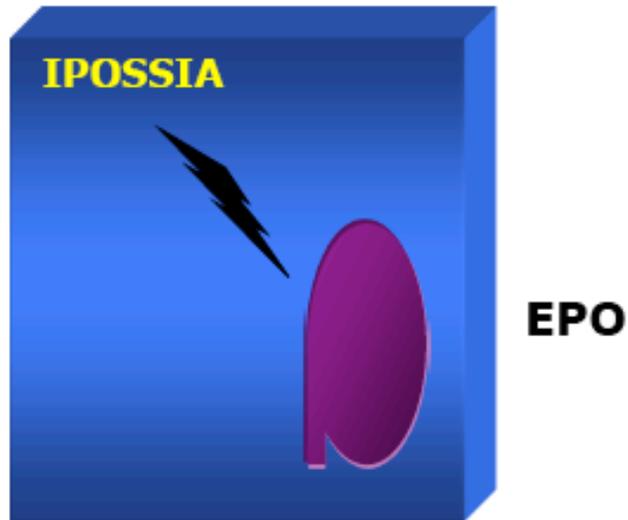
- Valore di Hb <14 g/dL nell'uomo e 13 g/dL nella donna
- Ampia variabilità fisiologica in rapporto all'età, altitudine, etnia, etc
- *Non è una diagnosi*, ma solo l'inizio di un iter diagnostico che deve portare alla caratterizzazione dell'anemia
- Astenia, facile affaticabilità, tachicardia, dispnea da sforzo. La tolleranza dipende dalla velocità con cui l'anemia si determina, dalla durata, dall'età del soggetto, dalle condizioni generali, dalla causa stessa della anemia,....

## **Competenze specialistiche nelle anemie**

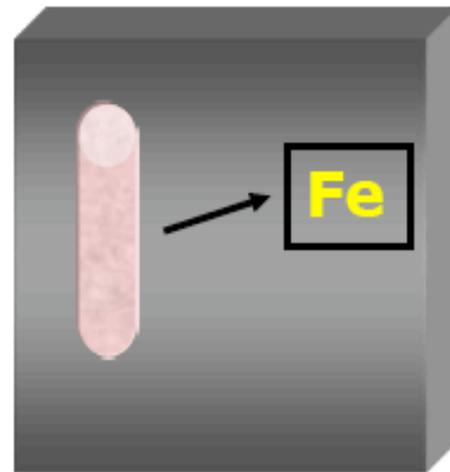
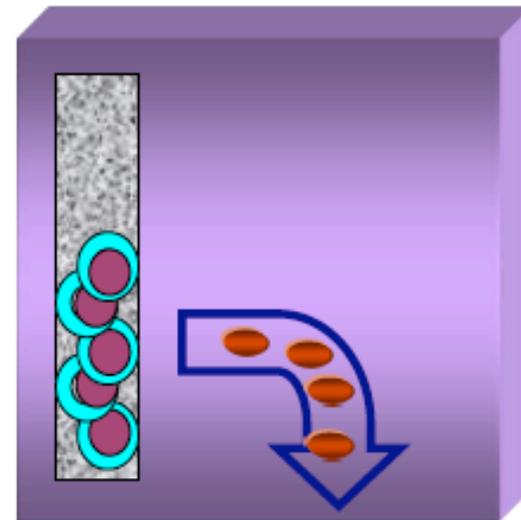
- **Ematologo**
- **Gastroenterologo**
- **Chirurgo**
- **Ginecologo**
- **Internista**



