

# ANEMIE

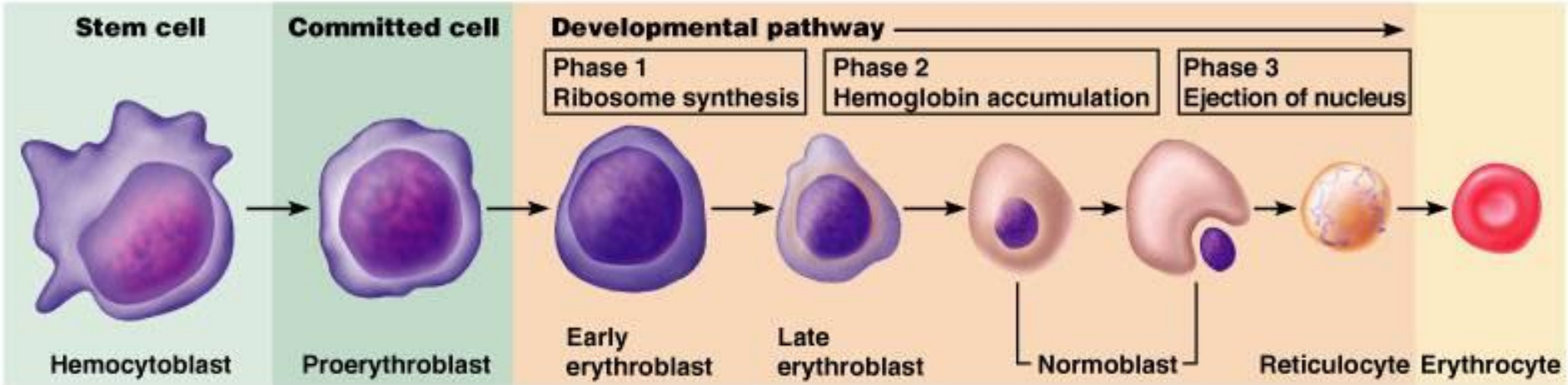
---

Prof. Domenico Russo

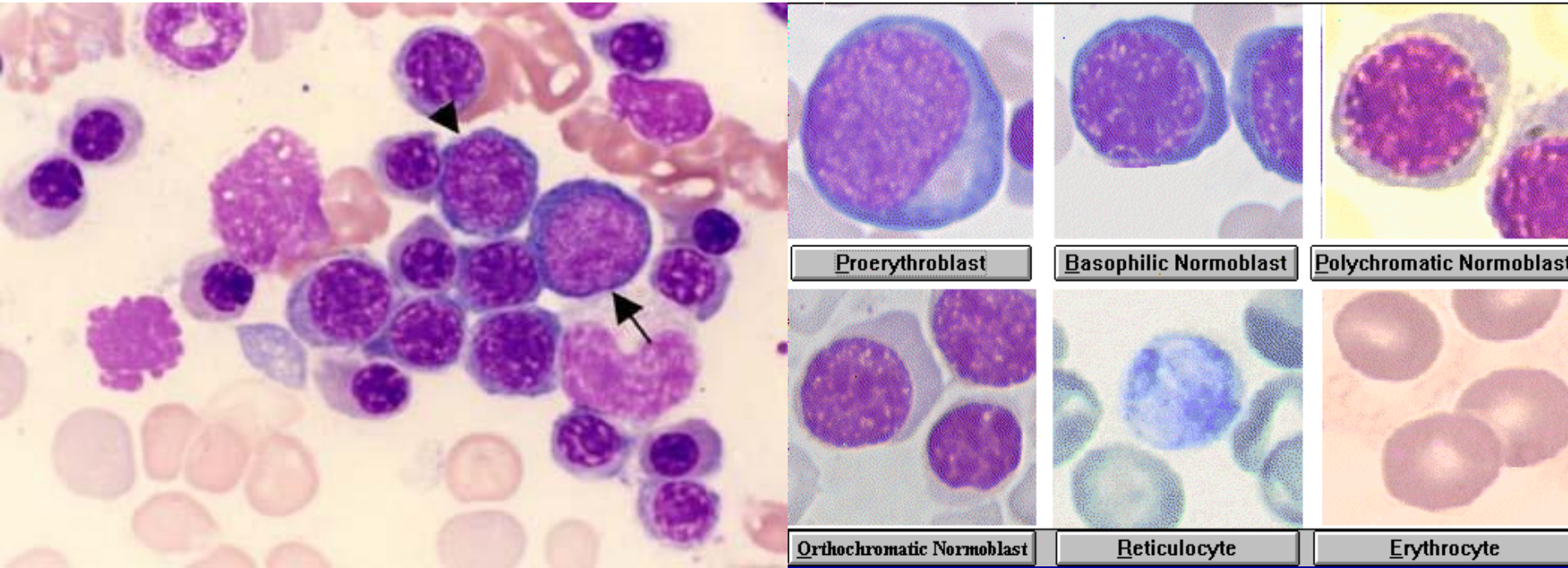


Cattedra di Ematologia  
Unità di Malattie del Sangue e Trapianto Midollo Osseo Adulti

# ERITROPOIESI

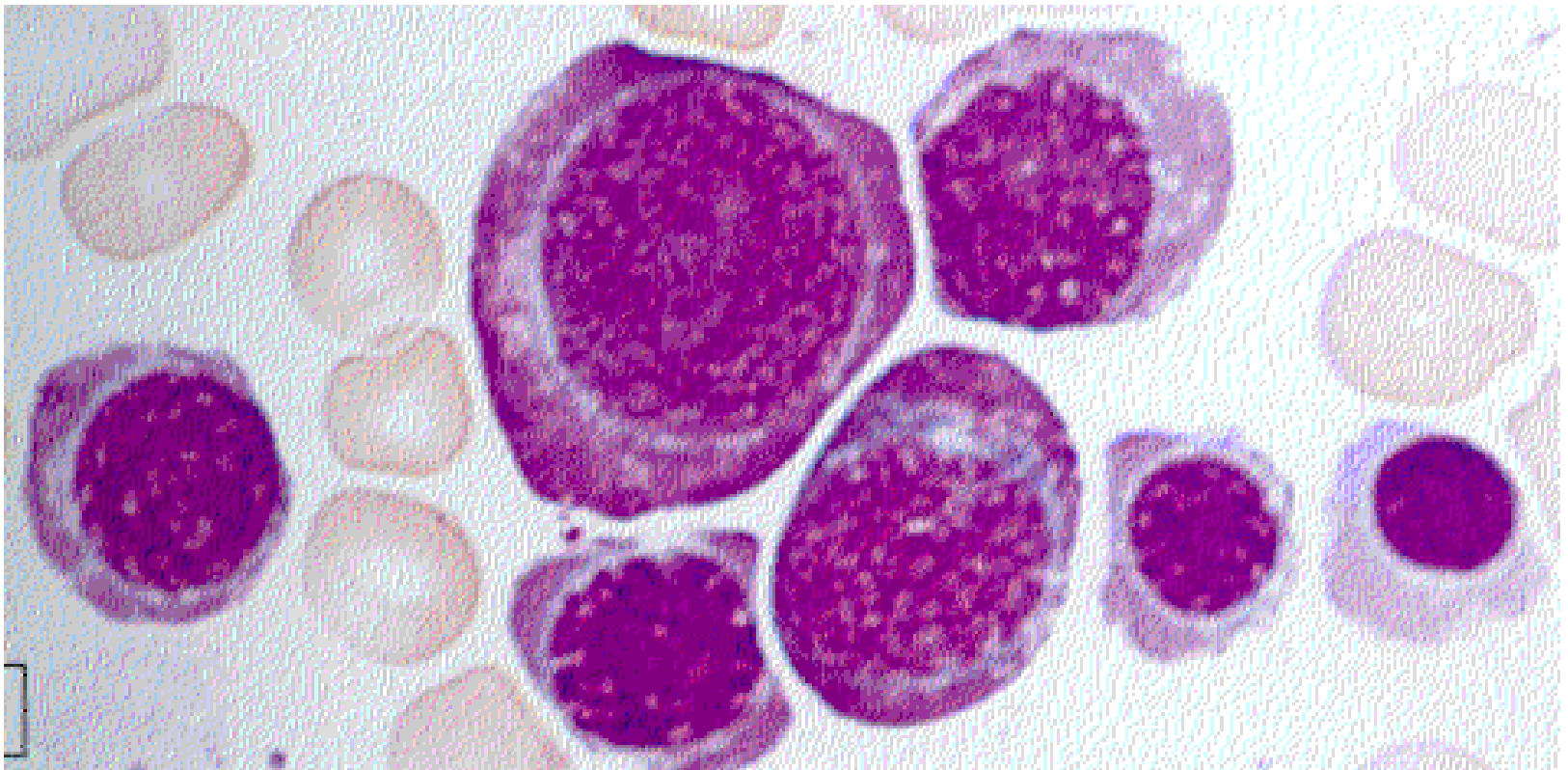


Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

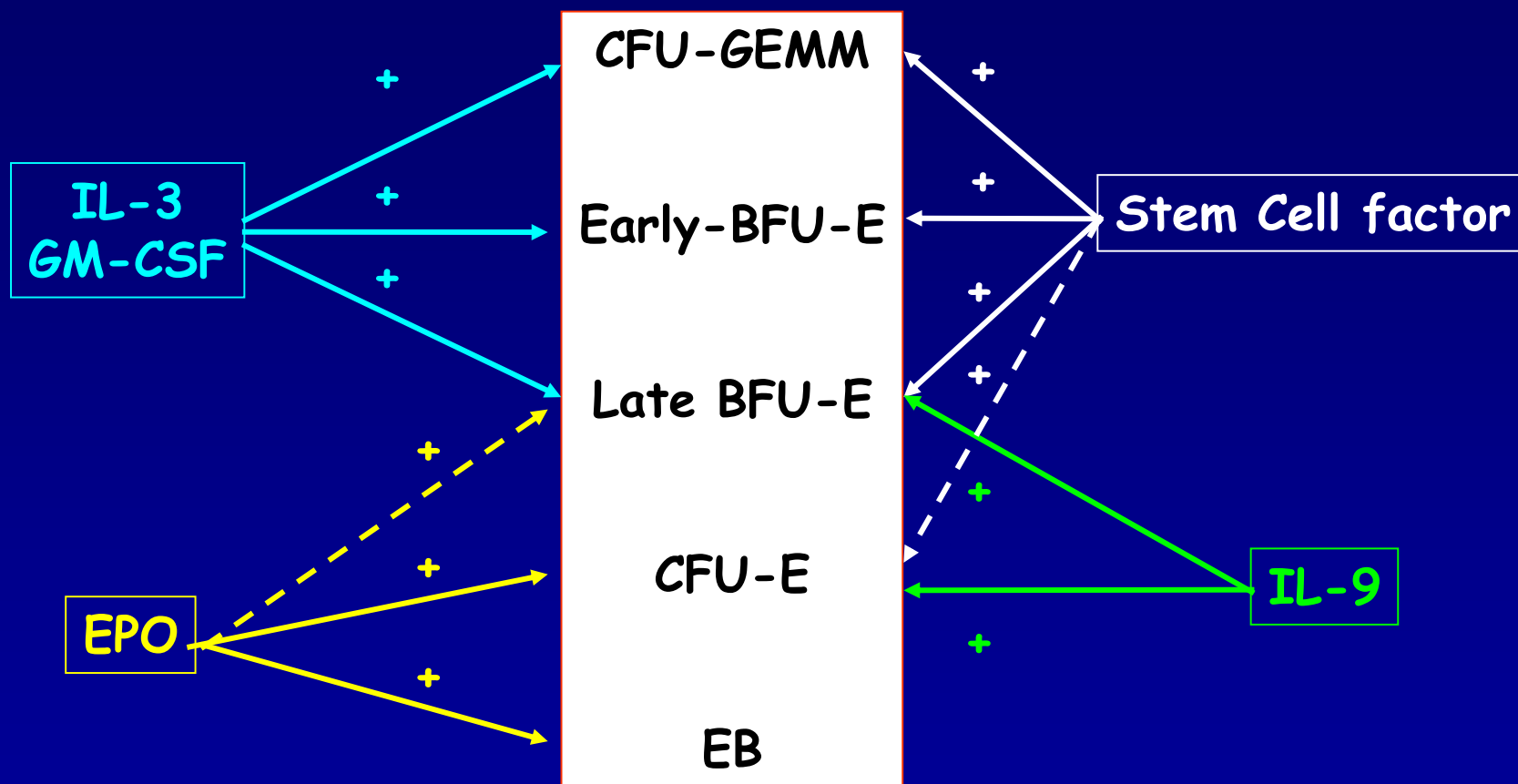


# ERITRONE

**PROERITROBLASTO, ERITROBLASTO BASOFILO,  
POLICROMATOFILO, ORTOCROMATICO, ERITROCITA**



# Proliferazione/maturazione/differenziazione dei progenitori eritroidi

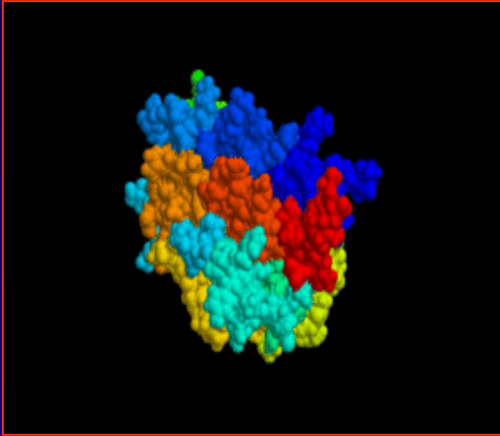


**Regolatori negativi:** TGF- $\beta$ , PF-4, MIP-1

**Ferro** (TfR presenti su CFU-GEMM, BFU-E, CFU-E, EB)



# ERITROPOIETINA



Glicoproteina (PM 30.4 Kd)

