

30. Fisiopatologia del sistema eritrocitario

I edizione



(vedi singoli sottocapitoli)

30. Fisiopatologia del sistema eritrocitario.....	1
30.1. EMOPOIESI MIDOLLARE	3
30.1.1. Midollo Osseo.....	3
30.1.2. Linee differenziali ematiche.....	3
30.1.3. Fattori di crescita e di differenziamento.....	4
30.1.4. Le principali tappe differenziali delle cellule midollari.....	5
30.1.5. Cellule ematiche: la formula leucocitaria.....	6
30.2. GLI ERITROCITI	7
30.2.1. La vita dell'eritrocito.....	7
30.2.2. Eritropoiesi midollare ed eritrone.....	8
30.2.3. Eritropoietina.....	8
30.2.4. Fattori dietetici critici per l'eritropoiesi.....	9
30.2.5. Emoglobina.....	9
30.2.6. Emocateresi.....	12
30.3. FISIOPATOLOGIA DEL RICAMBIO DEL FERRO	13
30.3.1. Bilancio del ferro.....	13
30.3.2. Eliminazione del ferro (perdita di ferro).....	14
30.3.3. Riciclo del ferro.....	15
30.3.4. Assorbimento intestinale del ferro.....	16
30.3.5. Trasporto del ferro nel plasma.....	18
30.3.6. La saturazione della transferrina.....	18

30.3.7. Capacità plasmatica di legare il ferro e diagnosi.....	19
30.3.8. Total iron binding capacity e diagnosi differenziale.....	20
30.3.9. Depositi di ferro.....	21
30.3.10. Eccesso di ferro: emosiderosi.....	21
30.3.11. Emocromatosi.....	22
30.4. MALATTIE ERITROCITARIE	23
30.4.1. Valori normali di riferimento per l'eritrone.....	23
30.4.2. Classificazione delle patologie legate al sistema eritrocitario.....	24
30.4.3. Policitemie.....	24
30.4.4. Anemie: definizione.....	24
30.4.5. Porfirie.....	25
30.4.6. Manifestazioni cliniche delle anemie.....	26
30.4.7. Classificazione delle anemie.....	27
30.4.8. anemie da ridotta produzione.....	29
30.4.9. Anemie da difetti di maturazione: anemia sideropenica.....	32
30.4.10. Anemie da difetti di maturazione: da carenza di vitamine.....	34
30.4.11. Anemie da riduzione della vita media del globulo rosso per aumentata distruzione (anemie emolitiche).....	38
30.4.12. Anemie emolitiche da cause intra-globulari.....	39
Deficit enzimatici.....	39
30.4.13. Mutazioni dei geni dell'emoglobina.....	41
30.4.14. Anemia falciforme o drepanocitica.....	42
30.4.15. Destino degli eritrociti falcizzati.....	42
30.4.16. Microinfarti da anemia falciforme.....	43
30.4.17. Anemia da drepanocitosi.....	44
30.4.18. Trasmissione ereditaria della anemia falciforme.....	45
30.4.19. Talassemie.....	46
30.4.20. Emoglobinuria parossistica notturna (EPN).....	49
30.4.21. Anemie emolitiche da cause extra-globulari.....	49
30.4.22. Malattia emolitica del neonato.....	50
30.4.23. Anemie emorragiche: emorragie acute.....	53
30.5. I GRUPPI SANGUIGNI	55
30.5.1. Gruppi sanguigni eritrocitari.....	55
30.5.2. Il sistema ABO.....	56
30.5.3. Il sistema Rhesus (Rh).....	57
30.5.4. Gruppi sanguigni eritrocitari di minore significato clinico.....	57
30.6. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	58

30.1. Emopoiesi midollare

30.1.1. MIDOLLO OSSEO

-  Il midollo osseo è la sede del compartimento germinativo delle cellule ematiche
- durante la vita fetale, la produzione di tutte le cellule ematiche, chiamata ematopoiesi, o emopoiesi avviene inizialmente nel sacco vitellino, e successivamente nel fegato e nella milza
 - questa funzione è gradualmente assunta dal midollo osseo, ed in particolare dal midollo delle ossa piatte, cosicché alla pubertà l'ematopoiesi si realizza soprattutto nello sterno, nelle vertebre, nelle ali iliache e nelle coste
 - il midollo rosso che si trova all'interno di queste ossa consiste di una intelaiatura reticolare spugnosa, posta tra le trabecole ossee: gli spazi di questa intelaiatura sono riempiti da adipociti e dai precursori delle cellule ematiche, che maturano e infine migrano nel torrente circolatorio
-

30.1.2. LINEE DIFFERENZIALI EMATICHE

-  Tutte le cellule ematiche originano da una cellula staminale comune che progressivamente si evolve lungo particolari linee differenziali
- eritroide
 - megacariocitica
 - granulocitica
 - monocitica
 - linfocitica