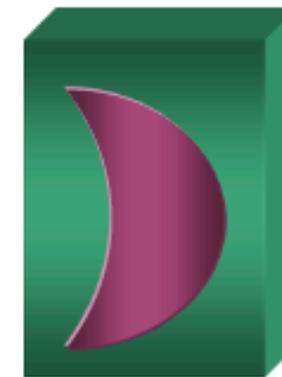
## SINTESI EPO



## EMOPOIESI



## DEPOSITI MARZIALI

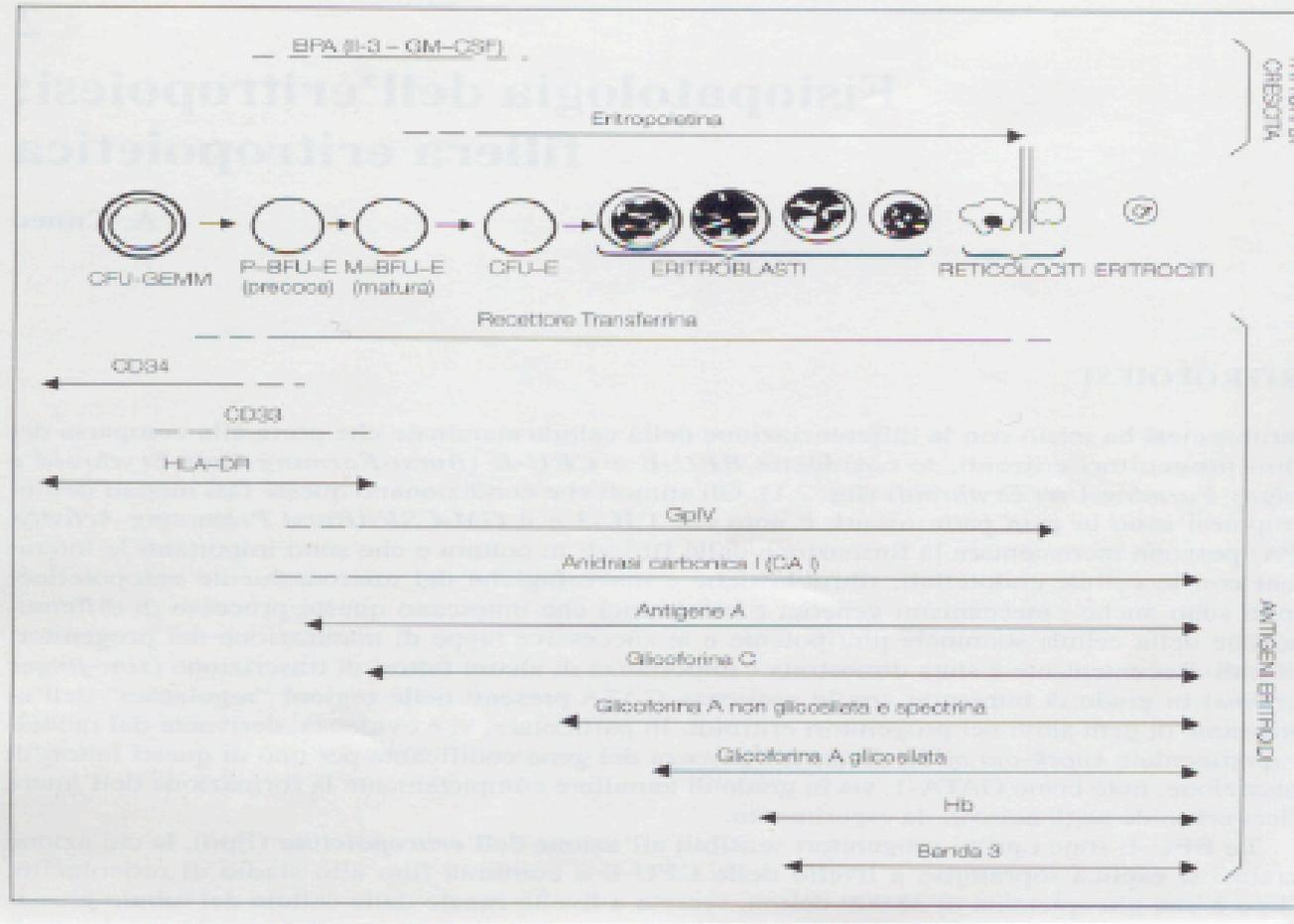


## EMOCATERESI

Prof AM Vannucchi-AA2010-11

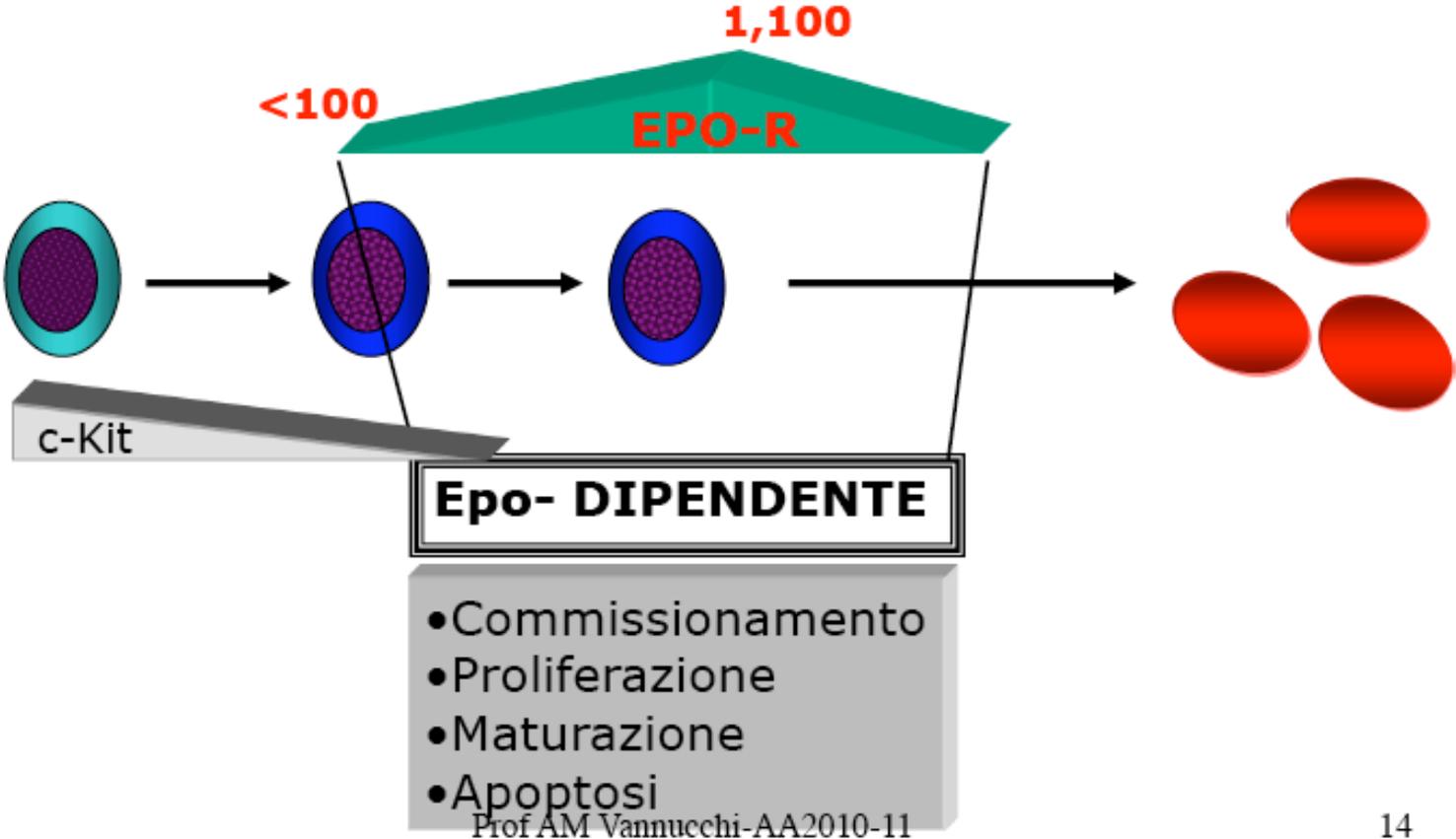


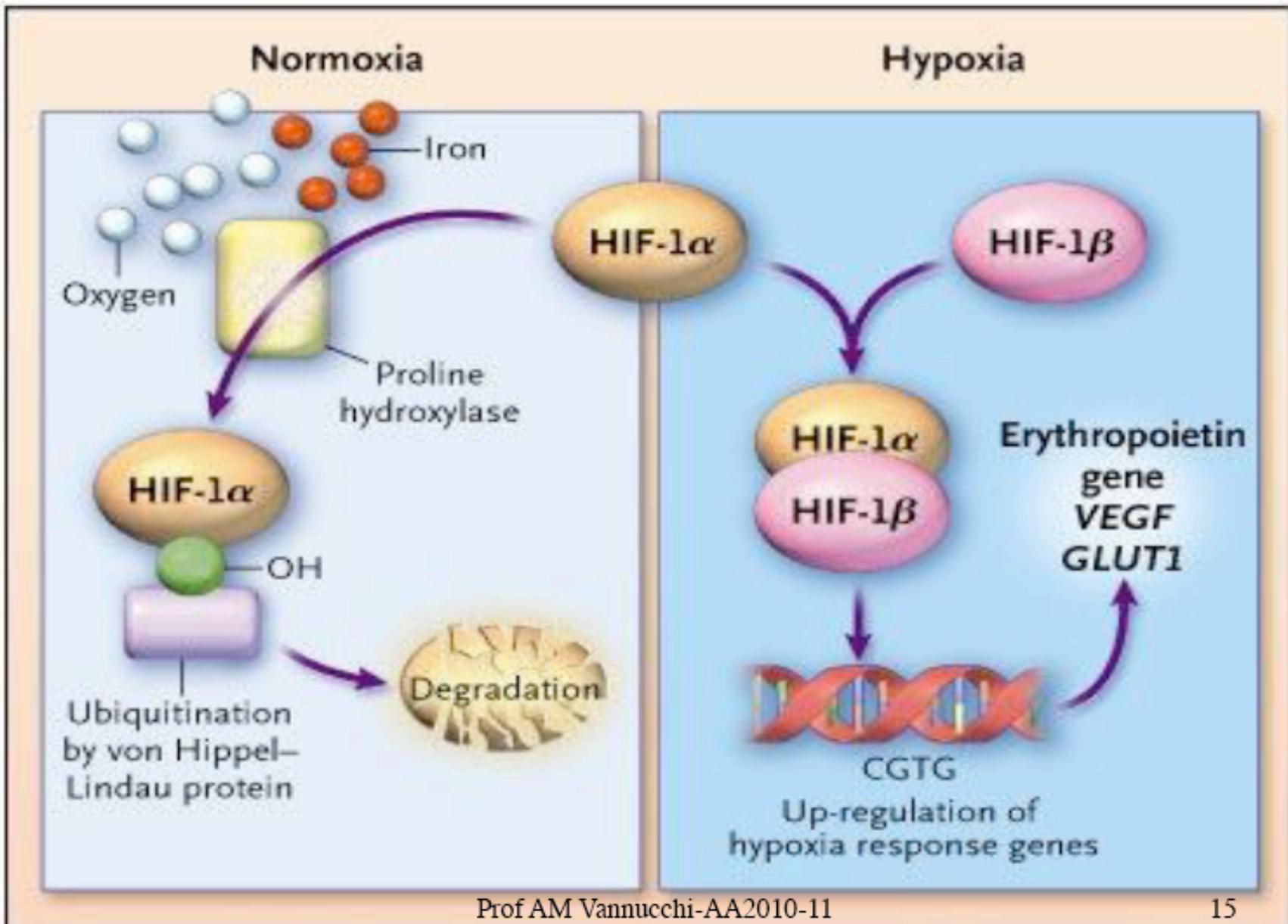
#### 14 Malattie del sangue e degli organi ematopoietici