Cromosoma 7

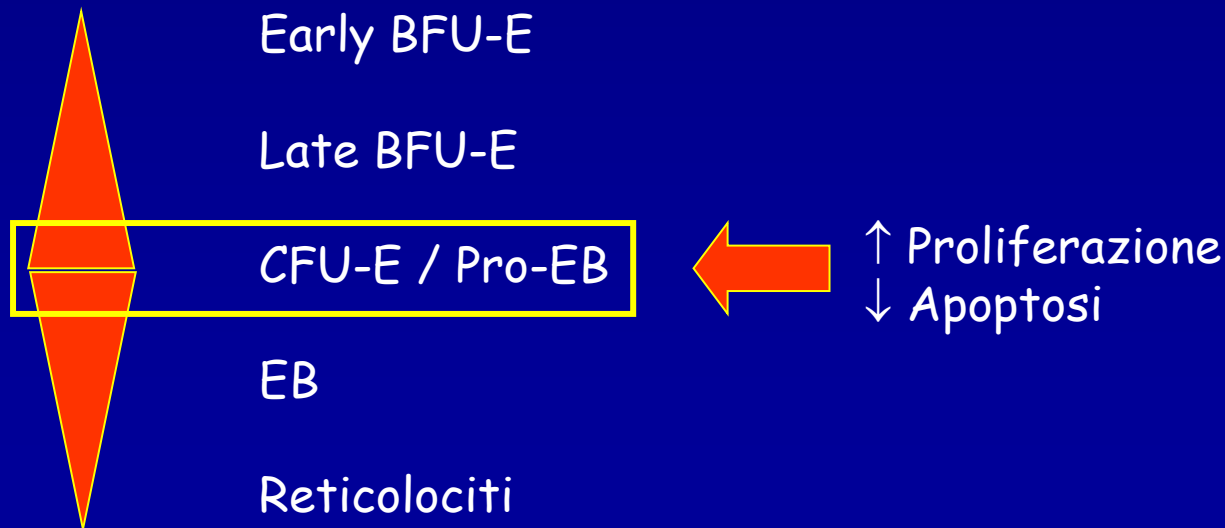
**Feto:** fegato

**Adulto:** rene (80%) (cellule interstiziali intratubulari della corticale interna)

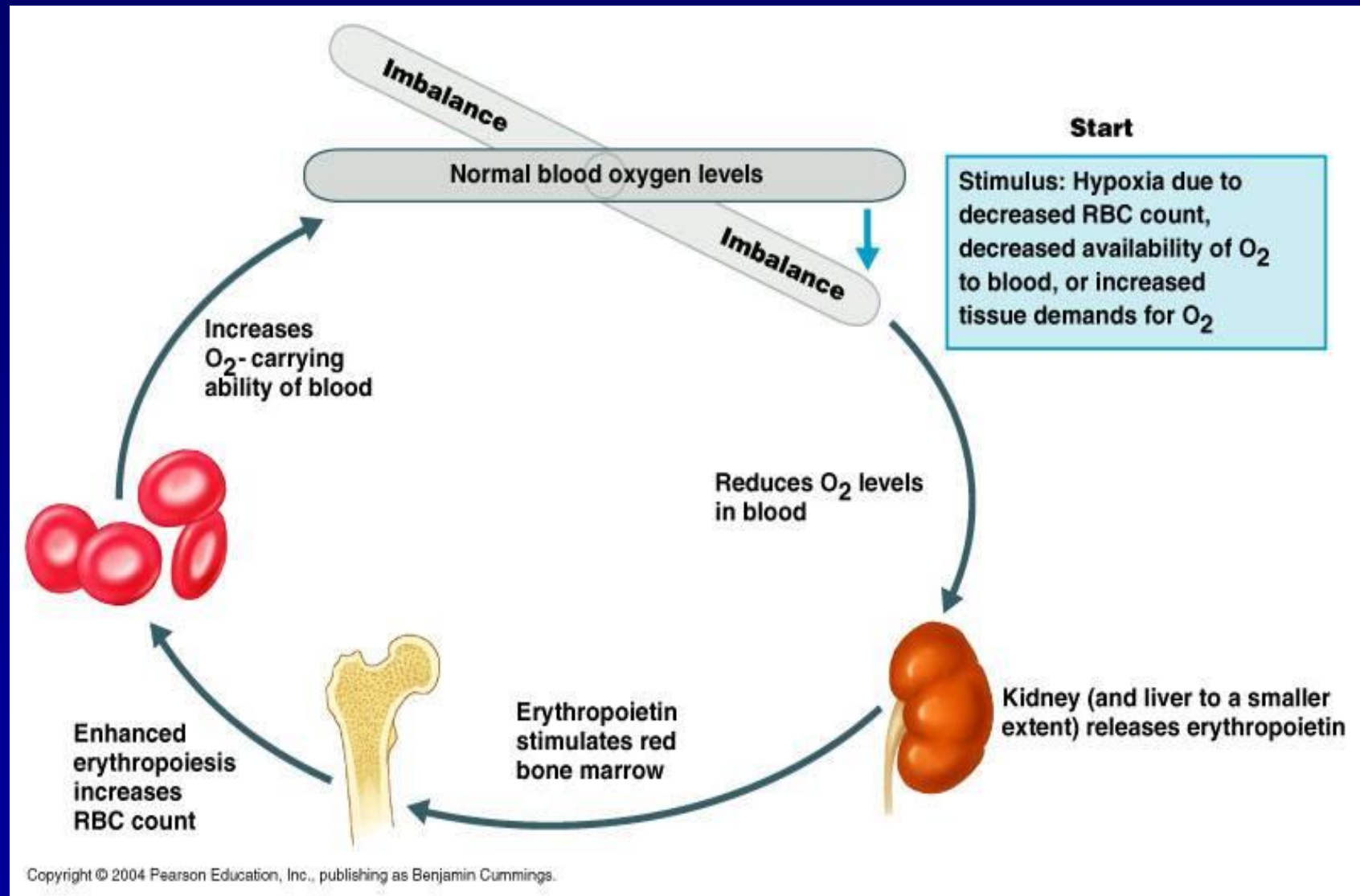
Ipossia, IL-6: ↑ EPO

IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ : ↓ EPO

## Recettori per EPO



# ERITROPOIESI: regolazione



# EPO: livelli sierici

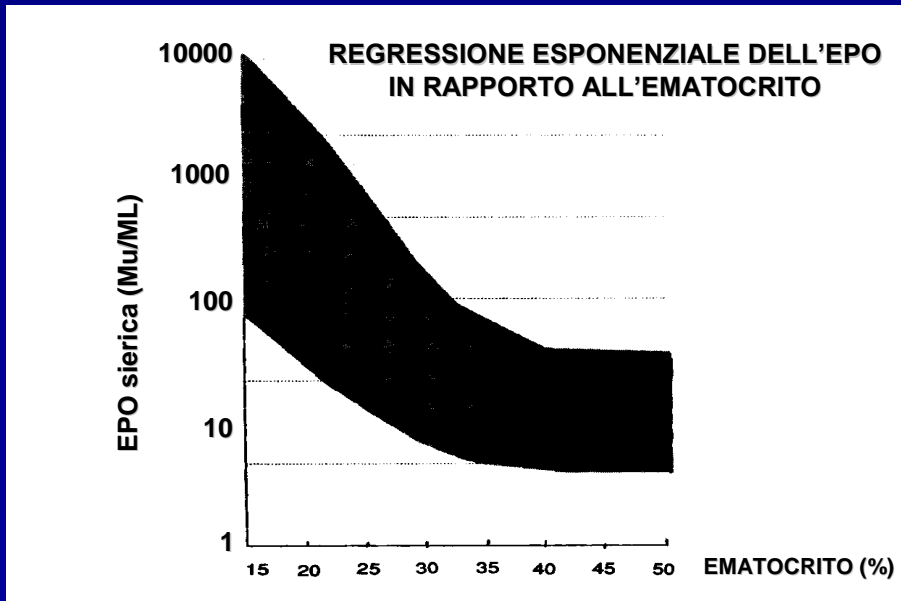
- [EPO]: 10 - 30 mU/ml
- In assenza di fattori inibitori (flogosi) al ↓ dell'Hb, ↑ [EPO]



Curva di risposta eritropoietinica "fisiologica"



Calcolo della regressione esponenziale dell'EPO sierica in rapporto a Hb ed Hct



I pz la cui [EPO] è compresa nell'area nera hanno una **risposta eritropoietinica "fisiologica"**. Sotto tale area hanno una **risposta eritropoietinica "inadeguata"**

# ANEMIA

## LABORATORIO

		Uomo	Donna
Globuli rossi	(mil/mm <sup>3</sup> )	4,5 - 5,5	4 - 5
Emoglobina	(g/dl)	12,5 - 17	11,5 - 16
Ematocrito	(%)	40 - 45	36 - 42
MCV	μ <sup>3</sup>	80 - 100	
MCHC	g/dl	30 - 36	
MCH	pg	27 - 31	



# ANEMIA

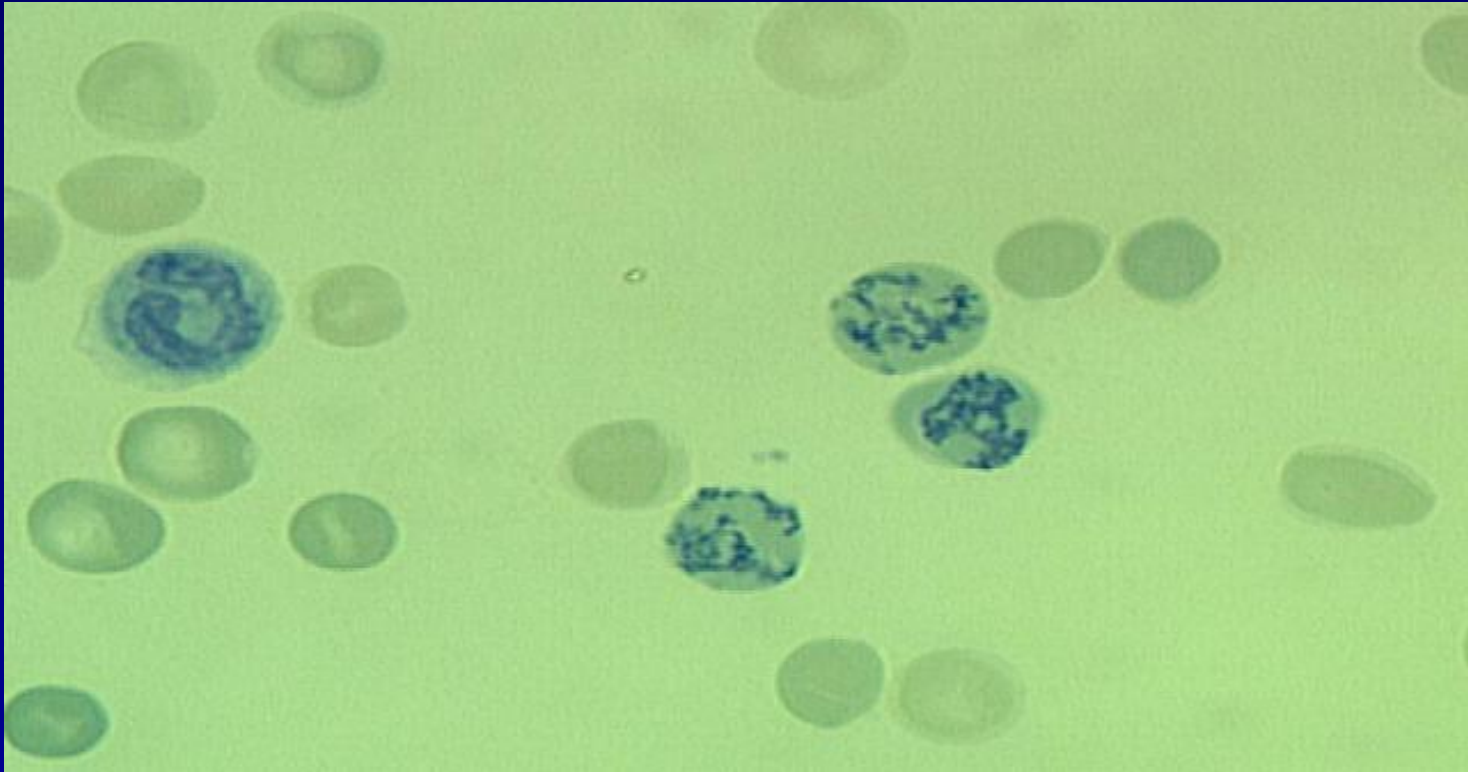
## LABORATORIO

$$\text{MCV} \quad 80 - 100 \mu\text{m}^3 \quad = \quad \frac{\text{Hmt} \times 10}{\text{Gr} \times \text{mm}^3}$$

$$\text{MCHC} \quad 30 - 36 \text{ g/dl} \quad = \quad \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Hmt}}$$

$$\text{MCH} \quad 27 - 31 \text{ pg} \quad = \quad \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{Gr} \times \text{mm}^3}$$