Le ultime tre sono a diverso titolo coinvolte nella risposta immunitaria

30.1.3. FATTORI DI CRESCITA E DI DIFFERENZIAMENTO

-  Le citochine stimolano la proliferazione bloccando l'apoptosi delle cellule staminali ed indirizzandone il differenziamento e la maturazione
- Molti di questi fattori prendono il nome di fattori stimolanti la crescita di colonie (*colony-stimulating factors*, CSF), dal momento che sono saggiati *in vitro* in base alla loro capacità di stimolare lo sviluppo dal midollo osseo di differenti tipi di colonie leucocitarie
- Le citochine ad azione emopoietica vengono prodotte da:
- cellule stromali
 - macrofagi midollari
 - linfociti T attivati
 - oltre che da altri organi e sistemi (es.: eritropoietina prodotta dal rene)
- Le citochine forniscono il microambiente necessario per l'emopoiesi
-

30.1.4. LE PRINCIPALI TAPPE DIFFERENZIALI DELLE CELLULE MIDOLLARI

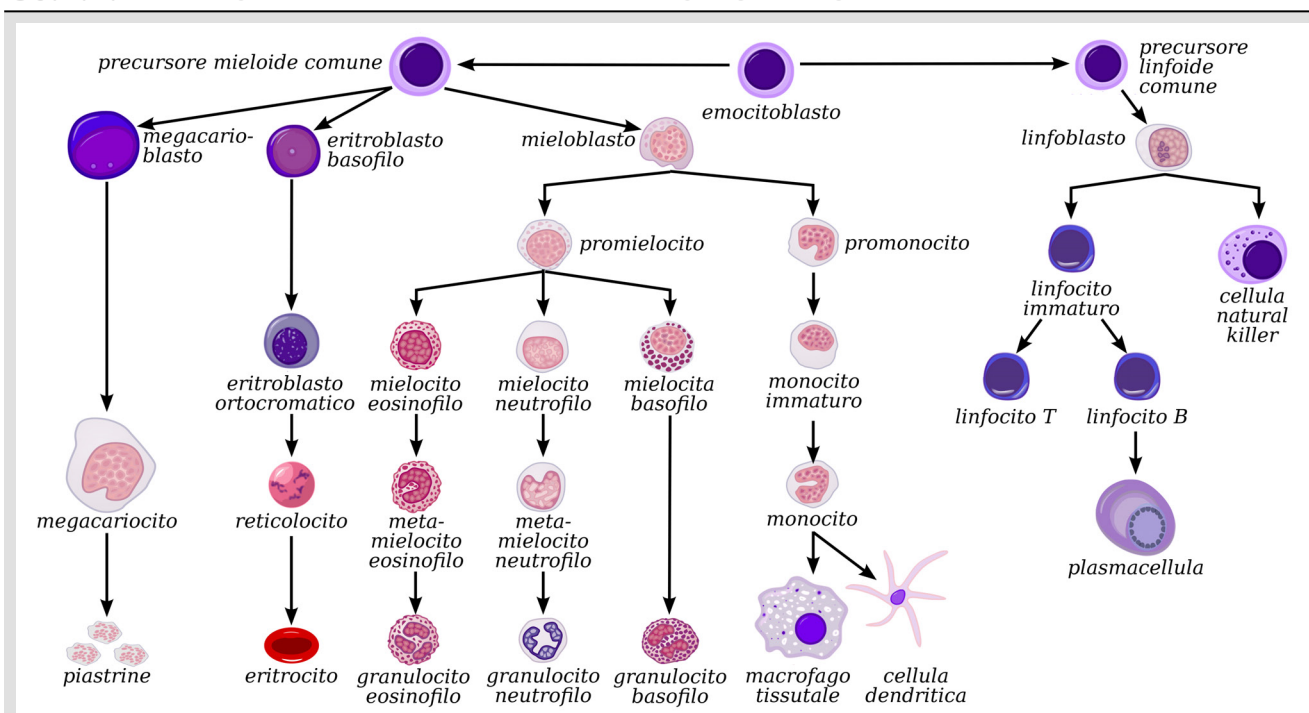


Figura 30.1. Emopoiesi midollare

30.1.5. CELLULE EMATICHE: LA FORMULA LEUCOCITARIA

Tabella 30.1: Formula leucocitaria. I valori indicati sono normali per un individuo adulto di sesso maschile. I valori normali variano per età e sesso. In particolare nei bambini i valori normali sono significativamente differenti

	numero per mm ³	Percentuali relative dei leucociti	
		media	Intervallo di confidenza
	(media ± SD)	(%)	(95%)
globuli bianchi (leucociti)	7,250 ± 1,700		
granulociti neutrofili		55	34.6-71.4
granulociti eosinofili		3	0.0-7.8
granulociti basofili		0.5	0.0-1.8
linfociti		35	19.6-52.7
monociti		6.5	2.4-11.8
globuli rossi (emazie)	5,000,000 ± 350,000		
piastrine	248,000 ± 50,000		