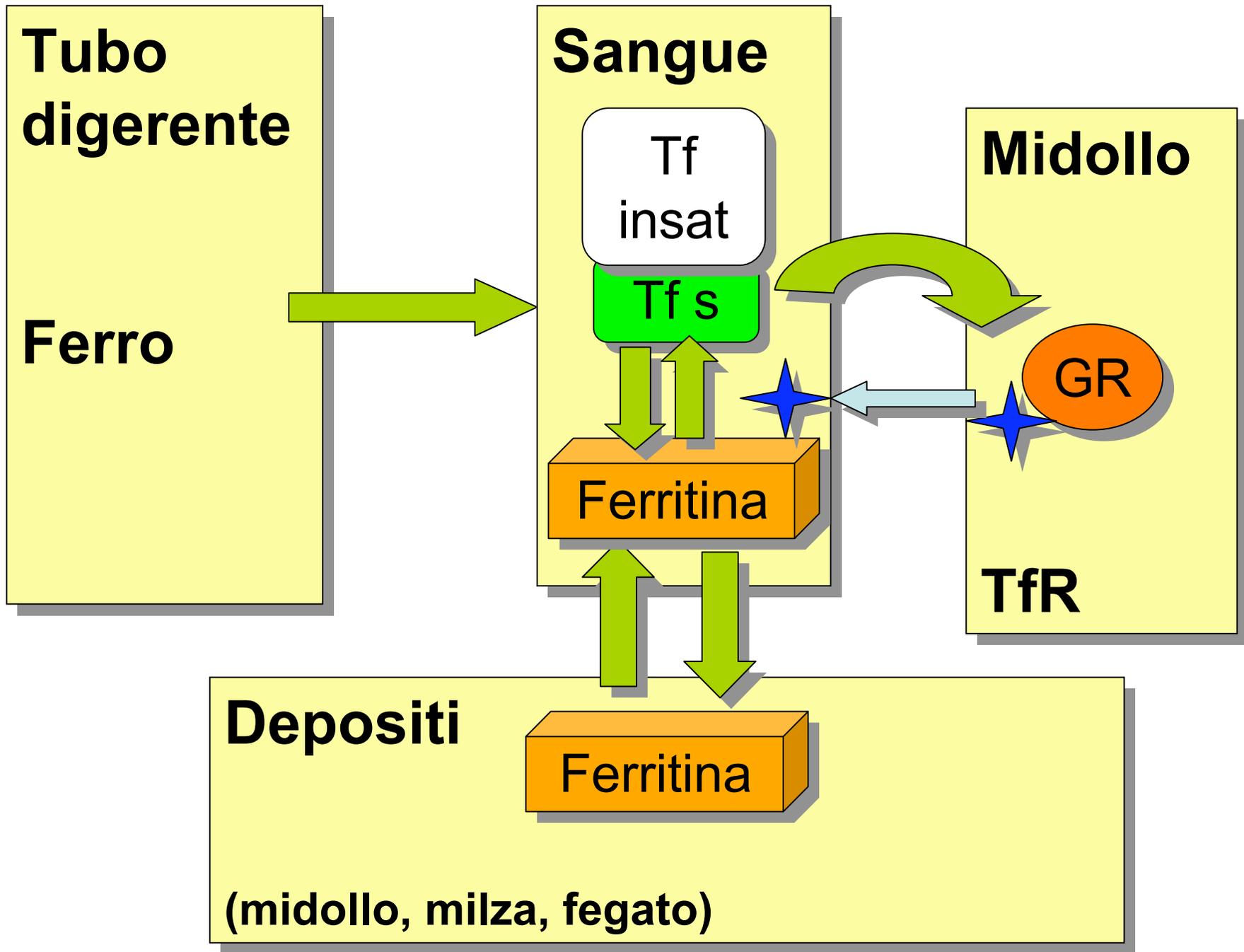


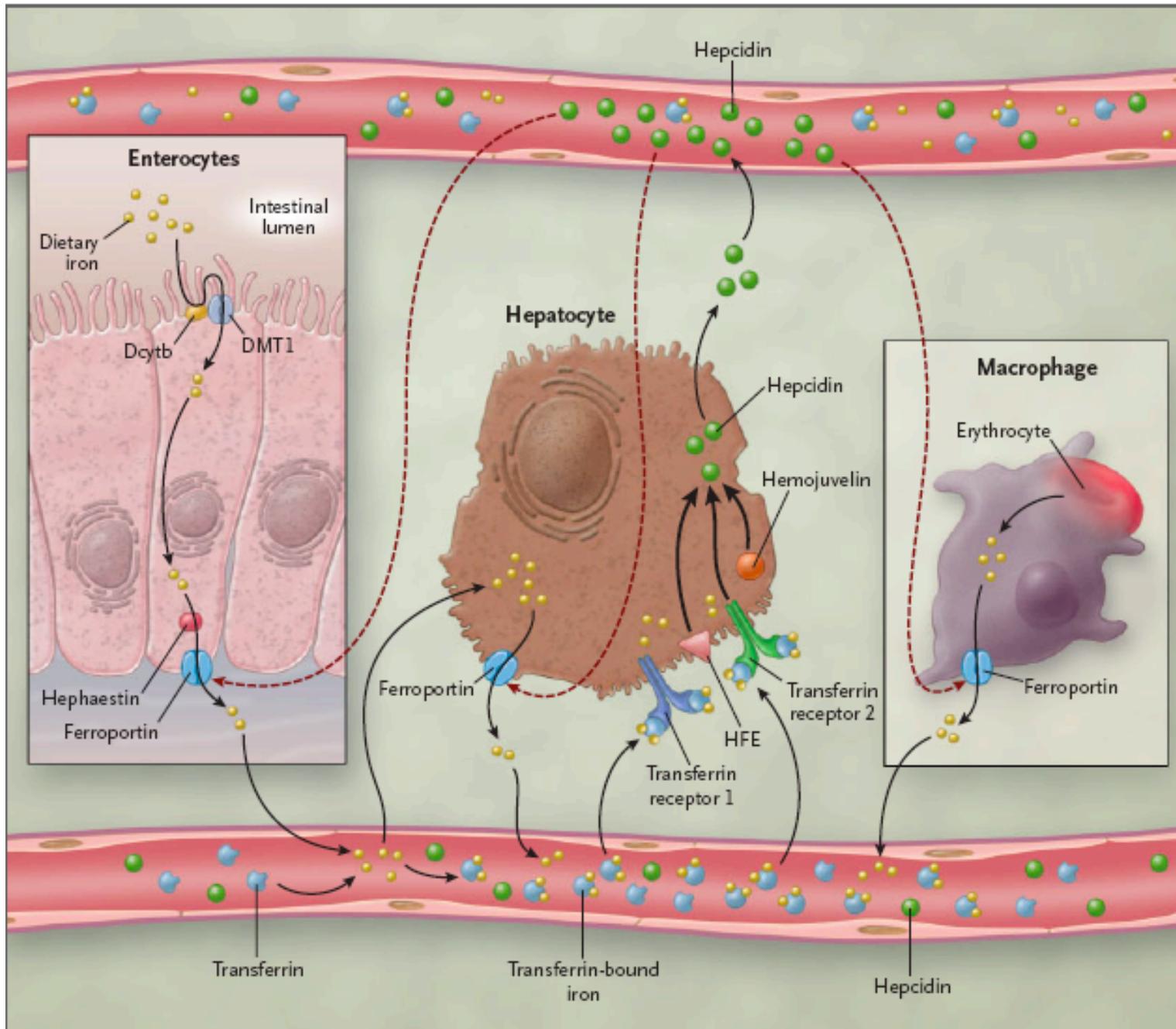
**PROGENITORI EREDITOIDI**      **PRECURSORI EREDITOIDI**

**BFU-E**    **CFU-E**    **ERITROBLASTI**

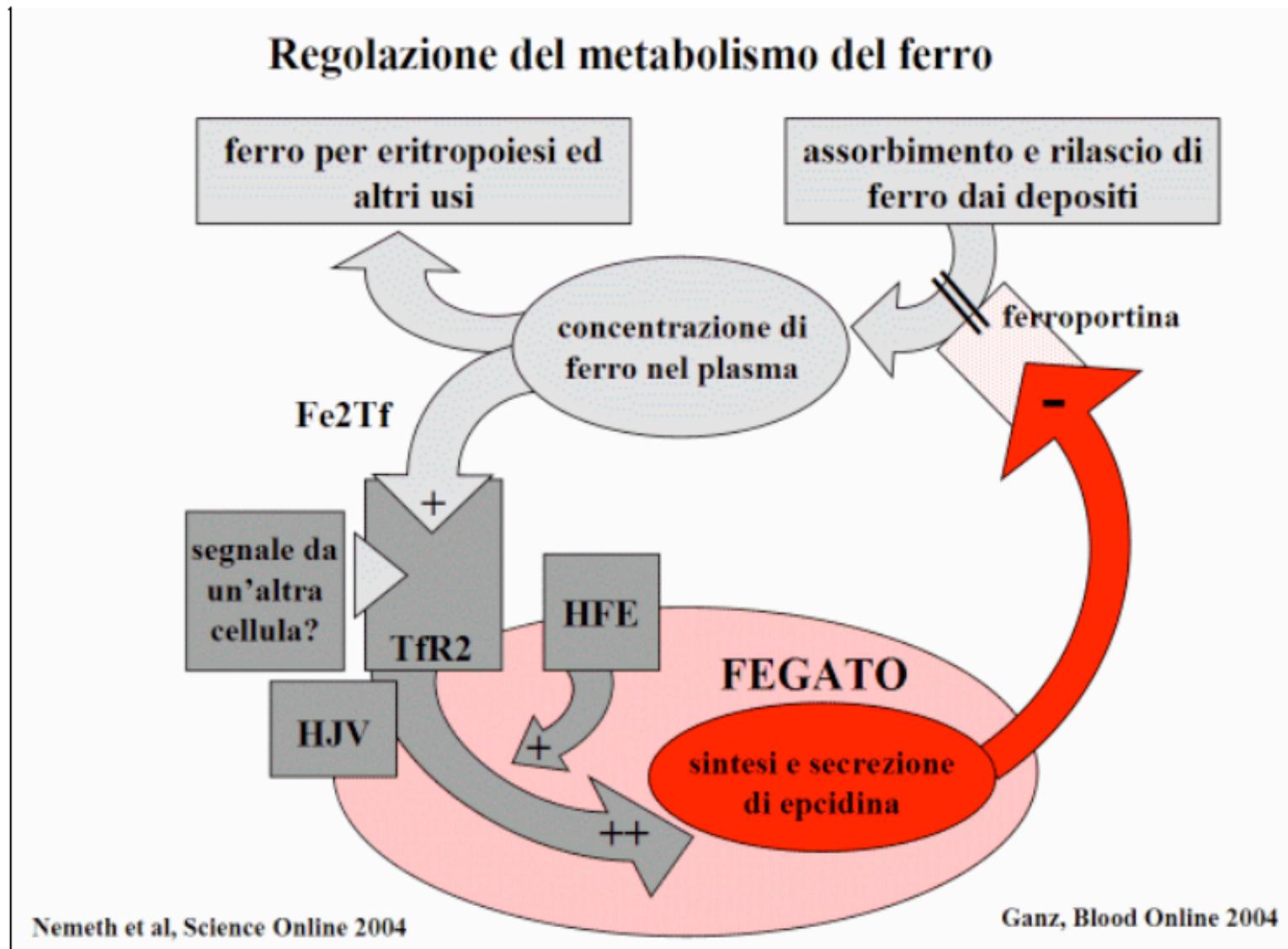








*Fleming, R. E. et al. N Engl J Med 2005;352:1741-1744*



Vi sono due condizioni patologiche in cui la produzione di epcidina è speculare: l'emocromatosi e l'anemia delle malattie croniche. Nell'emocromatosi genetica (tutti i tipi tranne quello dovuto ai difetti della ferroportina), la produzione di epcidina è bassa (rispetto alla quantità di ferro depositato) e, poiché l'assorbimento di ferro intestinale e il rilascio di ferro dal

# INDICATORI DI ERITROPOIESI - I

---

- **CONTA RETICOLOCITI**

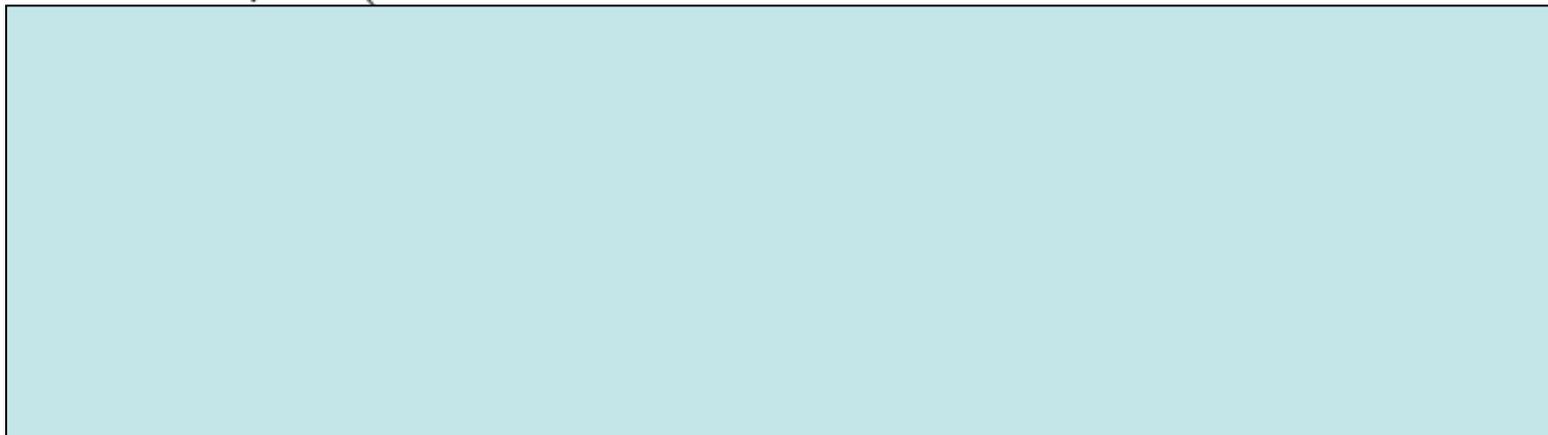
- Colorazione sopravvitale blu di metilene (1-1.5%)

$$\text{Indice reticolocitario} = \% \text{reticolociti} \times \frac{\text{Hct paziente} \times \frac{1}{2} *}{\text{Hct normale}(45)}$$

\* Fattore correzione per il rilascio prematuro

- Analisi citofluorimetrica ( $60 \times 10^9/L$ ; L, H, M fractions)

- **FERROCINETICA** (turnover plasmatico del  $^{59}\text{Fe}$ ; curve di

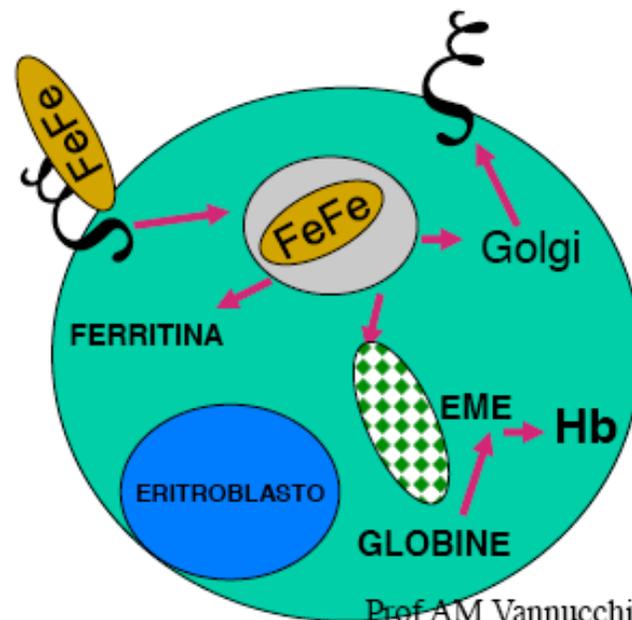


E

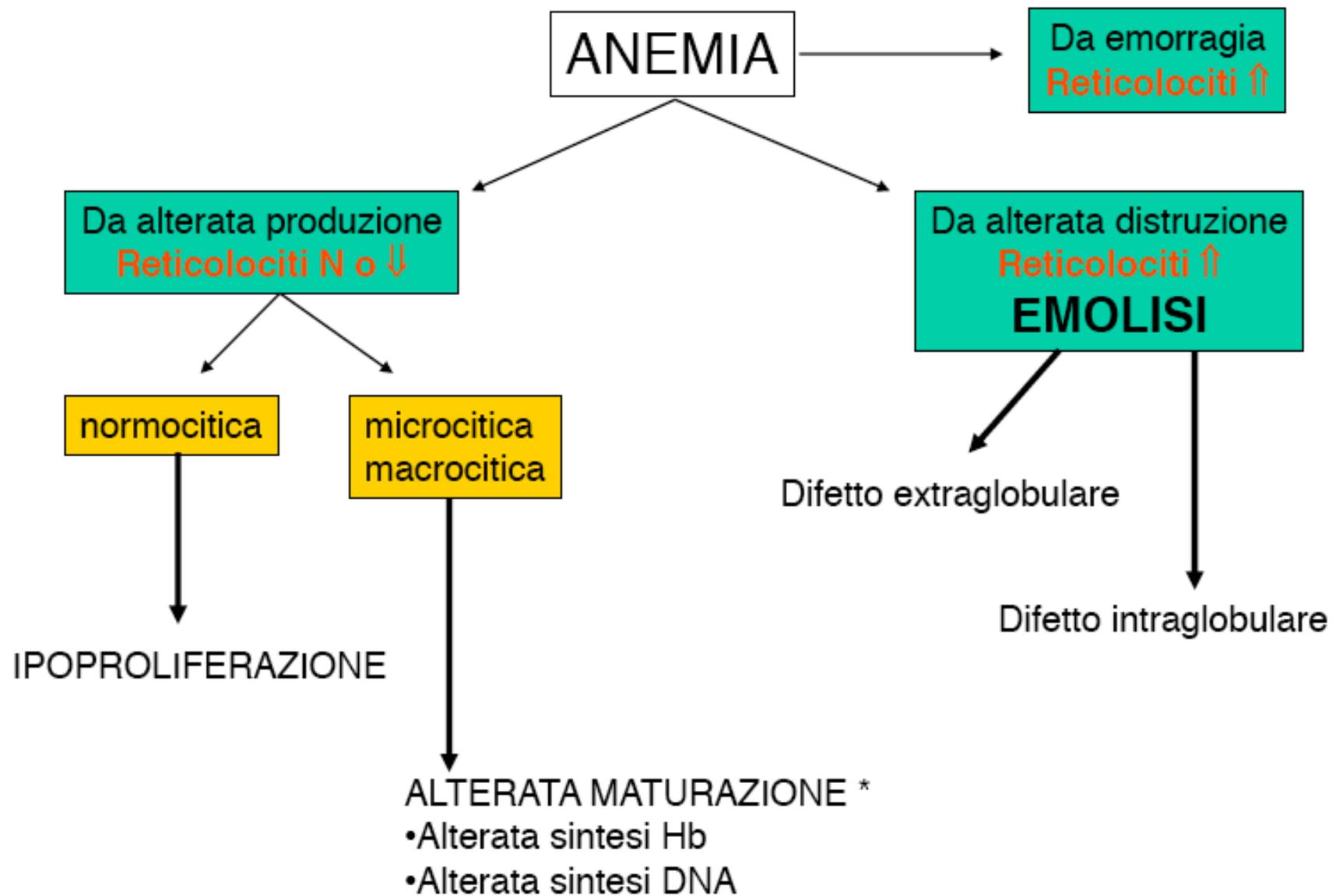
7

## INDICATORI DI ERITROPOIESI - II

- **ERITROPOIETINA SIERICA** 10-30 mU/ml
- **RECETTORI SOLUBILI PER LA TRANSFERRINA (TfR)**  
4-7 mg/dl



- TfR presente su tutte le cellule
- >80% si trova sugli eritroblasti
- Equilibrio tra forma di membrana e quella solubile
- Correlato con i livelli di Fe