# Reticolocito



- Eritrocito giovane, che conserva mitocondri, RNA messaggero ed RNA ribosomiale per la sintesi di Hb.
- In 2 - 4 giorni si perdono queste strutture citoplasmatiche e resta il GR maturo
- 0.8 - 2.5% dei GR circolanti (30 - 100.000/mmc)

# ANEMIA

## DEFINIZIONE

Riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico e all'interno degli eritrociti

## LABORATORIO

Anemia	Uomo	Donna
Emoglobina (g/dl)	< 12,5	< 11,5
Lieve	> 10	
Moderata	8 - 10	
Severa	< 8	



# ANEMIA

- **Per anemia si intende una riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico**
- **La quantità totale di emoglobina si misura conoscendo la sua concentrazione nel sangue periferico e il volume totale ematico**
  - **Assumendo che il volume totale ematico (la cui determinazione richiede una metodica lunga e complessa) si mantenga costante**
- **Per convenzione si utilizza come parametro la concentrazione dell'emoglobina**



# Il Quadro clinico



## ANEMIA ACUTA

A rapida insorgenza, con difficile adattamento da parte del paziente

### SINTOMATOLOGIA

- Astenia intensa
- Dispnea da sforzo
  - Cardiopalmo
- Cefalea pulsante
- Vertigini e lipotimie

### OBIETTIVITA'

- Pallore cute e mucose
- Talvolta ittero-subittero
- Soffio sistolico/tachicardia

## ANEMIA CRONICA

Ad andamento insidioso, spesso senza sintomatologia eclatante

### SINTOMATOLOGIA

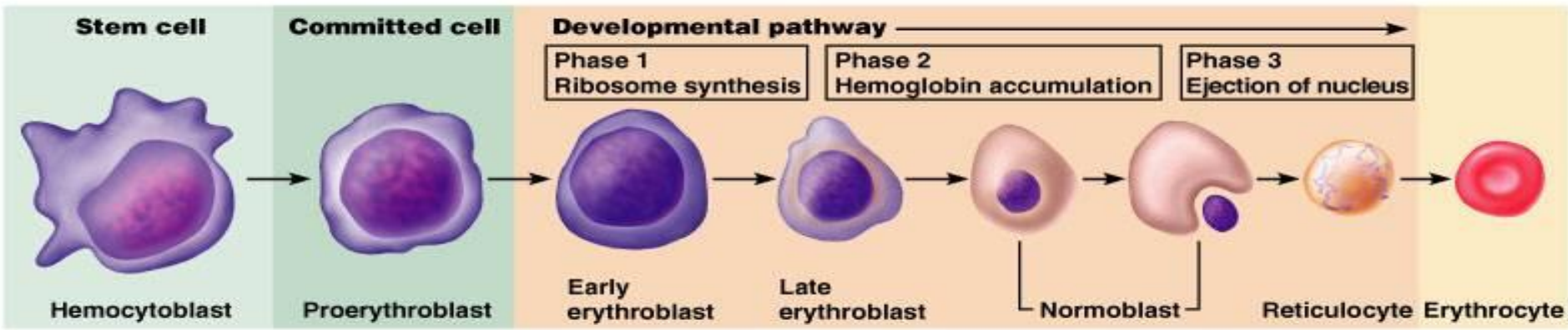
- Moderata astenia
- Dispnea da sforzo
- Riduzione capacita' di concentrazione e memoria

### OBIETTIVITA'

- Pallore cute e mucose
- Se anemia grave: soffio sistolico

## LABORATORIO

Hb < 12.5 gr/dl (uomo) e 11.5 gr/dl (donna)  
HCT, MCV e MCH alterati in modo variabile



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

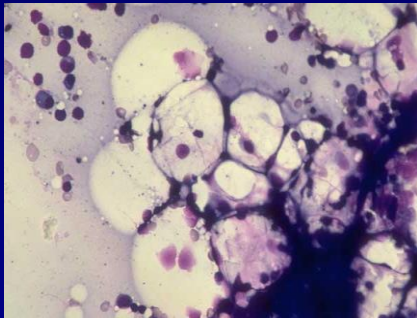
GRUPPO	I	II	III	IV
ERITROBLASTOGENESI	difettiva	normale	normale	normale
ERITROCITOFORMAZIONE	normale	difettiva	normale	normale
SINTESI EMOGLOBINICA	normale	normale	difettiva	normale
SOPRAVVIVENZA ERITROCITI	normale	normale	normale	difettiva



**MECCANISMO PATOGENETICO**

## **ANEMIE DEL I GRUPPO**

Ridotta  
eritroblastogenesi



### ➤ **Eritroblastopenia congenita**

(Anemia di  
Diamond-Blackfan)

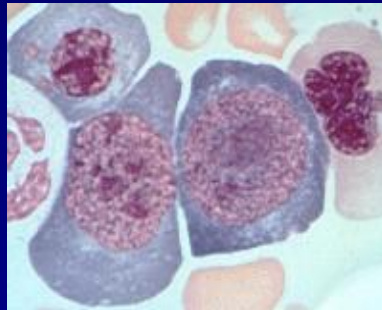
### ➤ **Eritroblastopenia Acquisita (PRCA)**

(Timoma, LLC, Tumori  
Infezioni, farmaci, ...)

### ➤ **Insufficienza renale**

## **ANEMIE DEL II GRUPPO**

Eritropoiesi  
inefficace



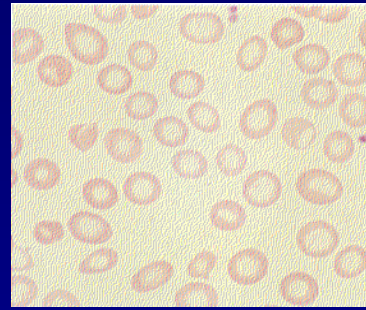
### ➤ **Anemie megaloblastiche**

(carenza di B12,  
ac folico)

### ➤ **Anemie Diseritropoietiche congenite**

## **ANEMIE DEL III GRUPPO**

Ridotta sintesi  
di emoglobina



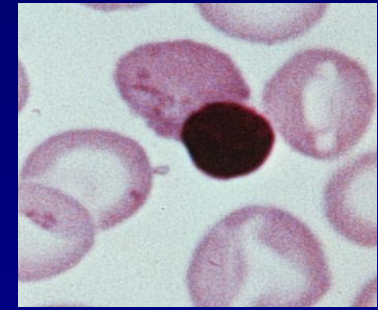
### ➤ **Talassemie**

### ➤ **Anemia Sideropenica**

### ➤ **Anemia ass. a flogosi**

## **ANEMIE DEL IV GRUPPO**

Ridotta  
sopravvivenza



### ➤ **AE immuni**

### ➤ **AE da cause intrinseche** (Sferocitosi, EPN)

### ➤ **AE enzimopeniche** (carenza di PK, G6PDH)



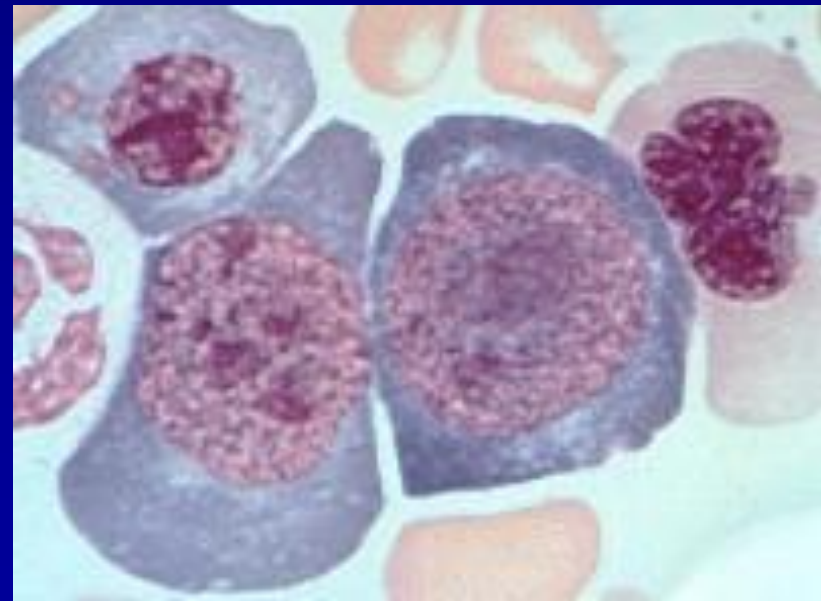
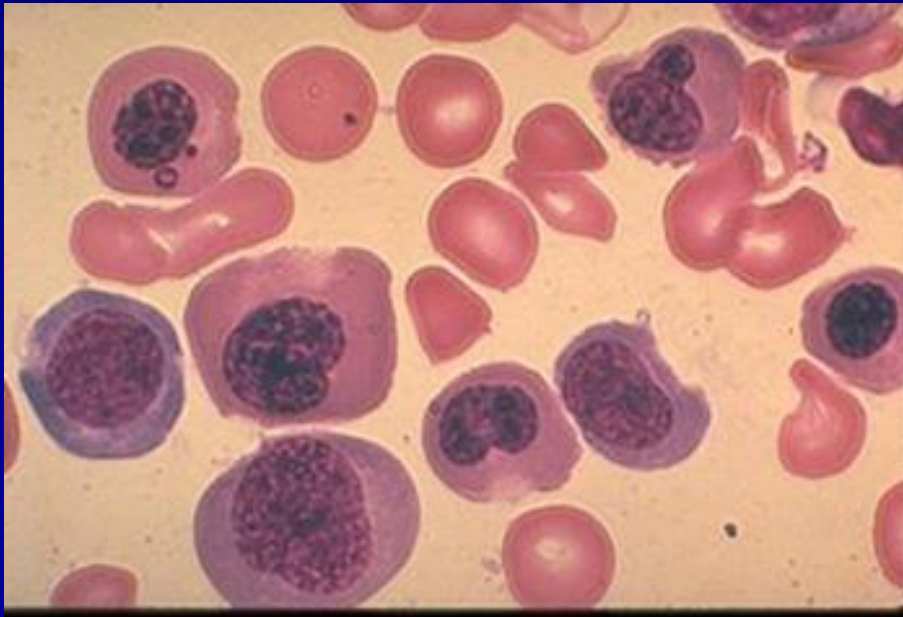
# ANEMIE del II GRUPPO





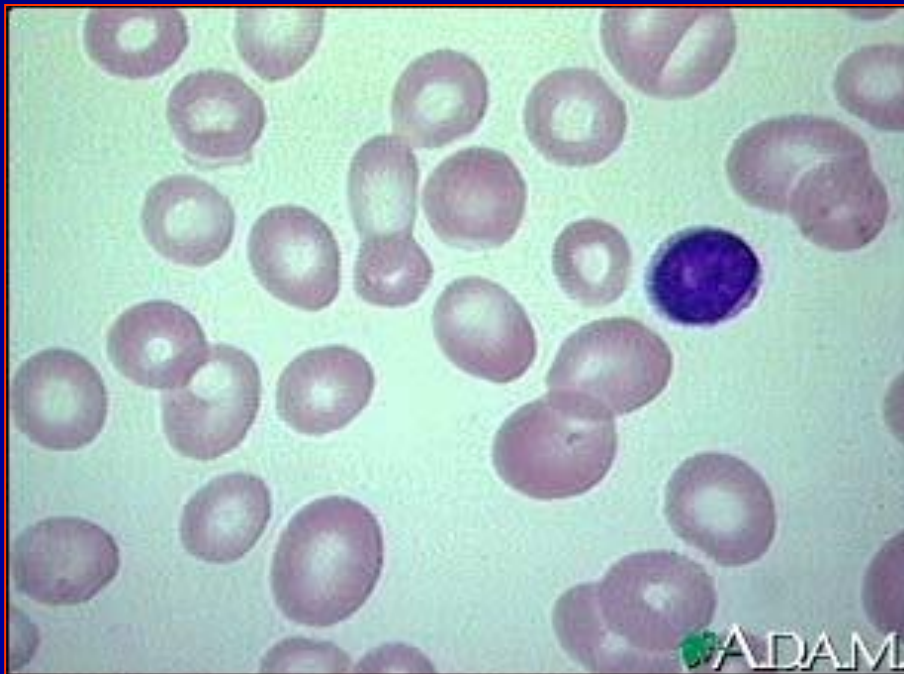
# Anemie Megalobalstiche

- Esaltata EP inefficace
- Midollo ricco di eritroblasti che **NON** maturano a eritrociti e muoiono nel midollo



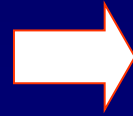
# Anemie Megalobalstiche

- Difetto di sintesi del DNA (ritardata)
- Normale sintesi RNA ed Hb
- EB si dividono meno → dimensioni maggiori → morte
- Gli EB che riescono a maturare → megaloblasti



# Anemie Megalobalstiche

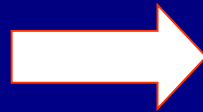
- Carenza di vitamina B12
- Carenza di acido folico