30.2. Gli eritrociti

Definizione di eritropoiesi

L'eritropoiesi rappresenta l'insieme dei meccanismi che portano alla formazione di un numero di eritrociti tale da garantire un'appropriata massa di emoglobina funzionale

Definizione di emoglobina

L'emoglobina è una proteina deputata al trasporto dell'ossigeno e di una parte dell'anidride carbonica

30.2.1. LA VITA DELL'ERITROCITO

 Gli eritrociti vengono prodotti nell'adulto nel midollo osseo emopoietico

La vita media degli eritrociti è di 120 giorni:

- ogni giorno viene perduto 1/120esimo degli eritrociti (emocateresi fisiologica nel sistema reticolo-istiocitario, soprattutto splenico) e ogni giorno l'eritropoiesi midollare ne compensa la perdita

Nel caso in cui la vita media degli eritrociti sia ridotta, una eritropoiesi accelerata tende a compensare le maggiori perdite

 La riserva funzionale eritropoietica è molto ampia: sino a 7 volte i livelli fisiologici

30.2.2. ERITROPOIESI MIDOLLARE ED ERITRONE

 L'unità anatomico-funzionale dell'eritropoiesi, rappresentata dall'intera popolazione cellulare che va dalle cellule staminali orientate in senso eritroide fino agli eritrociti circolanti, è definita **eritrone**

Le cellule staminali emopoietiche del midollo osseo rosso rappresentano il compartimento germinativo (o staminale) degli eritrociti

La maturazione degli eritrociti impiega 3 -7 giorni e prevede due principali ordini di fenomeni:

- la moltiplicazione cellulare dei precursori (associata a sintesi del DNA)
- l'accumulo nel citoplasma di emoglobina

Quando il contenuto di emoglobina raggiunge una concentrazione elevata, la sintesi di DNA si arresta e inizia la rimozione degli organuli citoplasmatici, nucleo incluso

30.2.3. ERITROPOIETINA

 L'eritropoietina è una glicoproteina prodotta dalle cellule iuxta-glomerulari del rene

L'eritropoietina stimola la proliferazione dei precursori eritroidi e la loro maturazione

La sintesi di eritropoietina è controllata da un sensore renale che risponde alla riduzione della pO_2

Una riduzione della tensione parziale di ossigeno a livello renale può dipendere da

- condizioni generalizzate: ridotta disponibilità di ossigeno nell'ambiente, patologie polmonari e cardiache, emoglobinopatie
- da cause locali, in seguito a malattie del parenchima o dei vasi renali

 Gli androgeni e l'ormone somatotropo stimolano la sintesi dell'eritropoietina

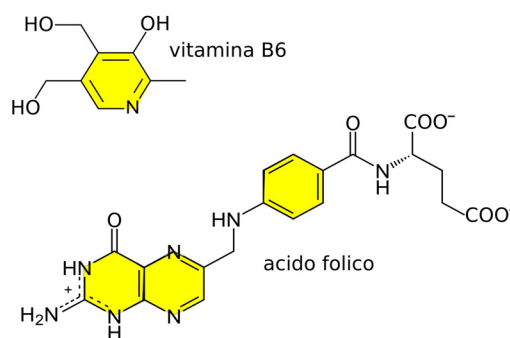
l'effetto degli androgeni è uno dei motivi per cui il genere maschile ha un numero degli eritrociti superiore a quello del genere femminile

30.2.4. FATTORI DIETETICI CRITICI PER L'ERITROPOIESI

I fattori dietetici critici per l'eritropoiesi sono:

- vitamina B₆ (per la sintesi dell'eme)
- acido folico (per la sintesi del DNA)
- vitamina B₁₂ (per la sintesi del DNA)
- il ferro (per la sintesi dell'emoglobina)

Figura 30.2.
Acido folico e
vitamina B₆



30.2.5. EMOGLOBINA

- L'emoglobina è composta da 2 coppie di catene globiniche uguali due a due e da quattro molecole di eme
- l'eme è una porfirina contenente di ferro divalente, situata in un ripiegamento della catena globinica
 - il ferro, fissato ai quattro atomi di azoto dei nuclei pirrolici dell'eme, dispone di due ulteriori valenze libere indispensabili per la sua fissazione a una catena globinica e a una molecola di ossigeno

La funzione principale dell'emoglobina è il trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti: l'ossigeno sciolto nel plasma è limitato e non sarebbe sufficiente per le richieste metaboliche