\* Eritropoiesi inefficace

**Deve disporre di un algoritmo  
diagnostico :**

**→ Semplice**

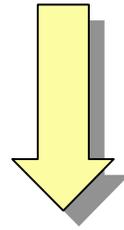
**→ Ma ragionevolmente completo**

**Deve conoscere le sue capacità**

**... ma anche i suoi limiti...**

**... e avviare allo specialista i casi più  
complessi o di difficile  
inquadramento**

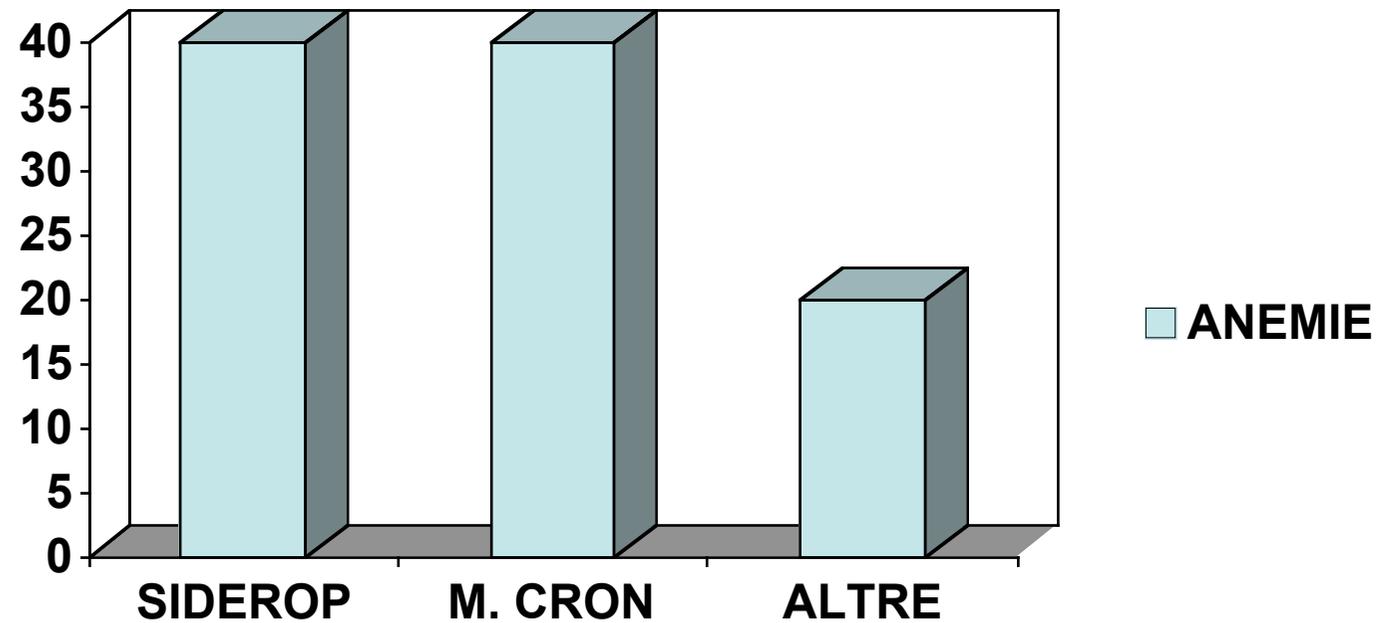
**Anemia = sintomo**



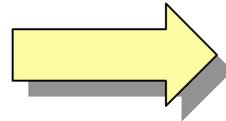
**Ricerca le cause**

**Non accontentarsi di una diagnosi  
generica di anemia**

## Cause più frequenti di anemia in MG



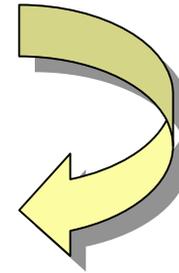
**Emoglobina**



**Quali valori  
decisionali?**

**Uomo: < 13 g/dL**

**Donna: < 12 g/dL**





## **QUALI PARAMETRI CONSIDERARE ?**

**1. Hgb**

**1. VCM**    **micro**    **macro**    **e normocitiche**

**1. Età, sesso, anamnesi, uso di farmaci**

# ANEMIA

**ridotta concentrazione di Hb nel sangue periferico**

**Hb < 13.5 g/dl nell'uomo**

**< 12.5 g/dl nella donna**

**EMATOCRITO, CONTA ERITROCITI, VOLUME CORPUSCOLARE MEDIO (MCV), CONTA RETICOLOCITI PER IDENTIFICARE IL TIPO DI ANEMIA**

$$\frac{\text{Hct}}{\text{GR}} = \text{MCV} \qquad \frac{45\%}{5 \times 10^6} = 90 \mu^3$$

**MCV < 80 MICROCITOSI**

**MCV > 95 MACROCITOSI**

In quale di questi pazienti non ci si aspetta uno stato anemico?

1. Bambino di 10 anni svegliato
2. Donna gravida di 35 anni
3. Uomo di 65 anni diabetico ed iperteso
4. Giovane impiegata di 26 anni
5. Gastroresecato da 15 anni



In quale di questi pazienti non ci si aspetta uno stato anemico

1. Bambino di 10 anni svogliato
2. Donna gravida di 35 anni
3. Uomo di 65 anni diabetico ed iperteso
4. Giovane impiegata di 26 anni
5. Gastroreseccato da 15 anni

Il n° 3 non ha motivi apparenti di anemia

Gli altri sono tutti possibili candidati alla carenza di Ferro

## Quali parametri per l'inquadramento diagnostico?

### Reticolociti

**GR giovani con  
tracce di RNA  
(reticolo basofilo)**

**1-2.5%**

**40.000-  
80.000/mmc**

### MCV

**< 80 micron → microcitica**

**80-100 micron → normocitica**

**> 100 micron → macrocitica**

## Caso clinico n° 1

Uomo di 65 anni diabetico ed iperteso con anemia di casuale riscontro.

E.O.: negativo

HGB : 8,5

VCM: 78

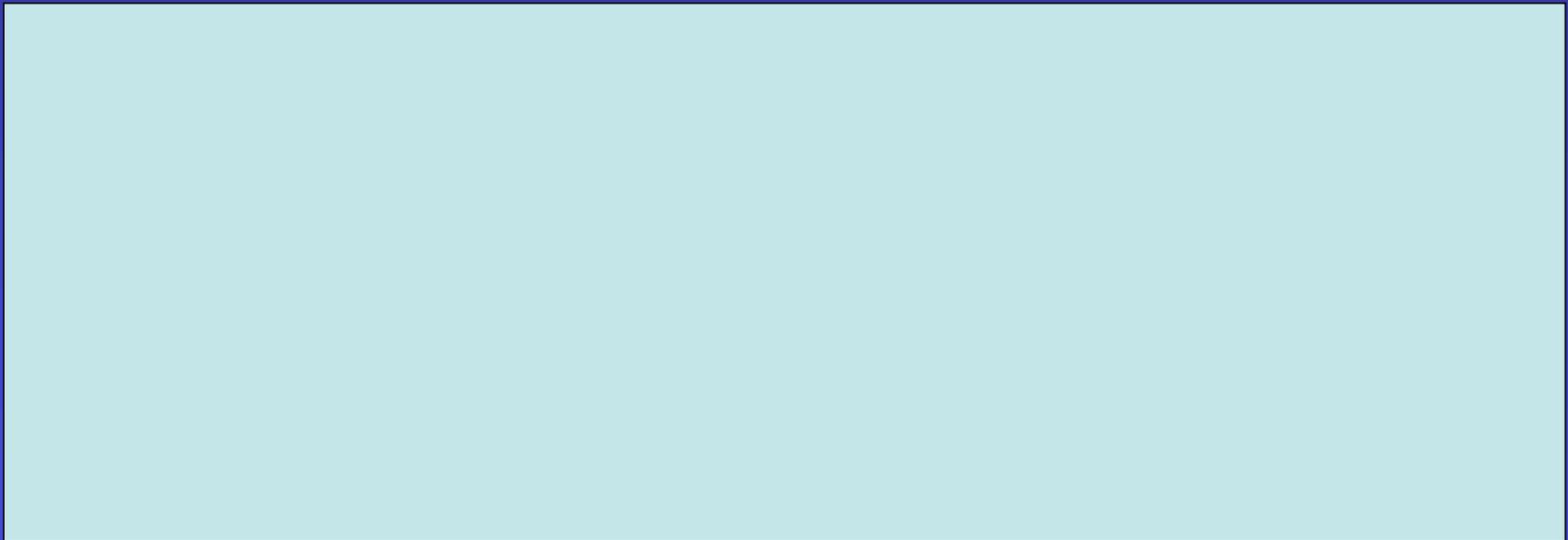
Come si procede?

1. Richiesta di visita ematologica
2. Richiesta di ulteriori esami
3. Richiesta di esami strumentali
4. Richiesta di ricovero

# Severità Anemia

- **Hb >8      Anemia lieve**
- **Hb <8 >7      Anemia moderata**
- **Hb < 7      Anemia severa**

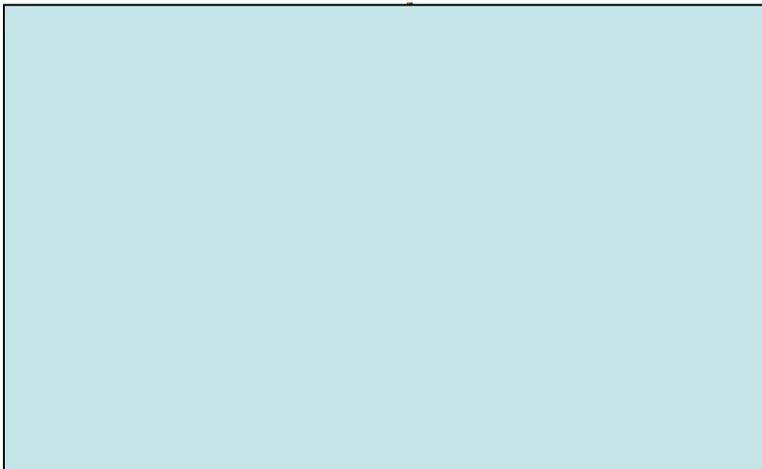
Un'anemia microcitica in uomo adulto deve far pensare ad  
Una carenza di ferro insorta cronicamente e quindi ad una  
Possibile perdita cronica di sangue ad es. dall'apparato  
Gastroenterico e quindi se le condizioni del paziente sono  
Stabili può essere considerata una gestione di tipo  
**AMBULATORIALE**



Anemia microcitica  reticolociti bassi:

*diagnosi differenziale:*

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



## Anemia microcitica reticolociti bassi:

### *diagnosi differenziale:*

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

### *esami ematochimici:*

- sideremia;
- ▣ transferrinemia;
- ferritinemia;
- elettroforesi emoglobina;

*aspirato midollare*

## GR MICROCITICI

**Sid.normale**  
**Tras.rid.o norm.**  
**Ferr.norm.o aum.**



**Avvelenamento da Pb**  
**Talassemia minor**

**Sid.rid.**  
**Tras.rid.**  
**Ferr.aum.**



**anemie ass. a**  
**malattie croniche**

**Sid.rid.**  
**Tras.aum.**  
**Ferr.ridotta**



**Carenza di ferro**

## **SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA**

$$\frac{\text{SIDEREMIA}}{\text{TRANSFERRINEMIA}} \times 100 = \frac{120}{300} \times 100 = 40 \%$$

- MOLTO BASSA (< 10%) IN CASO DI ANEMIA

### **SIDEROPENICA**

- BASSA (< 25%) IN CASO DI CARENZA MARZIALE
- ALTA (> 50%) IN CASO DI ANEMIA SECONDARIA
- MOLTO ALTA (> 75%) IN CASO DI EMOCROMATOSI E EMOSIDEROSI