Molecole utilizzate  
per la S di purine e della mielina

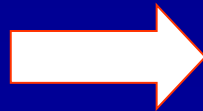
- Farmaci

**Vitamina B12**



- Proteine animali
- Legame con il Fattore Intrinseco
- Ads: ileo terminale
- Fabbisogno/die: 2.5 µg
- Depositi: 2-5 mg

**Acido Folico**



- Frutta, vegetali, carne (no cottura)
- Ads: digiuno prossimale
- Fabbisogno/die 50-100 µg
- Depositi: 5 - 20 mg

# FARMACI RESPONSABILI DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

---

- **ANTIFOLATI:** metotrexate, pirimetamina, trimetoprim, clorguanina
  - **ANALOGHI PURINICI:** 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, azatioprina, acyclovir
  - **ANALOGHI PIRIMIDINICI:** 5-fluorouracile, zidovidina
  - **INIBITORI DELLA RIBONUCLEOTIDE REDUTTASI:** idrossiurea, citosina arabinoside
  - **ANTICONVULSIVANTI:** fenitoina, fenobarbital, primidone
  - **CONTRACCETTIVI ORALI**
  - **ACIDO p-AMINOSALICILICO**
  - **NEOMICINA**
  - **ARSENICO**
-

# Anemie Megaloblastiche: cause

## Carenza di B12

- Dieta vegetariana
- Anemia perniciosa (*malattia autoimmune; mucosa gastrica/FI*)
- Gastrectomia
- Ileite terminale, resezione dell'ileo,...
- Diverticolosi del tenue
- Infestazione da Botriocéfalo
- Farmaci (Protossido d'azoto)

## Carenza di folati

- Dieta inadeguata
- Gravidanza, allattamento, accrescimento, neoplasie
- Farmaci



# Anemia Perniciosa: sintomi

- Anemia cronica
- Glossite di Hunter
- Diarrea e malassorbimento
- Lesioni neurologiche (Carenza di B12)  
(*demyelinizzazione con andatura paretico spastica*)



# VITAMINA B12: EFFETTI METABOLICI

- LA METILCOBALAMINA CATALIZZA LA CONVERSIONE DELL'OMOCISTEINA IN METIONINA. LA SUA CARENZA DETERMINA UNA CARENZA SECONDARIA DI FOLATI PERCHE VIENE INIBITA UNA REAZIONE DI DEMETILAZIONE FONDAMENTALE PER LA FORMAZIONE DEI POLIGLUTAMMATI
- IL DEFICIT DI METIONINA CAUSA UNA RIDOTTA SINTESI DI COLINA E FOSFOLIPIDI E UN DEFICIT DI METILAZIONE DELLA PROTEINA BASICA DELLA MIELINA

# EMOCROMO

---

- ANEMIA DI GRADO VARIABILE
  - SPESSO LEUCO-PIASTRINOPENIA
  - ALLO STRISCIO PERIFERICO: GLOBULI ROSSI DI GRANDI DIMENSIONI, OVALOCITI, TALVOLTA CON PUNTEGGIATURE BASOFILE E RESIDUI NUCLEARI (CORPI DI HOWELL-JOLLY, ANELLI DI CABOT)
  - BASSO NUMERO DI RETICOLOCITI
-



# LABORATORIO

- POSSIBILE INCREMENTO DI BILIRUBINA, SIDEREMIA, FERRITINA
- AUMENTO DELLA LDH PROPORZIONALE AL GRADO DI ANEMIA:  $LDH1 > LDH2$
- INCREMENTO DEL LISOZIMA SIERICO
- ERITROPOIETINA ALTA
- SGOT ELEVATE

# LABORATORIO II

---

- BASSI LIVELLI SIERICI DI VIT B12 (<100µg/ml, VN:200-900)
- ELEVATI SIERICI DI ACIDO METILMALONICO E DI OMOCISTEINA, INDICATORI DEL DEFICIT TISSUTALE
- Ricerca autoanticorpi
- HLA , PER VALUTARE PREDISPOSIZIONE FAMILIARE IN CASO DI PRESENZA DI ANTICORPI ANTI MUCOSA GASTRICA E/O FATTORE INTRINSECO

# TERAPIA

---

SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE DI VITB12  
(1000 $\mu$ g/die per 2 settimane, poi una volta al mese per tutta la vita)

- RAPIDA NORMALIZZAZIONE DI SIDEREMIA, BILIRUBINA, LDH, EPO
  - RIDUZIONE DELLA MEGALOBLASTOSI, CHE INIZIA A 12 ORE ED E' COMPLETA ENTRO 2-3 GIORNI
  - RETICOCITOSI IN 3-5 GIORNI
-

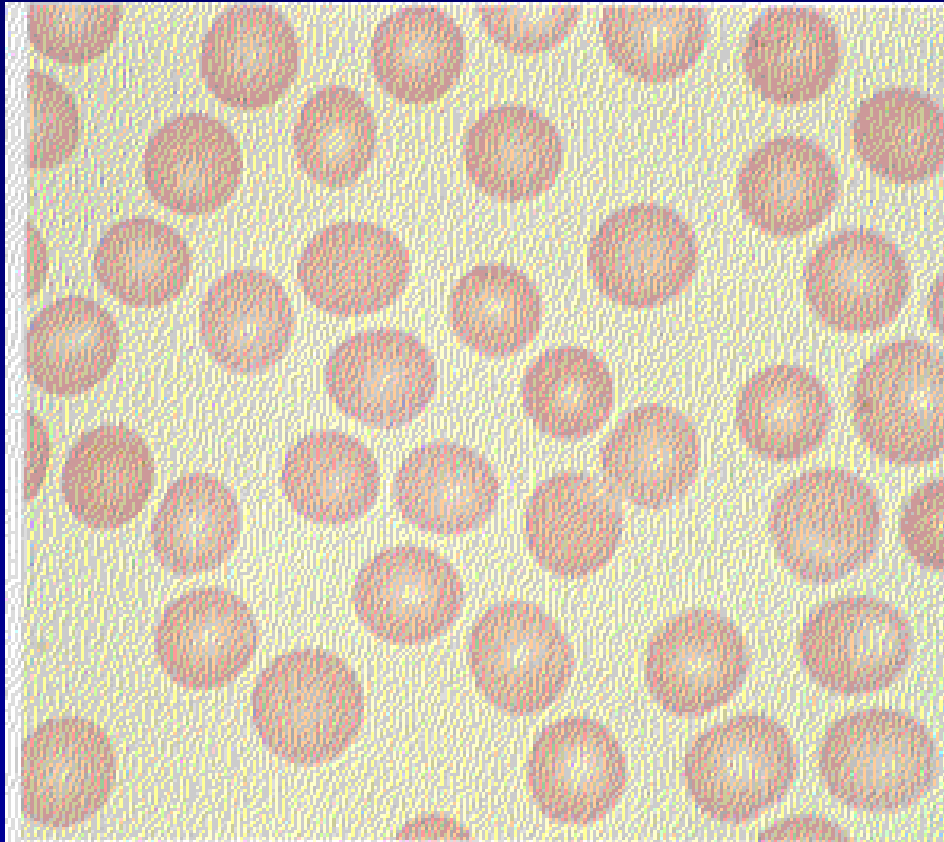
# ANEMIE del III GRUPPO



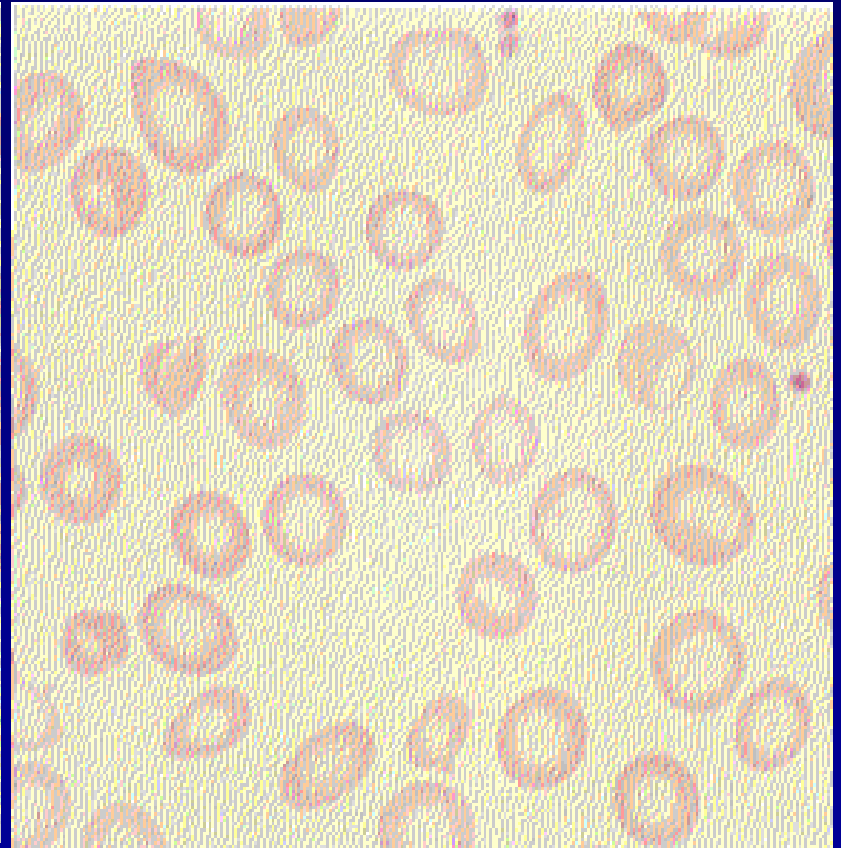
# ANEMIE SIDEROPENICA



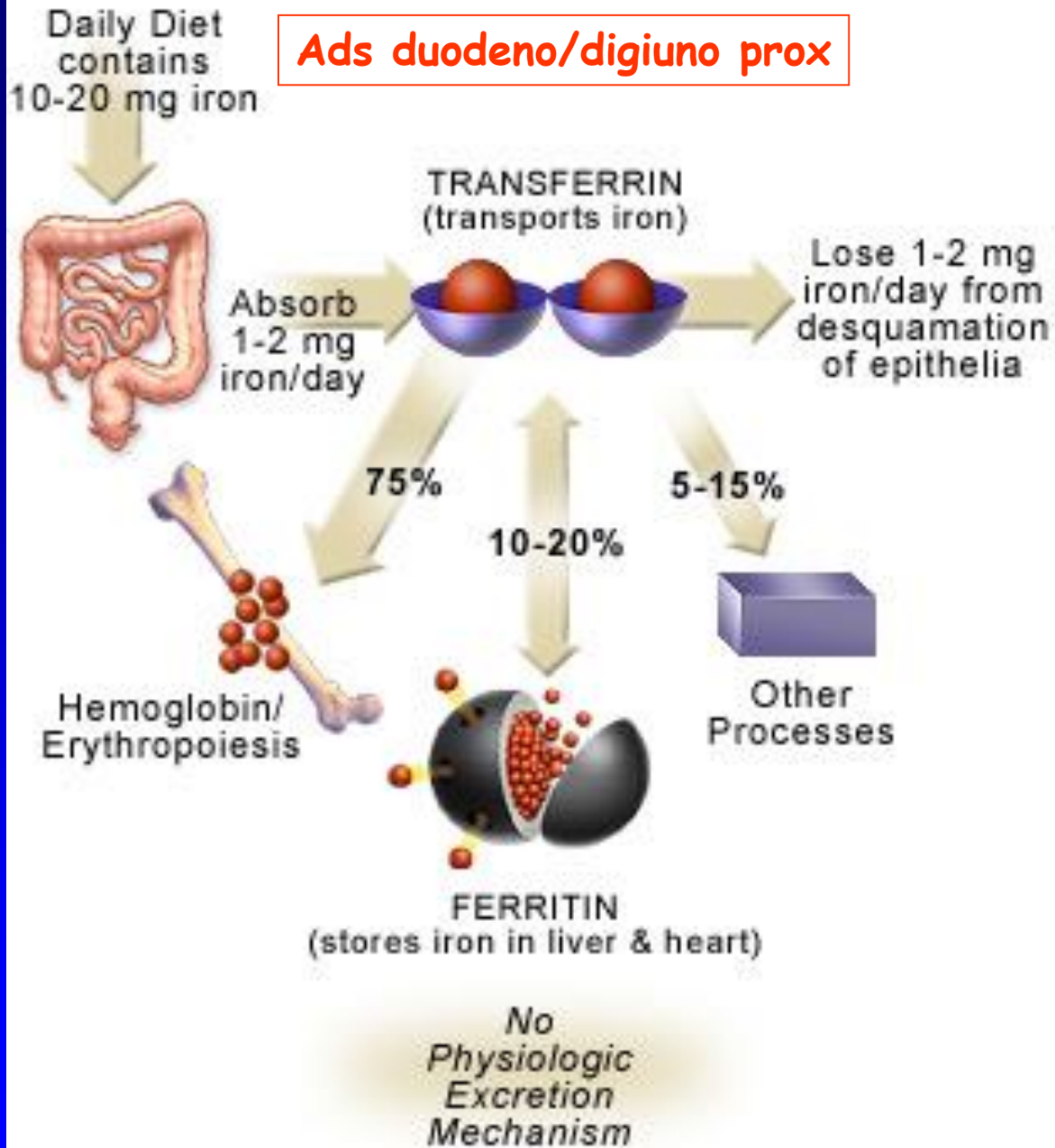
## EMAZIE NORMALI



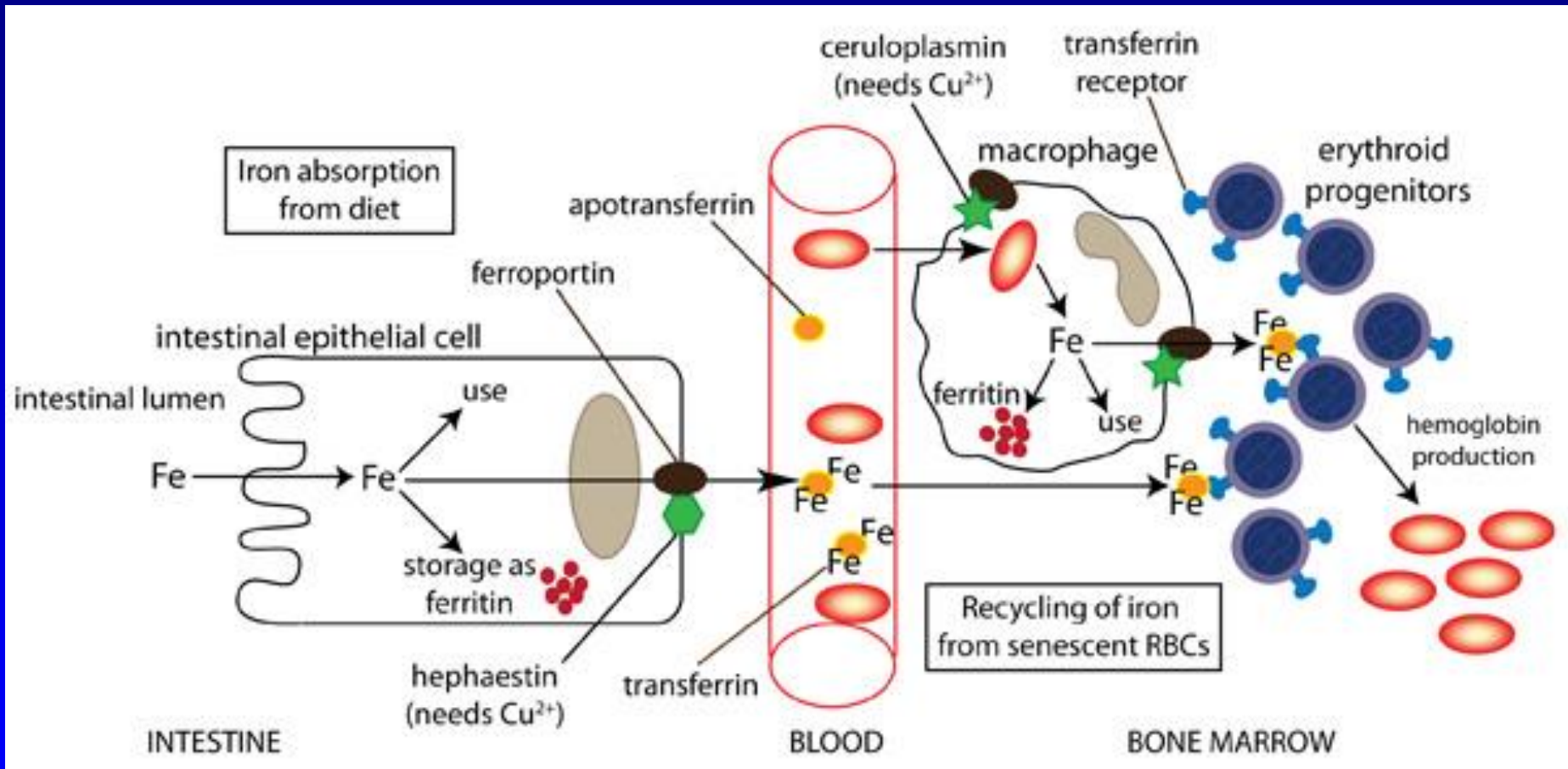
## EMAZIE MICROCITICHE ED IPOCROMICHE



**Ads duodeno/digiuno prox**



# METABOLISMO DEL FERRO





# REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL Fe

- La richiesta di Fe da parte dell'EP induce un incremento del suo assorbimento



# REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL Fe

- La richiesta di Fe da parte dell'EP induce un incremento del suo assorbimento
- Un sovraccarico di Fe induce una inibizione del suo assorbimento



# REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL Fe

- La richiesta di Fe da parte dell'EP induce un incremento del suo assorbimento
- Un sovraccarico di Fe induce una inibizione del suo assorbimento
- Patologie con esaltata EP inefficace (Talassemia) → **sovraccarico anche in assenza di trasfusioni**



# REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL Fe

- La richiesta di Fe da parte dell'EP induce un incremento del suo assorbimento
- Un sovraccarico di Fe induce una inibizione del suo assorbimento
- Patologie con esaltata EP inefficace (Talassemia) → **sovraccarico anche in assenza di trasfusioni**
- Infezioni e flogosi croniche → accumulo di Fe nei macrofagi  
→ **Ridotto ads di Fe a livello intestinale**



# REGOLAZIONE DEL METABOLISMO DEL Fe

- La richiesta di Fe da parte dell'EP induce un incremento del suo assorbimento
- Un sovraccarico di Fe induce una inibizione del suo assorbimento
- Patologie con esaltata EP inefficace (Talassemia) → **sovraccarico anche in assenza di trasfusioni**
- Infezioni e flogosi croniche → accumulo di Fe nei macrofagi  
→ **Ridotto ads di Fe a livello intestinale**

**IRON REGULATORY HORMONES**

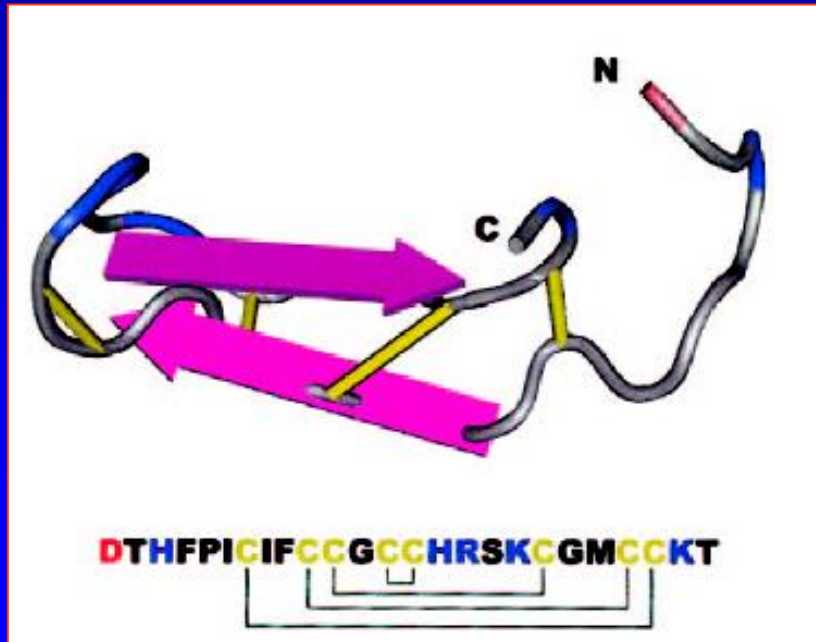


# Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation

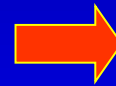
Tomas Ganz

**Blood 2003**

- 2001 - Park et al
- 84 aa
- Proprietà antimicrobiche
- Mediatore dell'immunità innata



## In modelli murini



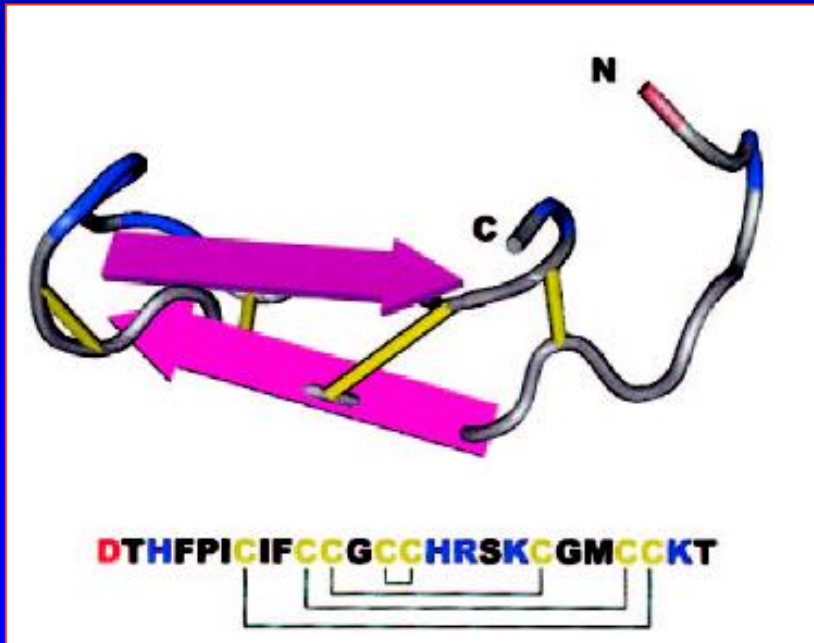
- Eccesso di Fe → ↑ mRNA Hep
- Privazione di Fe → ↓ mRNA Hep

# Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation

Tomas Ganz

**Blood 2003**

- 2001 - Park et al
- 84 aa
- Proprietà antimicrobiche
- Mediatore dell'immunità innata



## In modelli murini

- Eccesso di Fe → ↑ mRNA Hep
- Privazione di Fe → ↓ mRNA Hep

## REGOLATORE NEGATIVO

-Aumento Hep → Siderocarenza  
Infezione / Infiammazione

-Calo Hep → Accumulo di Fe  
Anemia / Ipossia



# IL FERRO NELL'ORGANISMO

## Composti funzionali

Emici	Emoglobina	1800-2800 mg
	Mioglobina	300- 600 mg
	Enzimi	8- 10 mg
Non-emici	Proteine ed Enzimi	1 mg

## Composti di trasporto

	Transferrina	2- 4 mg
--	--------------	---------

## Composti di deposito

	Ferritina e Emosiderina	200-1200 mg
--	-------------------------	-------------

**FERRO TOTALE NELL'ORGANISMO** 2310-4615 mg





# IL FERRO NELL'ORGANISMO

## Composti funzionali

Emici

Emoglobina

2.500 mg

**Adulto; 70 Kg; Hb 15,0g/dl**

**1g di Hb contiene 3.40 mg di Fe  
1 ml di sangue contiene 0.43 mg di Fe**

## Composti di deposito

Ferritina e Emosiderina

1.000 mg

FERRO TOTALE NELL'ORGANISMO

3.500 mg



# ANEMIA SIDEROPENICA

CAUSE

CARENZA  
MARZIALE

## NEL MASCHIO

LA CARENZA E' QUASI SEMPRE  
SECONDARIA AD UNA PERDITA  
PATOLOGICA: CERCARE NEL  
TUBO DIGERENTE

## NELLA FEMMINA

LA CARENZA E' QUASI SEMPRE  
SECONDARIA AD UN ECCESSO  
DI PERDITE GINECOLOGICHE  
(GRAVIDANZE COMPRESSE)  
MA BISOGNA UGUALMENTE  
PENSARE AD ALTRE PERDITE,  
E, SE IL CASO, RICERCARLE



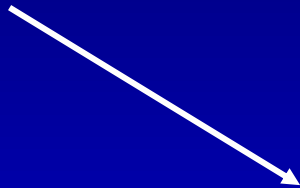
# CARENZA MARZIALE E ANEMIA SIDEROPENICA

- L'IMPORTANZA DELLE PICCOLE EMORRAGIE O PERDITE CRONICHE
- IN 1 ml DI SANGUE CI SONO 0,15 g DI Hb
- IN 1 g DI Hb CI SONO 3,33 mg DI FERRO
- IN 1 ml DI SANGUE CI SONO 0,50 mg DI FERRO
- PERDERE 5 ml DI SANGUE AL GIORNO VUOL DIRE PERDERE CIRCA 2,5 mg DI FERRO, CIOE' PIU' DEL DOPPIO DELLA PERDITA FISIOLGICA



# ANEMIA SIDEROPENICA

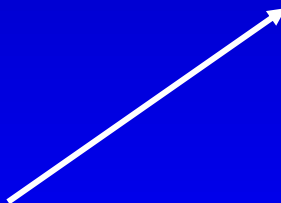
NESSUN  
SINTOMO



SINTOMI  
MINORI



SINTOMI  
MAGGIORI



**DIAGNOSI  
DI  
CARENZA  
MARZIALE**

**NEL MASCHIO**

LA CARENZA E' QUASI SEMPRE  
SECONDARIA AD UNA PERDITA  
PATOLOGICA: CERCARE NEL  
TUBO DIGERENTE

**NELLA FEMMINA**

LA CARENZA E' QUASI SEMPRE  
SECONDARIA AD UN ECCESSO  
DI PERDITE GINECOLOGICHE  
(GRAVIDANZE COMPRESSE)  
MA BISOGNA UGUALMENTE  
PENSARE AD ALTRE PERDITE,  
E, SE IL CASO, RICERCARLE



# Frequenza e possibili fattori eziologici di siderocarenza

---

## 597 FEMMINE

- Ipermenorrea 52%
- Gravidanze 30%
- Patologia GI 19%
- Metrorragie 15%
- Nessuna causa evidente 15%
- Emorroidi/proctorragie 10%
- Donazioni di sangue 5%

## 208 MASCHI

- Patologia GI 60%
- Donazioni di sangue 21%
- Nessuna causa 21%
- Emorroidi/proctorragia 14%



# CLINICA

---

**Perdita e fragilità capelli**

**Fragilità assotigliamento e desquamazione unghie (coilonichia)**

**Atrofia delle papille, lingua liscia e arrossata**

**Stomatite angolare, disfagia**

**+**

**Anemia**



The diagram consists of a vertical line on the right side of the text blocks. From the top of this line, a horizontal line extends to the right, then a vertical line goes down, and finally a horizontal line with an arrowhead points to the right, entering the top of a light blue box. A similar horizontal line with an arrowhead points to the bottom of the same box from the left. The box contains the text 'Sindrome Di Plummer-Winson'.