Un'anemia microcitica in uomo adulto deve far pensare ad  
Una carenza di ferro insorta cronicamente e quindi ad una  
Possibile perdita cronica di sangue ad es. dall'apparato  
Gastroenterico e quindi se le condizioni del paziente sono  
Stabili può essere considerata una gestione di tipo  
**AMBULATORIALE**

- **Esami ematici (sideremia, transferrina, ferritina, [redacted], [redacted])**

- **Esame obiettivo (addome e esplorazione rettale)**  
[redacted]

# Nel ns paziente

- Sideremia: 5
- Ferritina: 2
- Transferrina:360

**ANEMIA   SIDEROPENICA**

**Anemia normo-iporigenerativa  
microcitica**

**Ferritina ridotta**

**Anemia sideropenica**

**Ferritina normale o  
elevata**

**Talassemie  
(assetto Hb)**

**Malattie croniche  
An. Sideroblastiche  
(esame midollo)**

# LE CAUSE DELLA CARENZA MARZIALE

- **DEFICIT DI APPORTO** (LATTE NON MATERNO, NON ARRICCHITO IN FERRO, DIETA POVERA)
- **DEFICIT DI ASSORBIMENTO** (MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DEL TUBO DIGERENTE, MALASSORBIMENTI, ANTICORPI ANTI-GLIADINA)
- **AUMENTO PERDITE**
  - **"FISIOLOGICHE"** – MESTRUAZIONI, GRAVIDANZE
  - **PATOLOGICHE BENIGNE** – METRORRAGIE, ERNIA GASTRICA IATALE, ULCERE GASTRICHE E DUODENALI, MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE DELL'INTESTINO, POLIPOSIS COLICA, ANGIOMI, EMORROIDI, . . . . .
  - **PATOLOGICHE MALIGNI** – TUMORI DEL TUBO DIGERENTE

# **LE CAUSE DELLA CARENZA DI FERRO**

**-NEI PAESI "RICCHI" PREVALENTEMENTE UN  
ECESSO DI PERDITA**

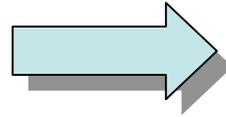
- CAUSE GINECOLOGICHE NELLE FEMMINE**
- CAUSE GASTROENTERICHE NEI MASCHI**

**-NEI PAESI "POVERI" PREVALENTEMENTE UN  
DIFETTO DI APPORTO E ASSORBIMENTO**

## **SINTOMI E SEGNI DELLA CARENZA MARZIALE E DELL'ANEMIA SIDEROPENICA**

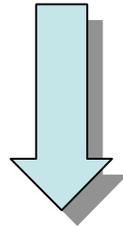
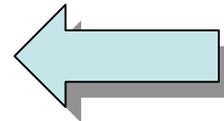
- **CARENZA E ANEMIA SI STABILISCONO LENTAMENTE. IL PAZIENTE "SI ABITUA AL SUO STATO".**
- **DEFICIT DI CONCENTRAZIONE, DI ATTENZIONE, DI MEMORIA.**
- **FRAGILITA' UMORALE E COMPORTAMENTALE.**
- **FACILE STANCABILITA'.**
- **ASTENIA, CARDIOPALMO E DISPNEA DA SFORZO.**
- **TACHICARDIA, PALLORE.**
- **FRAGILITA' DEI CAPELLI E DELLE UNGHIE.**
- **DISTROFIA MUCOSA CAVO ORALE E FARINGE (SINDROME DI PLUMMER-VINSON).**

**Sideropenia:  
sanguinamento  
intestinale?**

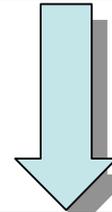


**Clinica, SO fecale  
Se SO negativo →  
endoscopia  
comunque  
necessaria**

**Clinica aspecifica**



**Colonscopia  
Se negativa: EGDS**



**Se clinica orienta verso il  
tratto digestivo alto → EGDS  
Se negativa: colonscopia**

**Se endoscopia negativa e SO positivo → possibile sanguinamento dal tenue.**

# Nel ns paziente

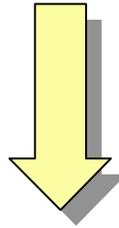
- Sideremia: 20
- Ferritina: 2
- Transferrina:300
  
- Sangue occulto: positivo
- Colonscopia: diverticolosi del sigma

Un'anemia microcitica in uomo adulto deve far pensare ad  
Una carenza di ferro insorta cronicamente e quindi ad una  
Possibile perdita cronica di sangue ad es. dall'apparato  
Gastroenterico e quindi se le condizioni del paziente sono  
Stabili può essere considerata una gestione di tipo  
**AMBULATORIALE**

- **Esami ematici (sideremia, trasferrina, ferritina; es. urine, sangue occulto)**
- **Esame obiettivo (addome e esplorazione rettale)**
- **Esami strumentali (gastroscoopia, colonscopia, Rx clisma)**

**Evitare terapia con ferro fino alla diagnosi; trasfusioni  
Non necessarie anche con valori molto bassi di HGB (>8)**

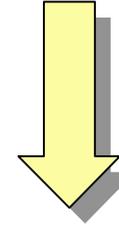
# **Anemie sideropeniche**



**Sideremia**



**Ferritina**



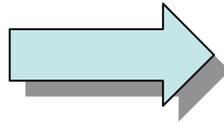
**Iper-polimenorree**

**Gravidanze ravvicinate**

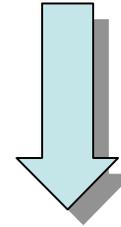
**Perdite ematiche croniche**

**Malassorbimento  
(celiachia!)**

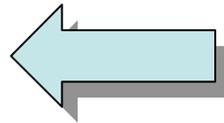
**Sideropenia**



**Celiachia?**

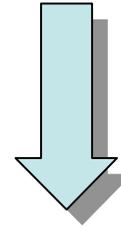
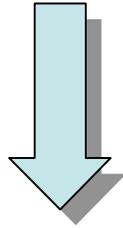


**Biopsia  
digiuno**



**IgA anti tTG (anti  
transglutaminasi  
tissutale) (+ dosaggio  
IgA) → EMA IgA  
(antiendomio)**

# Malattie croniche



**Sideremia** ↓

**Ferritina** N o ↑

**Malattie infiammatorie o  
infezioni croniche**

**Neoplasie e linfomi**

**Diabete, scompenso  
cardiaco**

**Infezioni o flogosi acute**

## **Ricerca recettore solubile transferrina sTfR:**

- a) Basso quando la anemia cronica non si associa a carenza di Ferro**
- b) Elevato quando si associa a sideropenia**

**Anemia normo-iporigenerativa  
microcitica**

```
graph TD; A["Anemia normo-iporigenerativa microcitica"] --> B["Ferritina ridotta"]; A --> C["Ferritina normale o elevata"]; B --> D["Anemia sideropenica"]; C --> E["Talassemie (assetto Hb)"]; C --> F["Malattie croniche An. Sideroblastiche (esame midollo)"];
```

**Ferritina ridotta**

**Anemia sideropenica**

**Ferritina normale o  
elevata**

**Talassemie  
(assetto Hb)**

**Malattie croniche  
An. Sideroblastiche  
(esame midollo)**

# **Beta- talassemia**

**HbA2 ed Hb F >**

**Sideremia e  
ferritina: N o >**

## **Eterozigoti**

**Anemia lieve-moderata o  
solo microcitosi**

**Aspettativa di vita: N**

**Importanza diagnosi  
prenatale**

**Non confondere con a.  
sideropenica**

**Omozigoti (M. di Cooley) : HbF > 90%**

**Anemia grave, ittero, calcolosi biliare, fratture  
ossee, sovraccarico di ferro**

**Trasfusioni, terapia chelante, trapianto di midollo**

# **Anemie sideropeniche: terapia (ma prima la diagnosi!!)**

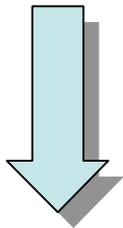
## **Sali di ferro per os**

**Per almeno 6 mesi  
(ferritina > 50 ng/dL  
nella donna e 100  
ng/dL nell'uomo)**

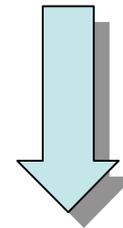
**Effetti gastrointestinali  
frequenti (ridurre dosi,  
somministrare durante i  
pasti, sciroppi)**

**Per via ev: in caso di  
malassorbimento o  
intolleranza alla terapia  
orale in ambiente  
ospedaliero (reazioni  
anafilattiche)**

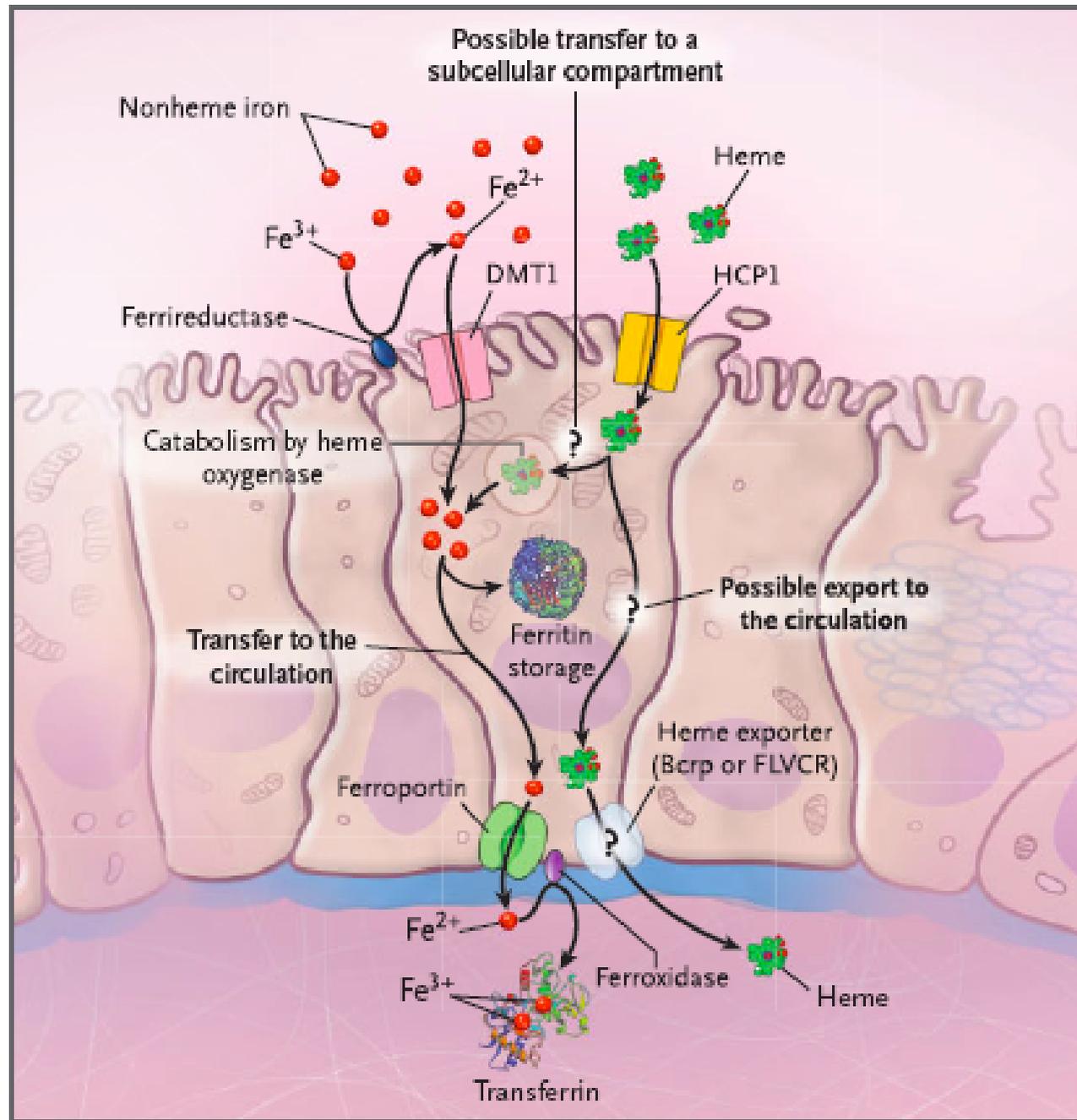
**Anemie sideropeniche da cause ginecologiche (iper-polimenorree, gravidanze ravvicinate e allattamento)**