**Sindrome  
Di  
Plummer-  
Winson**

# Altri sintomi della carenza di Ferro

---

- Gastrite atrofica
- Nevralgie/disturbi uditivi
- Irrequietezza, svogliatezza (bambino)
- Depressione (adulto)
- Riduzione numerica e funzionale dei Ly T
- Alterata funzionalità dei PMN
- Incremento delle infezioni (candida e HSV)



# DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

	NORMALE	CARENZA MARZIALE	ANEMIA SIDEROPENICA
Hb	15	NORMALE	10
Hmt	40	NORMALE	30
ERITROCITI	4.500.000	NORMALE	4.200.000
MCV	90	80-90	70
SIDEREMIA	80-150	RIDOTTA	<40
TRANSF. TOTALE	250-350	AUMENTATA	≥400
SAT. TRANSF.	20-50%	RIDOTTA	<10%
FERRITINEMIA	30-200	15-30	<10
Fe DEPOSITI	+	-	-



	Ferro per 100 gr di alimento	
CARNE DI MAIALE	2 - 6 mg	<b>FERRO EMICO</b> ASSORBIMENTO ~20% POCO INFLUENZATO DALLA COMPOSIZIONE DELLA DIETA
DI MANZO	3,5 - 4 mg	
DI VITELLO	2 - 4 mg	
CONIGLIO	2 - 3 mg	
POLLAME	2 - 3 mg	
PESCE	1 - 2 mg	

## Ferro Emico

## Ferro non Emico

FEGATO DI MAIALE	15 mg	<b>FERRO NON EMICO</b> ASSORBIMENTO ~5% INFLUENZATO POSITIVAMENTE DA ACIDO CLORIDRICO, PROTEASI, AC. SUCCINICO, AC. ASCORBICO, AMINOACIDI  INFLUENZATO NEGATIVAMENTE DA FITATI, FOSFATI E OSSALATI
FEGATO DI VITELLO	5 mg	
FORMAGGIO	0,5 - 2 mg	
UOVA	2,5 mg	
LATTE	0,2 mg	
PANE E PASTA	1 - 2,5 mg	
RISO	0,2 mg	
FARINA DI SOIA	12 mg	
VERDURA	1 - 2 mg	
SPINACI	3 mg	
VINO	2 - 12 mg	

# **TERAPIA DELLA CARENZA MARZIALE**

---

- **Il contenuto di ferro negli alimenti raramente supera i 4-5 mg / 100 g di sostanza**
  - **È quindi evidente che una dieta ipercalorica non possa fornire più di 20-25mg di Fe**
  - **poiché l'assorbimento medio giornaliero non supera il 10%**
    - **l'alimentazione da sola è assolutamente insufficiente a correggere una carenza marziale**
- 



# Monitoraggio dell'efficacia della terapia

---

## ANEMIA SIDEROPENICA TRATTATA CON Fe

---

- Il monitoraggio dell'efficacia della terapia della anemia è una fase fondamentale del follow up
  - Già dopo una settimana dall'inizio della terapia monitorare i **reticolociti**
  - Dopo 1 - 3 settimane dalla sospensione della terapia marziale valutare emocromo completo, ferritina, sideremia TIBC e % di saturazione della transferrina



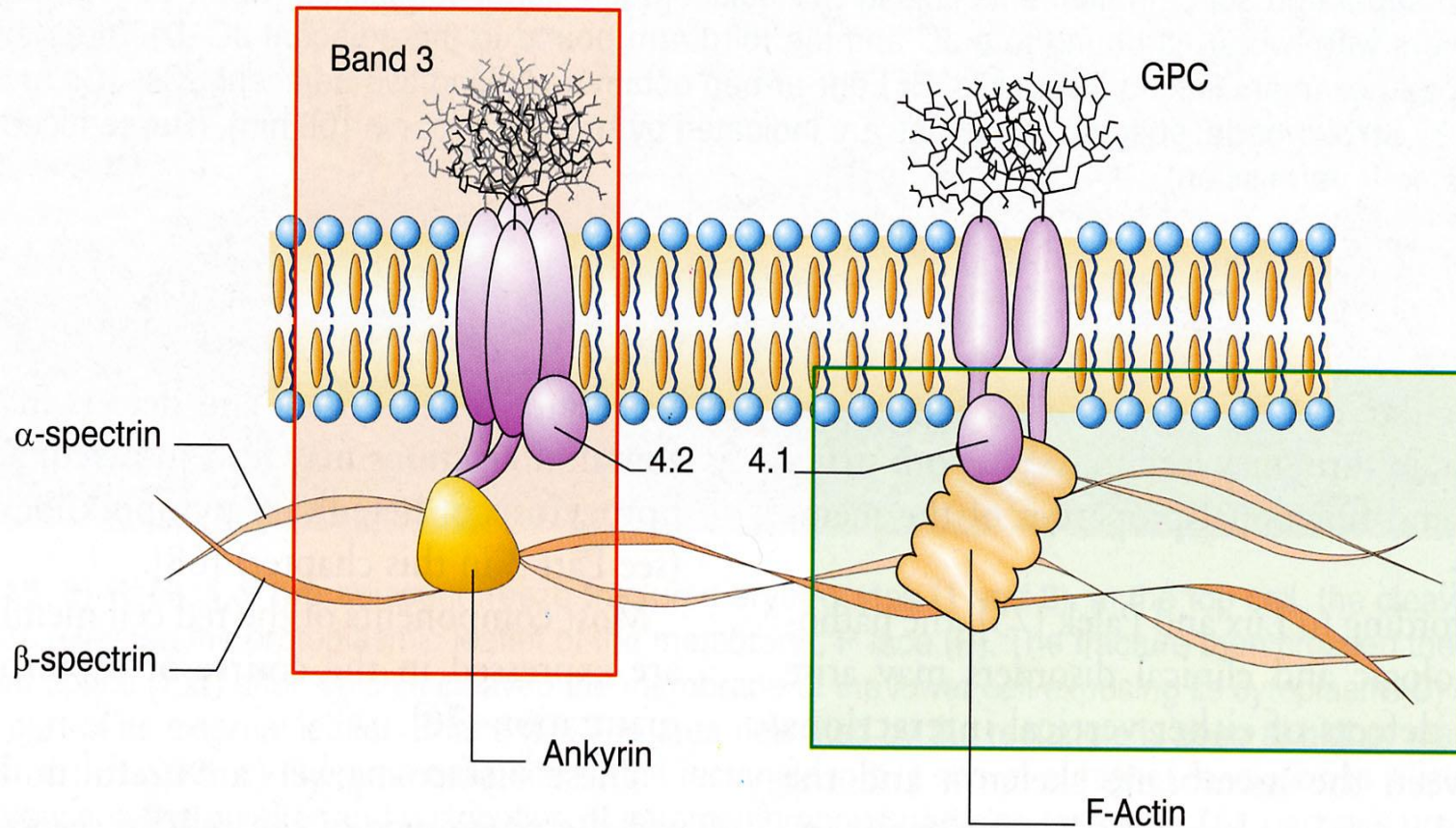
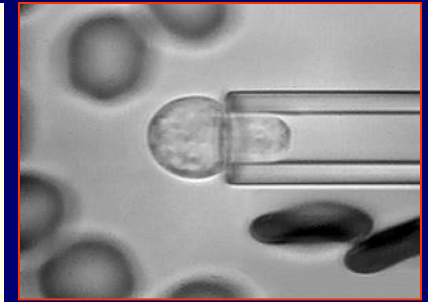
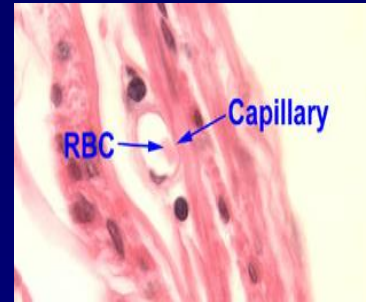
# ANEMIE del IV GRUPPO



# Struttura del globulo rosso

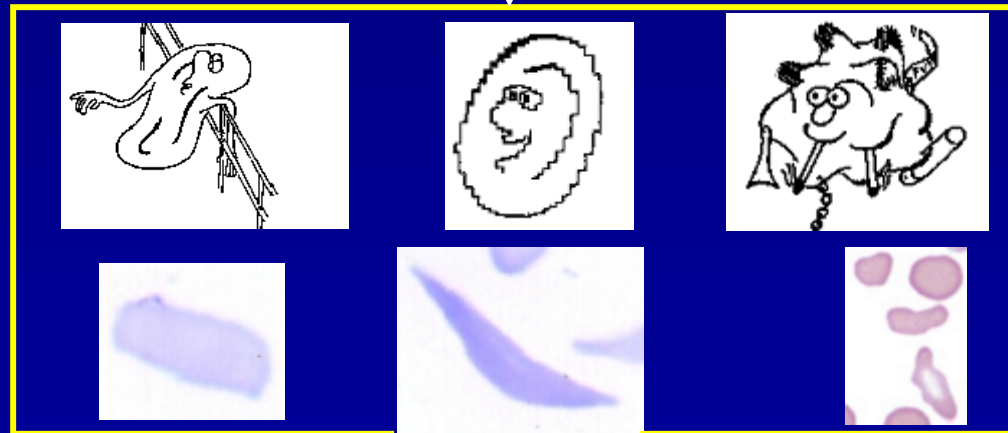


- Disco biconcavo
- Rapporto S/V ottimale
- Massima plasticità



# Fisiopatologia dell'emolisi

✧ I GR normalmente sopravvivono ~120 giorni



# Fisiopatologia dell'emolisi



## ✓ GR senescenti



• Perdita di H<sub>2</sub>O ed enzimi

• La membrana si impoverisce di acido sialico, galattosamina e aminoacidi polari



• Rimaneggiamento strutturale della membrana ed esposizione di nuovi Ag riconosciuti da Ab presenti nel plasma.

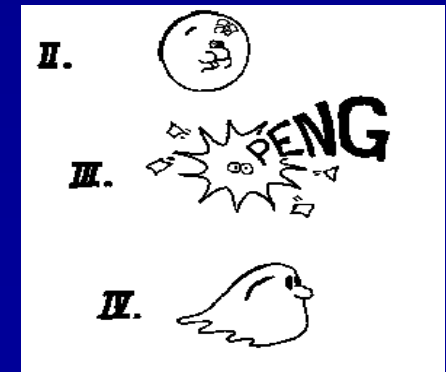


• Il complesso Ag-Ab viene riconosciuto dai macrofagi (che hanno il recettore per il frammento Fc dell'Ab), soprattutto nel circolo epato-splenico.

## EMOLISI EXTRAVASCOLARE → 80%

✓ Una piccola parte di questi GR viene distrutta nel circolo

## EMOLISI INTRAVASCOLARE → 20%



# EMOLISI EXTRAVASCOLARE

**Emoglobina**

**Eme**

**Macrofagi**

**Globina**

Fe riutilizzato  
dall'eritrone

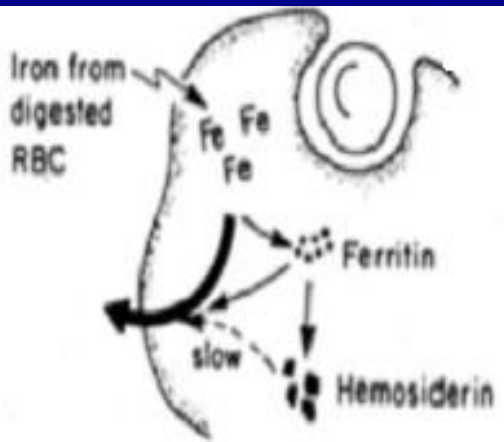
Nucleo  
tetrapirrolico

Metabolizzata  
dai macrofagi

Bilirubina ind.

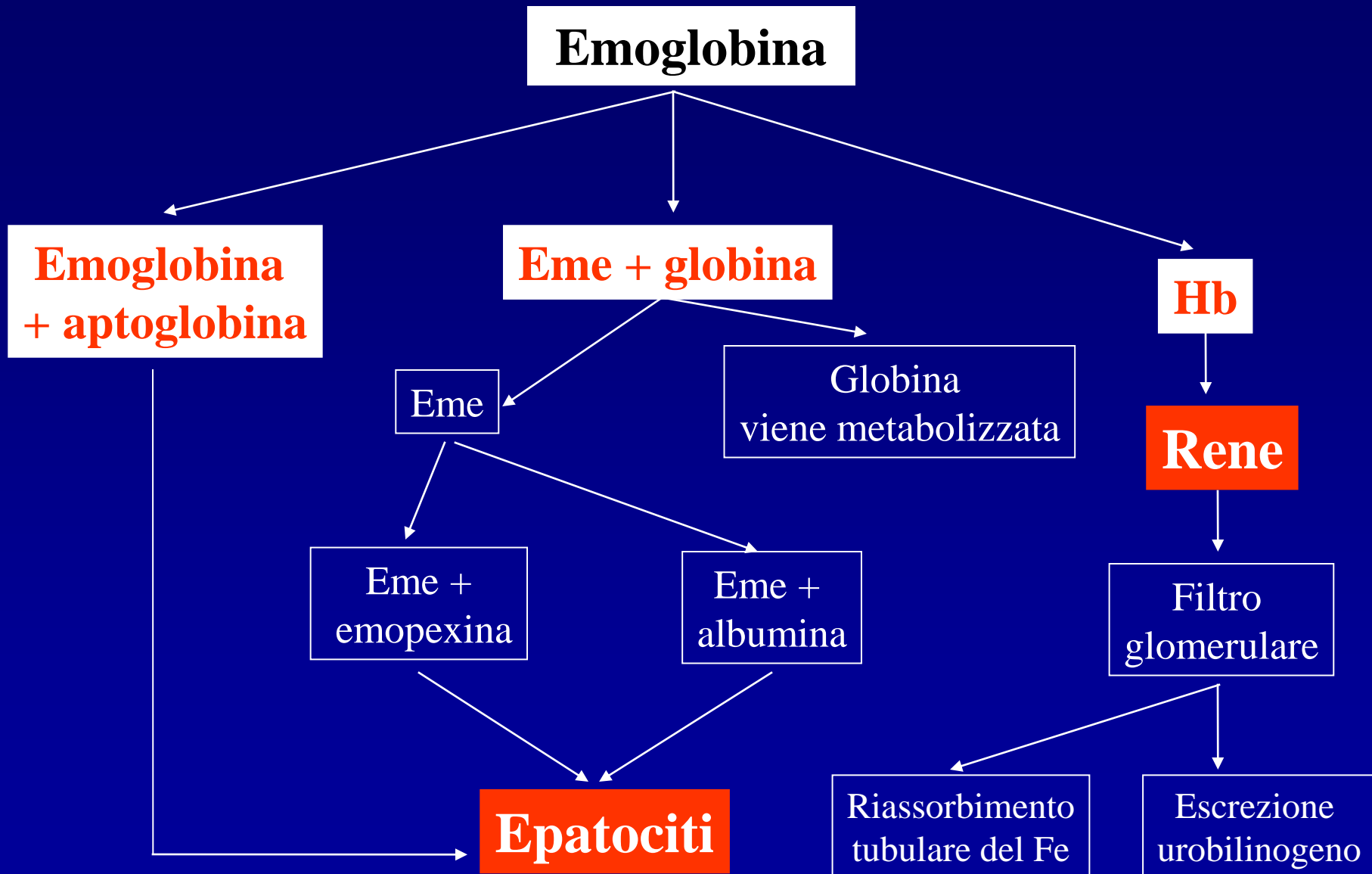
Coniugazione  
con ac. Glucuronico  
Bilirubina dir.

Escrezione biliare





# EMOLISI INTRAVASCOLARE



# Possibile quadro clinico in corso di emolisi acuta

---



Ittero sclerale e cutaneo

# SINTOMI frequenti in corso di ANEMIA EMOLITICA

	<b>AE acuta</b>	<b>AE cronica</b>
<b>Astenia</b>	+++	+/-
<b>Vertigini</b>	+++	+/-
<b>Cardiopalmo</b>	+++	+/-
<b>Dispnea da sforzo</b>	+++	+/-
<b>Calcolosi della colecisti</b>	+/-	+
<b>Coliche biliari</b>	+/-	+
<b>Coliche renali</b>	+/-	+

# SEGNI di EMOLISI

## Segni clinico/obiettivi

- Subittero/Ittero
- Urine ipercromiche
- Splenomegalia

Urobilinuria    Emoglobinuria



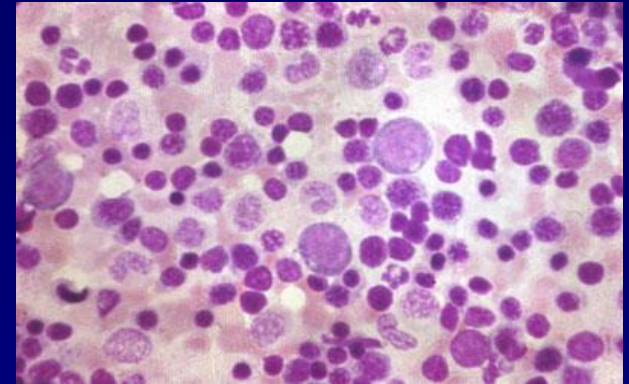
## Segni laboratoristici

- ↑ Iperbilirubinemia prevalentemente indiretta
- ↑ LDH
- ↓ Aptoglobina
- ↑ Bilinogeno fecale e urobilinuria

# Segni di iperfunzione compensatoria dell'eritrone

---

-Iperplasia eritroblastica

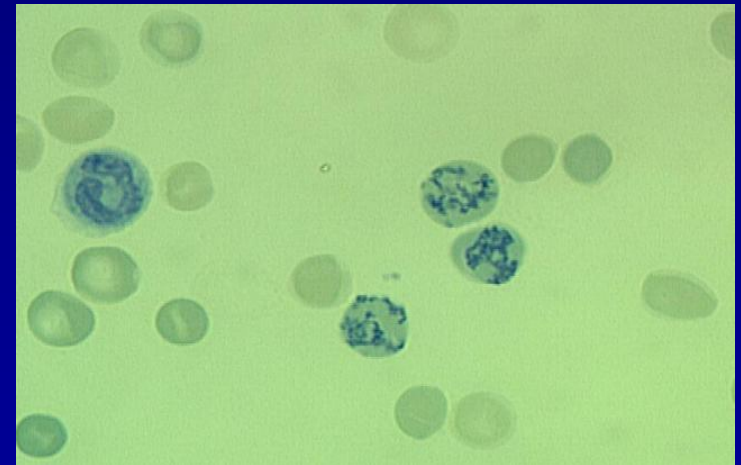


-Aumento dei reticolociti

GR immaturi con residui di mRNA

**Valori normali:** 0.8 – 2.5% dei GR circolanti

30.000 – 100.000/mmc



-Aumentato turnover del Fe, con sideremia normale o alta

# Emolisi intravascolare

# Diagnosi differenziale

**AE microangiopatiche**  
(CID, protesi vascolari,  
PTT, sepsi, veleni,....)

**Infezioni**  
(Malaria, Babesiasi)

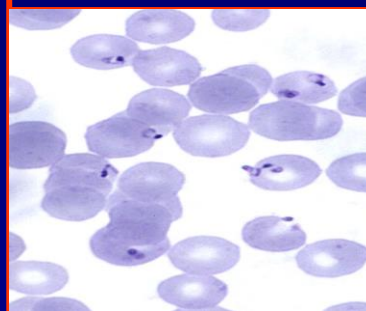
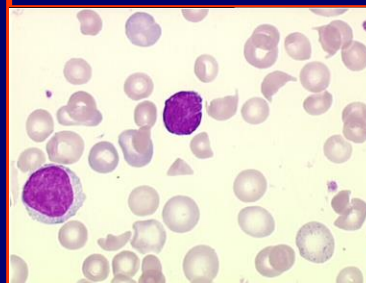
**Emoglobinuria parossistica notturna**

**Anemie emolitiche enzimopatiche**



**AE da farmaci**

**AE secondarie  
a reazioni trasfusionali**



## CID

- Piastrinopenia
- ∇↑ D-dimero
- ∇↓ AT-III
- ∇↓ Fibrinogeno
- ∇↑ INR, PT

## PTT

- Piastrinopenia
- Emoglobinemia
- Emoglobinuria
- Iperbilirubinemia
- ∇↑ LDH
- Insuff. renale

• Clinica

- Test di Ham
- CD55, CD59

- Autoemolisi
- Dosaggio G6PDH
- Dosaggio PK

• Clinica

• Clinica

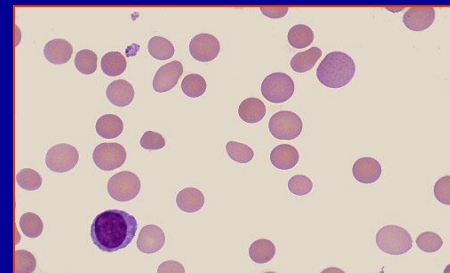
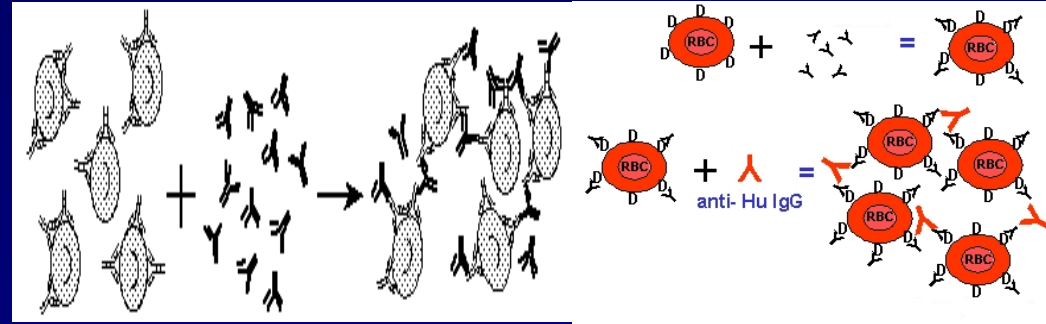


## Anemie emolitiche immuni

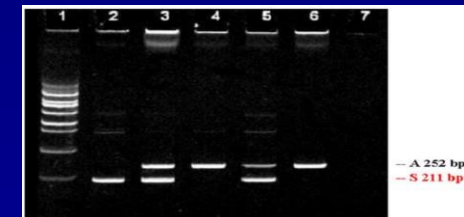
**Anemie da difetto dell'Hb**  
(anemia falciforme, talassemie,  
Hb instabili)

**Anemie emolitiche da difetto  
di proteine di membrana**  
(sferocitosi, ellissocitosi,  
stomatocitosi)

## •Test di Coombs diretto ed indiretto



## •Elettroforesi dell'Hb



•Clinica

•Resistenze osmotiche  
•Analisi delle  
proteine di membrana

•Clinica



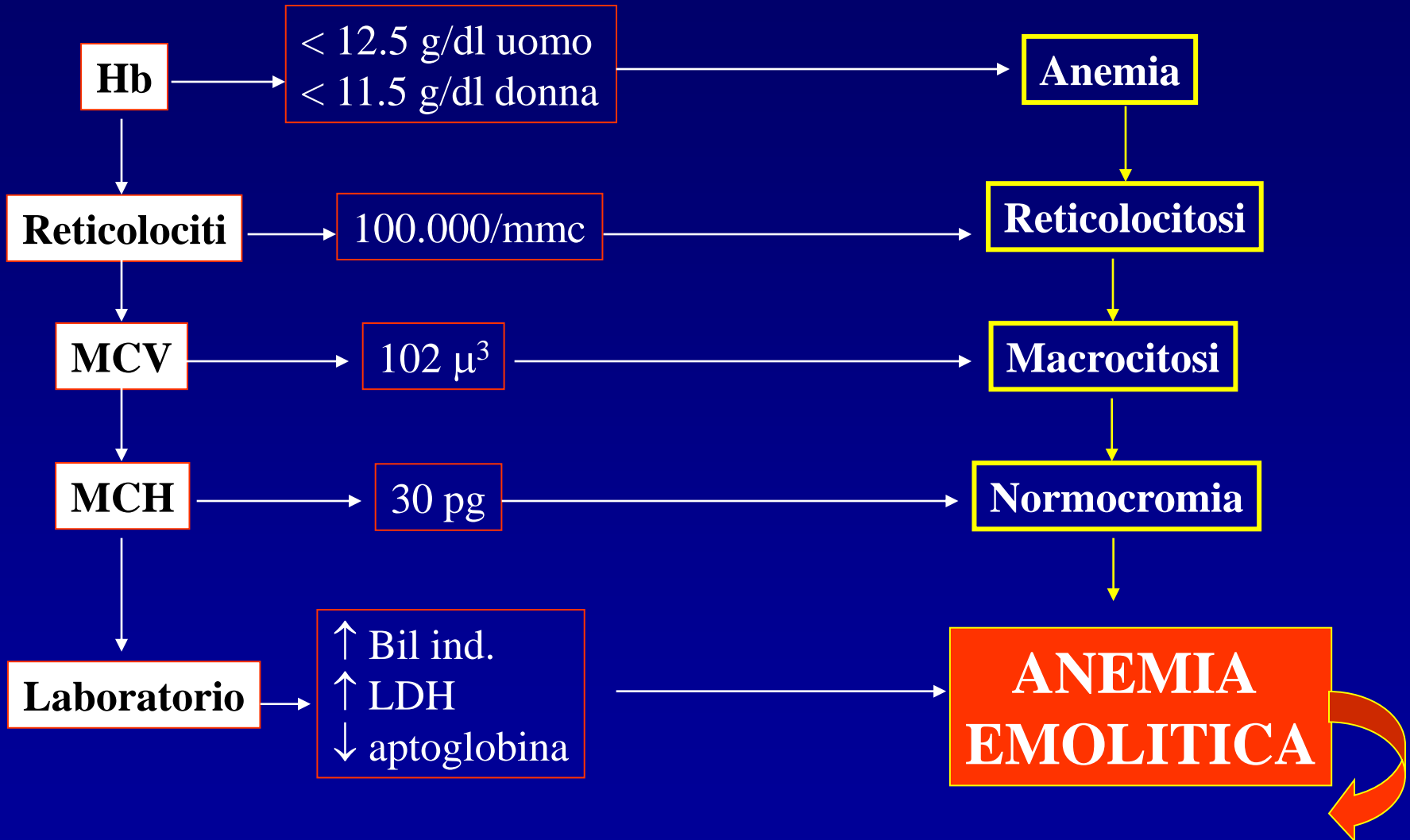
# Complicanze dell' Emolisi Acuta

- Scompenso cardiaco acuto (*se cardiopatia associata*)
- Insufficienza respiratoria acuta
- Sincope
- Angor → Infarto miocardico acuto (*se cardiopatia associata*)
- Insufficienza renale (*danno tubulare conseguente a emoglobinuria, microangiopatia in corso di PTT*)
- Danno neurologico (*microangiopatia in corso di PTT*)
- Innesco di CID (*reazione trasfusionale, emolisi intravascolare massiva*)  
↓
- Multi Organ Failure
- Trombosi (*EPN*)
- Priapismo / Infarti ossei
- Ipo/Aplasia midollare