**Può essere ragionevole non procedere oltre nell'iter diagnostico e iniziare subito terapia marziale**



**La terapia marziale va associata a eventuali interventi ginecologici (contraccettivi orali, isterectomia ecc)**



*Understanding Heme Transport - N.C Andrews - New England Journal of Medicine:353;23 - 2508*

# **IL FERRO NEGLI ALIMENTI**

## **CONTENUTO IN FERRO PER 100 g**

### **FERRO EMICO**

<b>CARNE DI MAIALE</b>	<b>2 – 6 mg</b>
<b>DI MANZO</b>	<b>3 – 6 mg</b>
<b>DI VITELLO</b>	<b>2 – 4 mg</b>
<b>DI CONIGLIO</b>	<b>2 – 3 mg</b>
<b>PESCE</b>	<b>1 – 3 mg</b>

### **FERRO NON EMICO**

<b>FEGATO</b>	<b>5 – 15 mg</b>
<b>LATTE</b>	<b>0,5 mg</b>
<b>FORMAGGIO</b>	<b>0,5 - 2 mg</b>
<b>UOVA</b>	<b>2,5 mg</b>
<b>PANE/PASTA</b>	<b>1 – 2 mg</b>
<b>RISO</b>	<b>&lt; 0,5 mg</b>
<b>FARINA DI SOIA</b>	<b>10 - 12 mg</b>
<b>VERDURA (SPINACI)</b>	<b>5 mg</b>
<b>VINO</b>	<b>2 – 12 mg</b>

## **Problemi associati alla terapia marziale**

- **Meglio per os, eccetto gastroresecati, per lunghi periodi (tre mesi) e con ferri ben utilizzabili (ad es. solfato ferroso)**

- **Intolleranze terapeutiche**

**Buon counseling**

**Associazione con pasto proteico**

**Vitamina c**

**Acido folico**

- **Il ferro per via ev deve essere eseguito in ambiente ospedaliero e solo per soggetti con malassorbimento tipo operati di resezione gastrica e resezione digiuno-ileale**

## CASO N° 2

Donna di 74 anni, affetta da artrite reumatoide in trattamento  
Con FANS presenta ad un controllo anemia associata ad  
Astenia e dispnea da sforzo.

HGB: 7

VCM: 105

E.O.: tachicardia, dolore alla palpazione in epigastrio, pallore cereo

Come si procede?

1. Richiesta di ricovero
2. Richiesta di visita ematologica
3. Richiesta di esami
4. Richiesta di gastroscopia
5. Richiesta di trasfusione urgente

# Severità Anemia

- **Hb >8      Anemia lieve**
- **Hb <8 >7    Anemia moderata**
- **Hb < 7      Anemia severa**

# GR MACROCITICI

Aum. reticolociti



Coombs +

AEAI

Ab caldi

Ab freddi

Coombs -

EPN

Emoglobinopatie

Deficit G6PDH

Dim. reticolociti



Anemia perniciosa

Malassorbimento

Etanolo

Alimentare

Mielodisplasia

Farmaci

Neoplasie

L'ipotesi più probabile è quella di una anemia emolitica autoimmune, Anche se non può essere esclusa una gastropatia cronica con deficit di Vit.B12 oppure una patologia neoplastica gastrica.

Esami urgenti da richiedere:

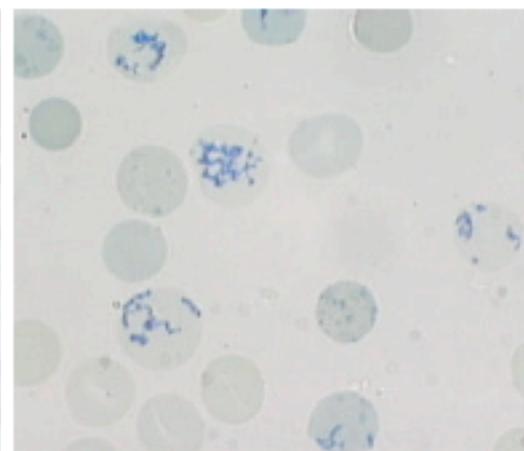
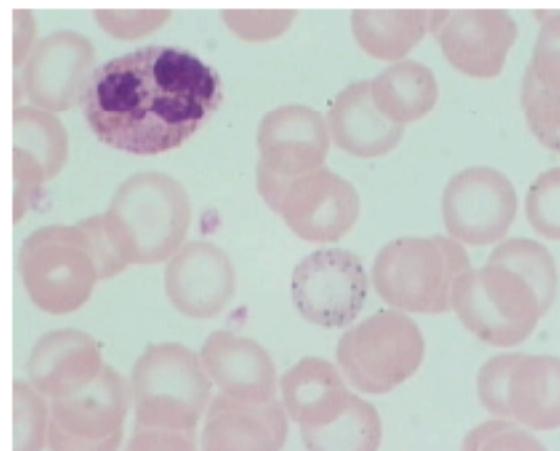
Reticolociti,LDH,Test di Coombs

L'iter dovrebbe essere sollecito e può prevedere una visita ematologica Urgente oppure un ricovero se le condizioni destano preoccupazione dal punto di vista clinico.

Inutile e pericoloso richiedere ulteriori controlli dell'emocromo oppure esami a lunga attesa di esecuzione

$$\% \text{ osservata } \times \frac{\text{ematocrito osservato}}{\text{ematocrito normale}} = \% \text{ corretta}$$

$$\text{Esempio: } 2\% \text{ in pz con } 15 \text{ di Hct; } 2 \times \frac{15}{45} = 0.66\%$$



numero assoluto reticolociti =

% reticolociti x numero RBC/ $\mu$ l

ipo	normo	iper
< 25.000/ $\mu$ l	25.000-100.000/ $\mu$ l	> 100.000/ $\mu$ l

non fare affidamento sulla percentuale !

---

reticolociti alti/normali



anemia da aumentata distruzione di RBC

MCV > 95 fl

macrocitosi

## INDICATORI DI EMOLISI

---

- LDH
- Bilirubina Indiretta
- Aptoglobina
- Reticolociti
- Emosiderinuria

**Anemia emolitica**  
(reticolocitosi, iperplasia midollare, bilirubina indiretta)

Anamnesi, aptoglobina,  
emoglobina nelle urine

Splenomegalia.  
Normle/ridotta aptoglobina

Emoglobinuria,  
aptoglobina ridotta

Emolisi  
extravascolare

Emolisi  
intravascolare

Test di coombs

CID, cancro

Citofluorimetria

Trasfusione

Positivo

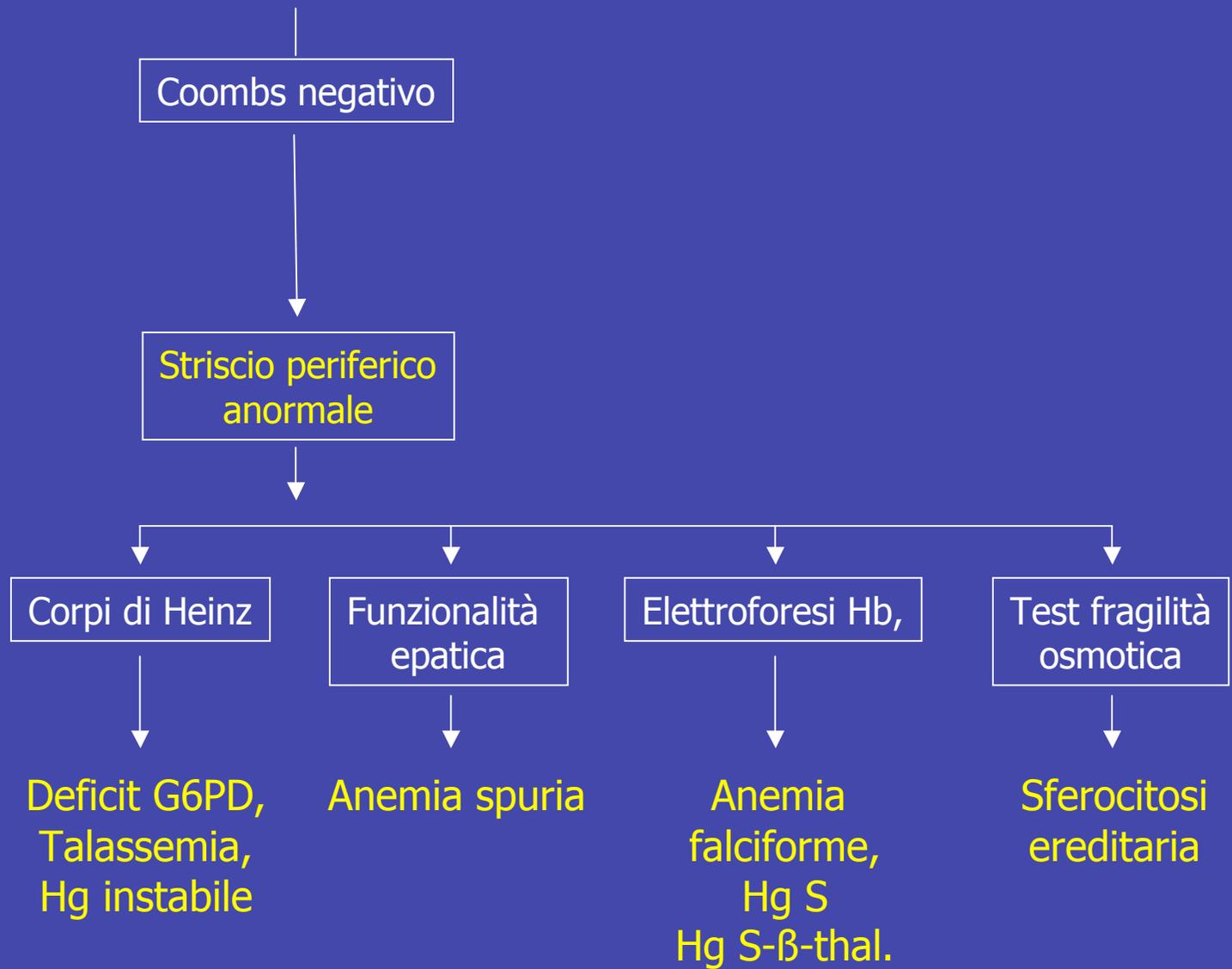
Negativo

Emolisi  
traumatica

EPN

Incompatibilità  
ABO

Anemia emolitica  
autoimmune



Coombs negativo

Striscio periferico anormale

Corpi di Heinz

Deficit G6PD,  
Talassemia,  
Hg instabile

Funzionalità epatica

Anemia spuria

Elettroforesi Hb,

Anemia falciforme,  
Hg S  
Hg S-β-thal.