# Inquadramento diagnostico di una anemia emolitica

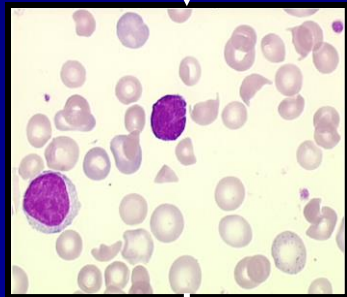


# ANEMIA EMOLITICA

Anamnesi, EO ed esame microscopico del sangue periferico

**PRESENTI** specifiche anomalie morfologiche dei GR

Schistociti



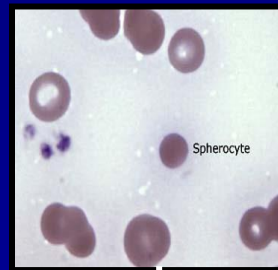
**AE**  
**microangiopatica:**  
CID  
Protesi vascolari  
PTT

Ellissociti



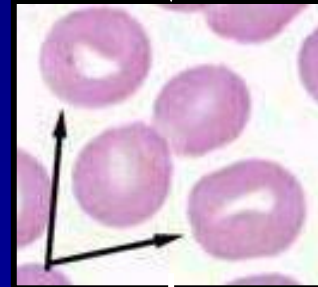
**Ellissocitosi**

Sferociti



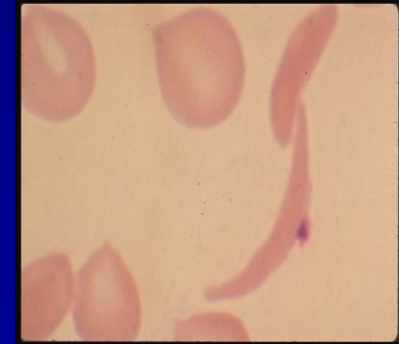
**Sferocitosi**

Stomatociti



**Stomatocitosi**

GR a falce



**Anemia falciforme**

# ANEMIA EMOLITICA

Anamnesi, EO ed esame microscopico del sangue periferico

**ASSENTI** specifiche anomalie morfologiche dei GR

Test di Coombs

-

+

Test di Ham  
Analisi citofluorimetrica di CD55 e CD59

+

**EPN**

-

Test dell'autoemolisi  
Dosaggio G6PDH, PK

**AE  
enzimopatiche**

+

-

**Rivedere la  
Diagnosi !!!!**



Test di  
Coombs +

**AE immuni**

AE **AUTOIMMUNE**

**Auto-Ab** che si possono formare per:

1. Modificazione Ag GR
2. Formazione Ab cross-reattivi
3. Esaltata capacità a produrre Ab
4. “cloni proibiti”

AE **ISOIMMUNE**

**Iso-Ab** che si possono formare in gravidanza o dopo emotrasfusioni

ANTICORPI COMPLETI

in vitro: agglutinano le emazie sospese in soluzione fisiologica

ANTICORPI INCOMPLETI

in vitro: agglutinano le emazie solo se sospese in siero

ANTICORPI CALDI

temperatura d'azione ottimale  
34 - 37°C

ANTICORPI FREDDI

temperatura d'azione ottimale  
4 - 27°C

ANTICORPI BIFASICI

si fissano alle emazie a freddo  
(4 - 27°C) e le lisano a caldo (34 -  
37°C)

EMOLISINE

determinano la lisi intravascolare e in vitro degli eritrociti (lisi complemento-mediata)

AGGLUTININE

non determinano la lisi intravascolare in vivo. In vitro agglutinano le emazie senza lisarle



# Terapia delle Anemie Emolitiche

## TERAPIA

## INDICAZIONI

• **Trasfusioni di GRC**

• Terapia sintomatica in caso di anemie severe e clinicamente rilevanti, in attesa della **definizione patogenetica**

• **Cortisone**

• **Immunoglobuline**

• **Immunosoppressori**

• Anemie emolitiche immuni

• **Splenectomia**

• Anemie emolitiche immuni  
• Sferocitosi

• **TMO-allogenico**

• EPN (in casi severi)

• **Vitamine “emoattive”**

• **Ferro**

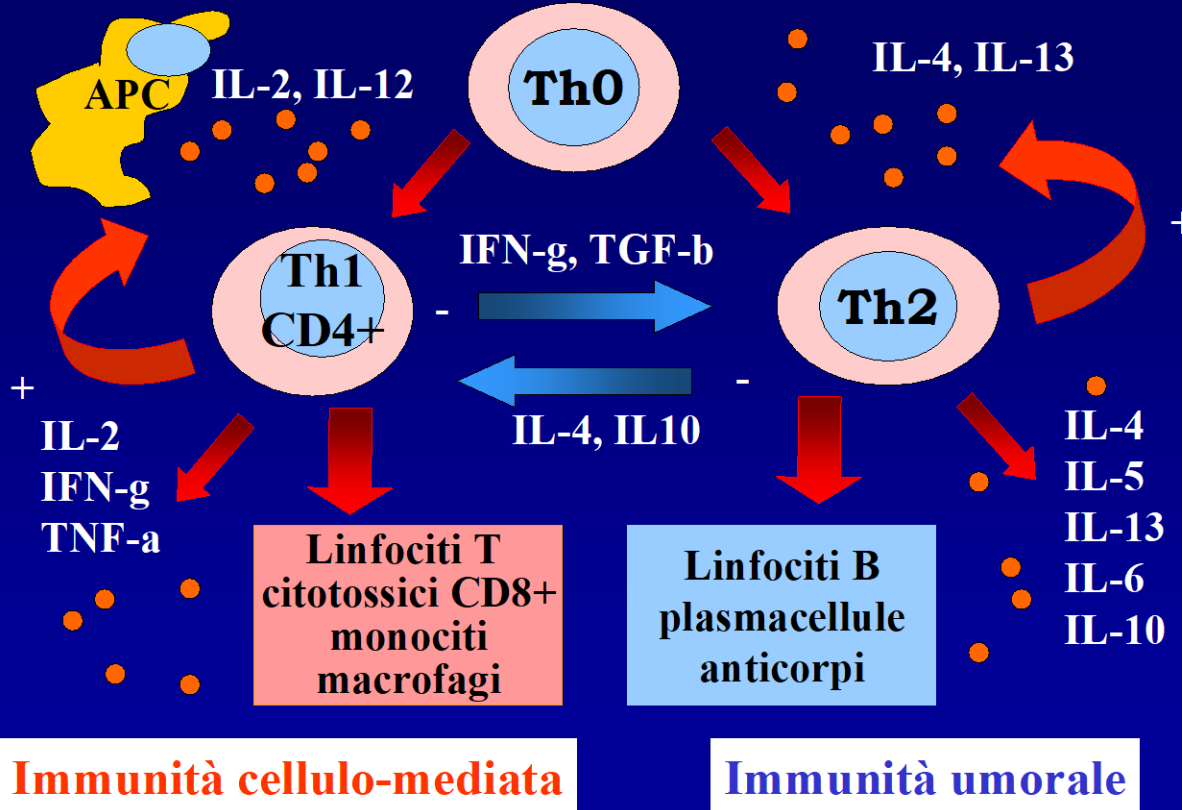
• Per supportare l'eritrono iperplastico



# Terapia delle Anemie Emolitiche Autoimmuni



## Le citochine Th1-Th2



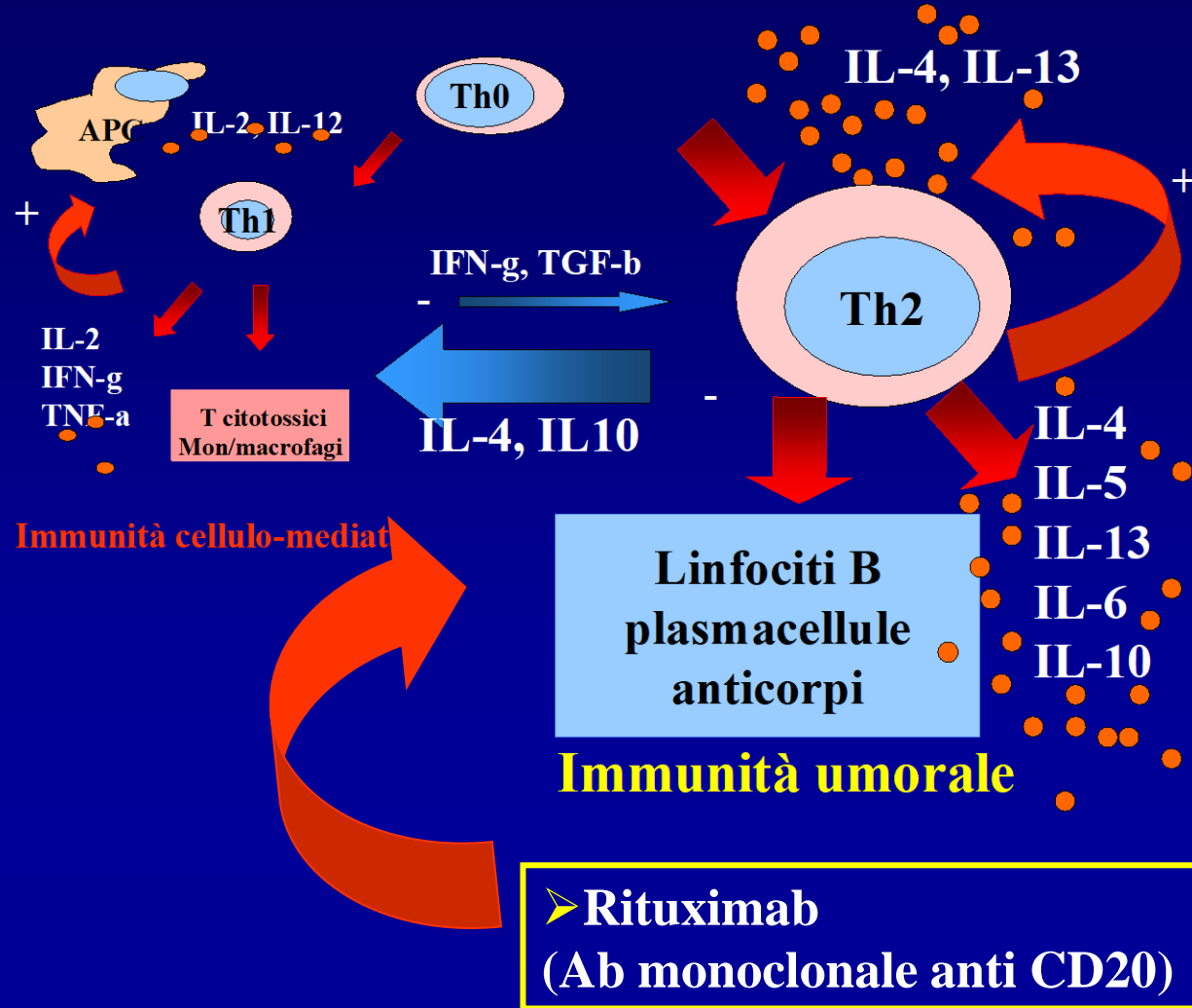
- Cortisone
- Immunoglobuline
- Azatioprina
- Ciclofosfamide

Azione aspecifica sul complesso network della risposta immune

# Terapia delle Anemie Emolitiche Autoimmuni



## Le citochine Th1-Th2 nelle AEA



**Azione più selettiva**

# Meccanismo di azione del Rituximab