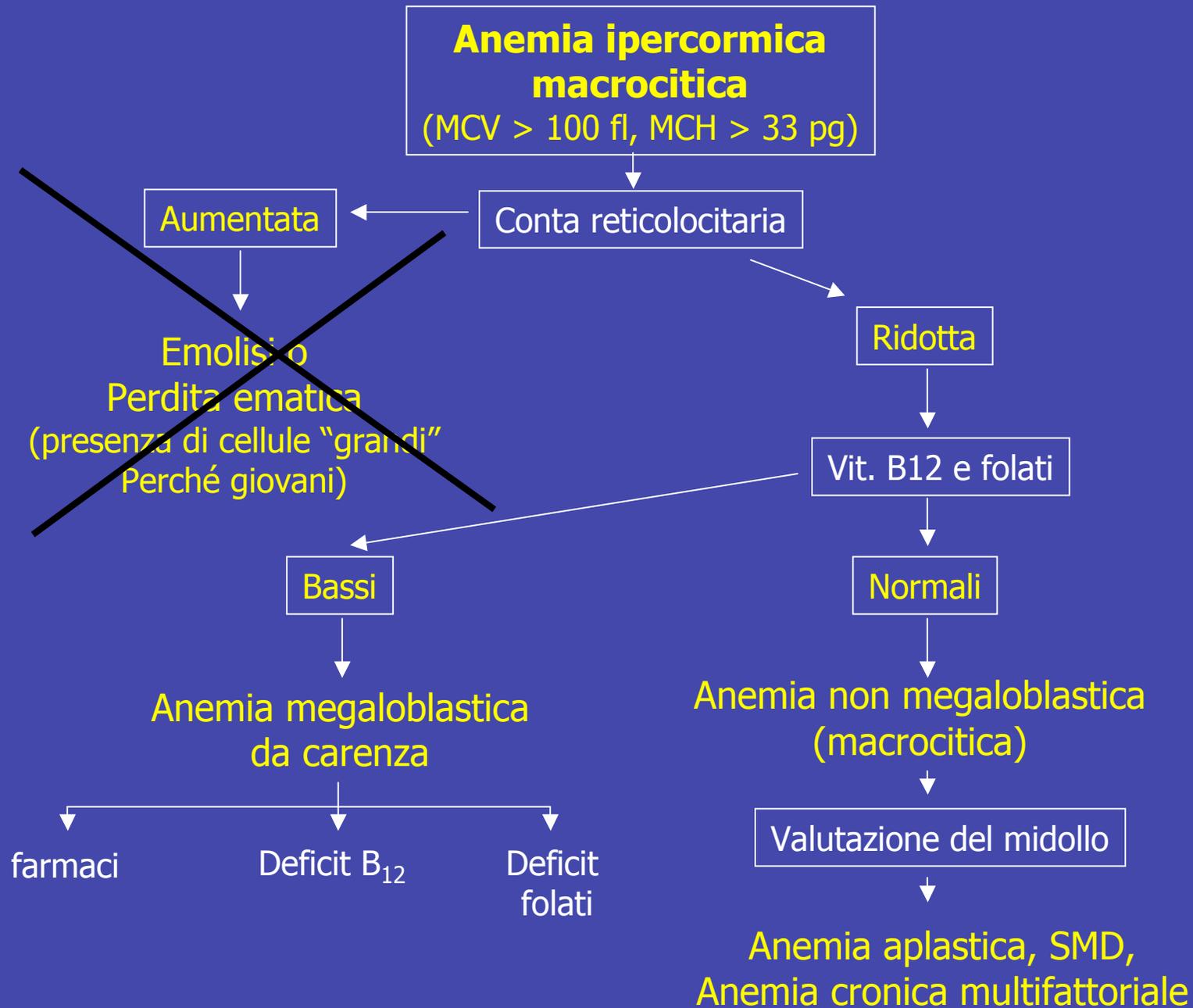
Test fragilità osmotica

Sferocitosi ereditaria

## Nella Nostra paziente

---

- LDH normale
- Bilirubina Indiretta normale
- Aptoglobina normale
- Reticolociti **ridotti**
- Emosiderinuria assente



## Vengono dosati

- **Dosaggio Vit. B12 e Folati.**
- **Vit. B12 < 100 ng/mL**
  - **Ac. Folico < 4 µg/mL**
  
- **Anemia macrocita da carenza di vit b12**

# Anemia perniciosa/ megaloblastica

*Eccezionalmente causata da carenza di vitamina nella dieta,  
Più frequentemente da un blocco del suo assorbimento intestinale  
(avitaminosi condizionata)*

*assenza di una specifica glicoproteina del succo gastrico,  
detta "Fattore intrinseco di Castle",  
che ha il compito di legare la vitamina, trasportarla all'ileo,  
legarsi a siti specifici presenti sui microvilli ed  
immetterla negli eritrociti per azione un fattore di rilascio.*

# **ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI**

## **DIAGNOSI**

- **Dosaggio Vit. B12 e Folati. Carenza se:**
  - Vit. B12 < 100 ng/mL
  - Ac. Folico < 4 µg/mL
- **Sintomi e segni di laboratorio**
- **Ricerca delle cause:**
  - Autoanticorpi anti FI e cellule parietali gastriche
  - Esofagogastroduodenoscopia

## **Anemia perniciosa**

**Autoanticorpi contro mucosa gastrica e FI**

**Associata ad altre malattie autoimmuni  
(tireopatie)**

**Sintomi neurologici (perdita sensibilità,  
perdita della forza, confusione mentale,  
sindrome paranoide, atassia)**

## **ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI**

### **LABORATORIO: altri parametri alterati**

- **Possibile leucopenia e piastrinopenia**
- **Iperbilirubinemia indiretta, aumento di LDH, espressione di aumentata eritroblastolisi endomidollare**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

## LABORATORIO

- Anemia macrocitica
- Reticolociti ridotti
- al microscopio due segni patognomonic:
  - Macrovalocitosi (con anisopoichilocitosi)
  - Ipersegmentazione dei granulociti neutrofili
- Mielobiopsia: iperplasia dell'eritropoiesi con megaloblastosi e predominanza degli eritroblasti basofili e policromatofili. MKC pseudo-iperdiploidi (ipersegmentati)

## **Carenza vitamina**

### **B12:**

**Carne, pesce, uova,  
latte e derivati**

**Riserve organiche  
cospicue (coprono  
fabbisogno per 3-4  
anni)**

**Si lega ad una  
proteina prodotta  
delle cellule parietali  
del fondo gastrico (FI)**

**Assorbita a livello  
dell'ileo terminale**

### **Cause:**

**Anemia perniciosa**

**Gastrectomie**

**Ileite terminale  
(Crohn)**

**Sindrome ansa cieca**

**Insuff. pancreatica**

**Carenze alimentari  
(vegetariani, etilisti)**

**Carenza acido  
folico:**

**Ortaggi a foglia  
verde, frutta, fegato  
animale, funghi**

**Depositi  
dell'organismo  
bastano per 4-5  
mesi**

**Distrutto da una  
lunga cottura dei  
cibi**

**Cause:**

**Dieta inadeguata (alcolisti,  
anziani)**

**Ridotto assorbimento  
(gastrectomia, CO)**

**Aumentato fabbisogno  
(gravidanza, ipertiroidismo,  
neoplasie) Antifolici  
(methotrexato,**

**anticonvulsivanti,  
cotrimossazolo ecc)**

**Eccessiva perdita con la  
dialisi**

## CAUSE DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

### Deficit di vitB12

- **Dieta vegetariana**
- **Deficit di FI (atrofia gastrica, resezioni gastriche, irradiazione gastrica, congenito)**
- **Alterazioni intestinali (sprue e celiachia, resezioni ileali, Crohn, linfomi, sclerodermia)**
- **Alterato utilizzo (deficit di transcobalamina II, protossido azoto)**

### Deficit di folati

- **Alimentari (alcolismo, malnutrizione, prematuri)**
- **Malassorbimento (alcolismo, celiachia, gastrectomia e resezioni del tenue, Crohn, sclerodermia, ipotiroidismo, farmaci anticonvulsivi, terapia contraccettiva, cirrosi)**
- **Aumentato fabbisogno (gravidanza, emolisi cronica, ipertiroidismo, dermatiti esfoliative)**
- **Difettoso utilizzo (metotrexato, pirimetamina, trimetoprim)**

# Carenza di vitamina B12 o folati

## Vitamina B12:

**100 mcg/die IM per le prime settimane**

**Poi 100 mcg IM settimana per un mese**

**Infine: 100 mcg/die per os**

**(Preparati commerciali super-dosati!)**

## Acido folico

**1-5 mg/die os**

**In caso di carenza di vit. B12 la somministrazione di folati corregge il quadro ematologico ma non quello neurologico!!**

## CASO CLINICO N° 3

Donna di 70 anni con il riscontro di anemia progressiva nel corso di un anno (da 10,8 a 8,5 di HGB) senza patologie associate di rilievo e con progressiva astenia e dispnea da sforzo.

HGB:8,5

VCM:90

E.O. pallore

Come si procede?

1. Richiesta di visita ematologica
2. Richiesta di ricovero
3. Richiesta di ulteriori esami
4. Richiesta di ecografia addome
5. Terapia con ferro e vitamina B 12 e successivo controllo

# GR NORMOCITICI

Sid.norm.  
Trasf.norm  
Ferr.norm.o aum.



Bom e aspirato



Ipoplasia (an.aplastica)    Mielodiplasia Leucemie    Altre (insuff.renale)

Sid. ridotta  
Trasf.ridotta  
Ferr.aumentata



Malattie croniche

**Anemia normocromica  
normocitica**  
(MCV = 80-96 fl, MCH = 27-32 pg)

Conta reticolocitaria

**Aumentata**

Possibile anemia emolitica  
o perdita ematica

**Bassa/normale**

Valutare midollo

Anomalo

- **Metastasi**
- **Mielofibrosi**
- **Mieloma multiplo**
- **Leucemia**
- **SMD**
- **Anemia aplastica**

Normale

Test funzionalità  
Rene, fegato, endocrino

**Malattie  
sistemiche**

**Malattie  
croniche**

**Nella ns paziente:**

**Reticolociti ridotti**

**Sideremia ,transferrina, ferritina normale**

*BON e aspirato*

**Mielodisplasia**

L'anemia normocitica nell'anziano è frequentemente dovuta ad una Sindrome mielodisplastica, per cui è utile inviare la paziente dallo Specialista ematologo, previo controllo della sideremia, transferrina, Ferritina, reticolociti, dosaggio vit. B12 e acido folico, LDH, VES e Protidogramma.

**La diagnosi è quasi sempre ottenuta attraverso l'esecuzione di Un aspirato midollare e di una BOM spesso integrate da altre Valutazioni ematologiche come l'immunofenotipo e la citogenetica**

**Non somministrare farmaci prima della diagnosi**



**Tabella 3.4** Etiologia dell'anemia aplastica

<b>Acquisita</b>	<b>Costituzionale</b>
Idiopatica	Ipo-aplasia globale
Farmaco-indotta	Pancitopenia di Fanconi
Idiosincrasica	Discheratosi congenita
Dose-dipendente	Sindrome di Pearson
Da tossici o radiazioni ionizzanti	Ipoplasia eritroide prevalente
Virus-indotta	Anemia di Diamond-Blackfan
Parvovirus: Parvovirus B19	Ipoplasia granulocitaria prevalente
Herpesvirus:	Sindrome di Kostmann
Cytomegalovirus	Disgenesia reticolare
Virus di Epstein-Barr	Sindrome di Schwachman
Flavivirus:	Ipoplasia megacariocitaria prevalente
Virus C dell'epatite	Trombocitopenia amegacariocitaria
Dengue	
Altri virus dell'epatite	
Retrovirus:	
Human immunodeficiency virus	
Associata a mielodisplasia o all'emoglobinuria parossistica notturna	

## INQUADRAMENTO FUNZIONALE DELLE ANEMIE

Anemia	sTfR	Reticolociti	EPO
Ipoproliferativa	↓↓	↓↓	↑↑, ↓↓*
Eritropoiesi inefficace	↑↑	↓↓	↑↑
Emolisi	↑↑	↑↑	↑↑

\* ↓↓ in caso di *produzione inappropriata*

## ANEMIE DA ALTERATA PRODUZIONE

- **PER INFILTRAZIONE MIDOLLARE**
- **ANEMIA APLASTICA E APLASIA**
- Da alterata proliferazione e maturazione
  - Anemia malattie croniche, disordini endocrini
  - Sindromi mielodisplastiche
- **DA ALTERATA SINTESI DEL DNA**
  - Da carenza di folati, vit B12
  - Difetti congeniti
- **DA ALTERATA SINTESI DELL'HB**
  - Anemia sideropenica
  - Talassemie
  - Emoglobinopatie (HbS, Hb instabili, metemoglobinemia)

**Tabella 3.4** Etiologia dell'anemia aplastica

**Acquisita**

Idiopatica

Farmaco-indotta

Idiosincrasica

Dose-dipendente

Da tossici o radiazioni ionizzanti

Virus-indotta

Parvovirus: Parvovirus B19

Herpesvirus:

*Cytomegalovirus*

Virus di Epstein-Barr

Flavivirus:

Virus C dell'epatite

Dengue

Altri virus dell'epatite

Retrovirus:

*Human immunodeficiency virus*

Associata a mielodisplasia o all'emoglobinuria

parossistica notturna

**Costituzionale**

Ipo-aplasia globale

Pancitopenia di Fanconi

Discheratosi congenita

Sindrome di Pearson

Ipoplasia eritroide prevalente

Anemia di Diamond-Blackfan

Ipoplasia granulocitaria prevalente

Sindrome di Kostmann

Disgenesia reticolare

Sindrome di Schwachman

Ipoplasia megacariocitaria prevalente

Trombocitopenia amegacariocitaria

<b>Disordine primitivo</b>	<b>Tipo di anemia prevalente</b>	<b>Meccanismi patogenetici principali*</b>
<b>Neoplasie</b>	<i>Anemia delle malattie croniche</i>	↓ secrezione/risposta EPO ↓ sopravvivenza eritrocitaria
	<i>Anemia emolitica microangiopatica</i>	frammentazione meccanica da deposizione di fibrina nel microcircolo**
	<i>Anemia microcitica e/o macrocitica</i>	perdite ematiche croniche, cachessia e malnutrizione
	<i>Anemia emolitica***</i>	produzione di autoanticorpi
<b>Linfomi</b>	<i>Anemia delle malattie croniche</i>	↓ secrezione/risposta EPO ↓ sopravvivenza eritrocitaria
	<i>Anemia emolitica</i>	produzione di autoanticorpi
<b>Infezioni croniche Collagenopatie</b>	<i>Anemia delle malattie croniche</i>	↓ secrezione/risposta EPO ↓ sopravvivenza eritrocitaria
	<i>Anemia emolitica</i>	produzione di autoanticorpi
<b>Epatopatie croniche</b>	<i>Quadri anemici polimorfi variamente associati tra loro</i>	
	<i>Macroцитosi</i>	effetto tossico dell'alcol sull'eritronc, carenza B <sub>12</sub> e folati
	<i>Anemia normocitica</i>	ipersequestro splenico
	<i>Microцитosi</i>	sanguinamento cronico
<b>Patologia endocrina</b> - ipotiroidismo - ipopituitarismo - ipocorticosurrenalismo	<i>Anemia normocromica</i>	rallentato metabolismo
	<b>Insufficienza renale cronica</b>	<i>Anemia dell'insufficienza renale cronica</i>

## ANEMIE DA ALTERATA DISTRUZIONE

### •DA DIFETTO INTRAGLOBULARE

- Difetto di membrana
  - Sferocitosi ereditaria
  - Ellissocitosi ereditaria
- Da carenza enzimatica (G6PDH, PK)

### •DA DIFETTO EXTRAGLOBULARE

- Da autoanticorpi
- Stress meccanico (microangiopatie, protesi valvolari, emoglobinuria da marcia)
- Chimici/fisici (piombo, arsenico, rame, ustioni, veleni)

## **L'ASSORBIMENTO DEL FERRO**

**IL FERRO EMICO (CARNE) VIENE ASSORBITO  
PIU' DEL FERRO NON EMICO**

**LUME INTESTINALE**

**CELLULA DEI VILLI INTESTINALI**

**FERROPORTINA (+HFE) (EPCIDINA)**

**TRANSFERRINA**

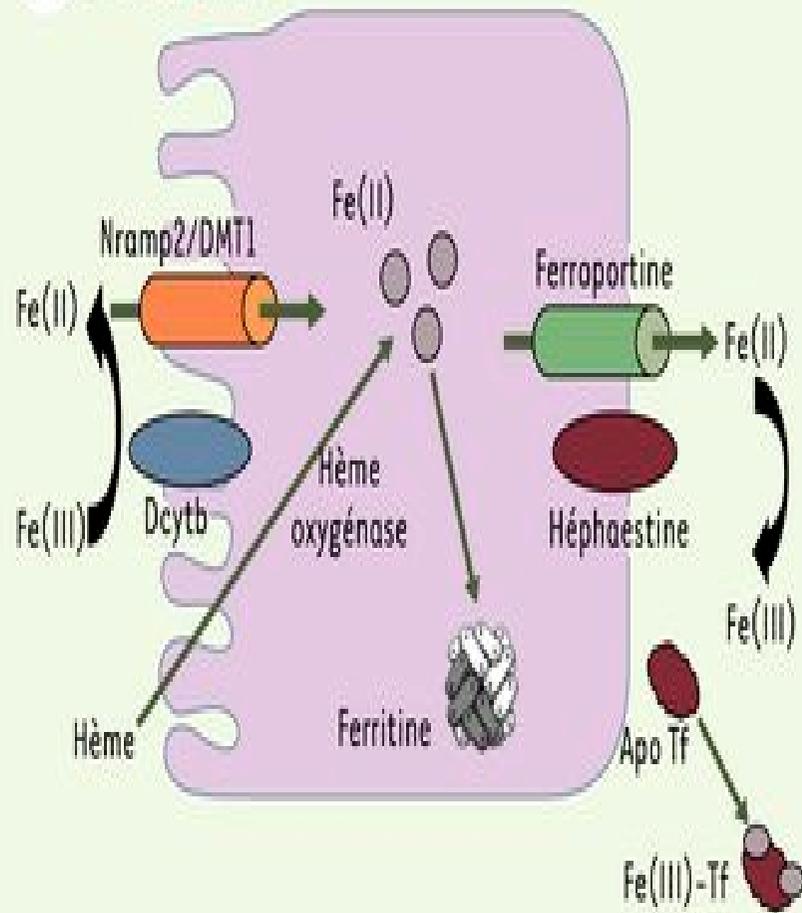
**FEGATO (EPATOCITI) E MIDOLLO  
(ERITROBLASTI)**

## **IL TURN OVER DEL FERRO**

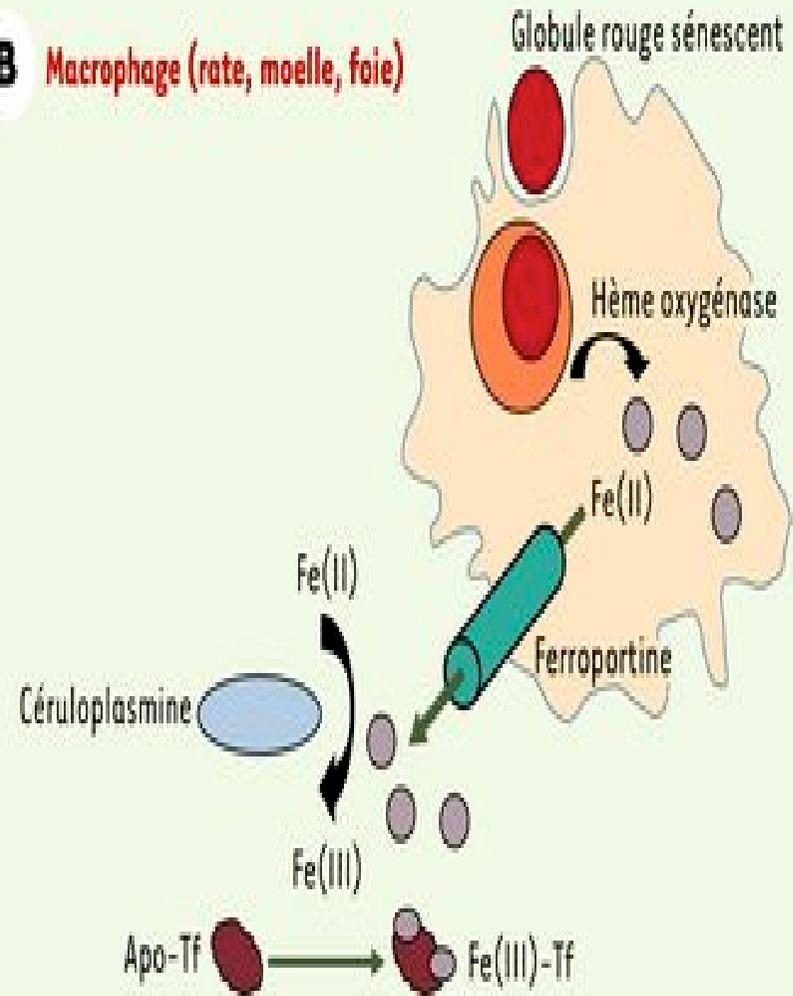
**ERITROCITI → MACROFAGI → TRANSFERRINA**

**↓ ↓  
ERITROBLASTI**

**A** Entérocyte mature



**B** Macrophage (rate, moelle, foie)



## **ASSORBIMENTO CELLULARE DEL FERRO**

- **Il ferro della dieta è assorbito dagli enterociti del duodeno**
  - **E' presente nella forma ferrica, insolubile, e deve essere ridotto**
  - **Ferri-riduttasi(Dcytb) associato alla membrana apicale enterociti**
  - **Ferro captato dai macrofagi che fagocitano GR senescenti**
- 1-2 mg al dì assorbiti con la dieta**  
**25 mg al dì riciclati**
- **Il ferro libero circola nel plasma legato alla transferrina attraverso due siti che legano con alta affinità la forma ferrica**
  - **Captazione cellulare da parte di TfR1, endocitosi, riduzione e attacco al DMT-1 fino al citoplasma**
  - **La ferroportina è l'unico esportatore cellulare del ferro**
  - **Una parte del ferro cellulare si deposita nella ferritina(4000 atomi)**
  - **L'eme è sintetizzato nei mitocondri**
  - **Le ferritine sequestrano il Fe in eccesso e lo cedono al bisogno**

## **OMEOSTASI CELLULARE E SISTEMICA DEL FERRO**

- L'epcidina è il mediatore dei regolatori del ferro (escreta dal rene ed espressa nel fegato)**

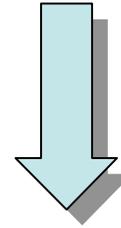
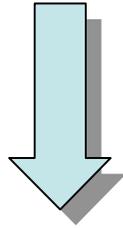


**storage regulator  
eritroid regulator  
hipoxia regulator  
inflammatory regulator**

**La produzione di epcidina è stimolata dalle citochine infiammatorie e dalla somministrazione di ferro ,mentre è inibita dall'espansione dell'eritropoiesi, dall'ipossia e dalla carenza di ferro.**

**L'epcidina determina il blocco reticoloendoteliale(sideropessi) e riduce l'aasorbimento intestinale di ferro (flogosi croniche).**

# Malattie croniche



**Sideremia** ↓

**Ferritina** N o ↑

**Malattie infiammatorie o  
infezioni croniche**

**Neoplasie e linfomi**

**Diabete, scompenso  
cardiaco**

**Infezioni o flogosi acute**

# **Beta- talassemia**

**HbA2 ed Hb F >**

**Sideremia e  
ferritina: N o >**

## **Eterozigoti**

**Anemia lieve-moderata o  
solo microcitosi**

**Aspettativa di vita: N**

**Importanza diagnosi  
prenatale**

**Non confondere con a.  
sideropenica**

**Omozigoti (M. di Cooley) : HbF > 90%**

**Anemia grave, ittero, calcolosi biliare, fratture  
ossee, sovraccarico di ferro**

**Trasfusioni, terapia chelante, trapianto di midollo**