Meta-emoglobina

- Nell'eritrocita la tendenza spontanea a formare meta-emoglobina o emiglobina (emoglobina con ferro trivalente) è sotto il controllo di enzimi che riducono la meta-emoglobina utilizzando glucosio per il mantenimento del ferro nella forma divalente

Il legame tra eme ed ossigeno

Alcune condizioni micro-ambientali e biochimiche regolano il legame dell'emoglobina con l'ossigeno:

- presenza di ferro divalente nell'eme
- pH
- la pressione parziale di CO₂
- acido 2,3-difosfoglicerico (2,3-DPG)

Una riduzione del pH o un aumento della concentrazione di CO₂ riducono l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno consentendo una maggiore estrazione di ossigeno là dove vi sia una maggiore attività metabolica che si caratterizza con pH tendente al basso e produzione di CO₂

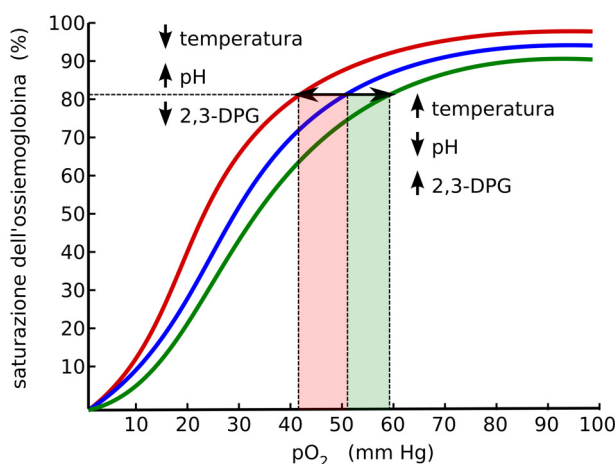


Figura 30.3. Curva di dissociazione dell'ossi-emoglobina

Trasporto di CO₂

- Una ulteriore funzione dell'emoglobina è la possibilità di trasportare CO₂ dai tessuti ai polmoni
- L'emoglobina fissa la CO₂, non sul ferro, ma su gruppi amminici laterali della globina (carbammio-emoglobina)
- La maggior parte del trasporto della CO₂, tuttavia, dipende dalla sua trasformazione in acido carbonico e ione carbonato disciolti nel plasma

Tipi di emoglobina



L'emoglobina trascritta cambia durante lo sviluppo:

- l'emoglobina fetale (HbF) possiede un'affinità per l'ossigeno maggiore di quella dell'emoglobina dell'adulto (HbA)

Per questo motivo l'ossigeno si sposta dalla ossiemoglobina della madre alla desossi-emoglobina del feto (HbF)

Tabella 30.2: Emoglobine presenti nei vari stadi dello sviluppo. Hb: emoglobina

stadio di sviluppo	emoglobina presente		catene
embrione	Gower 1 Portland Gower 2	(100 %)	$\zeta_2\varepsilon_2$ $\zeta_2\gamma_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$
feto	HbF	(100 %)	$\alpha_2\gamma_2$
adulto	HbA ₁	(98 %)	$\alpha_2\beta_2$
	HbA ₂	(2 %)	$\alpha_2\delta_2$
	HbF	(tracce)	$\alpha_2\gamma_2$

30.2.6. EMOCATERESI



L'emocateresi avviene principalmente nella milza, con un contributo di fegato e midollo osseo

- in assenza della milza (es.: splenectomia) fegato e midollo suppliscono a questa funzione

Gli eritrociti essendo cellule anucleate non possono rinnovare il corredo di enzimi necessari alla riparazione dei danni ossidativi provocati dall'ossigeno trasportato e di altri danni ambientali

Dopo 120 giorni di vita, l'emocateresi è favorita dall'accumulo di alterazioni dei componenti, lipidici e proteici, della membrana plasmatica

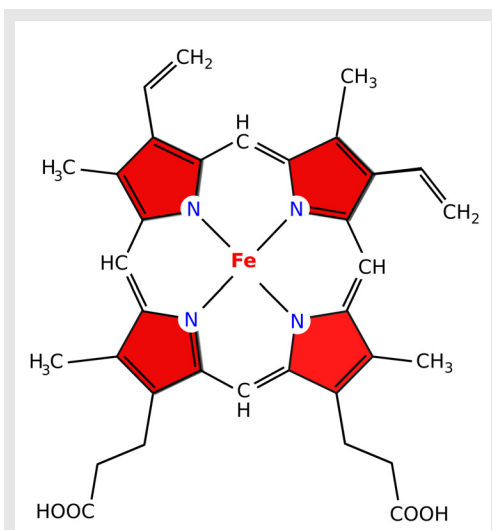


Figura 30.4. Struttura dell'eme

Dei prodotti del catabolismo dell'emoglobina (90% del contenuto di soluti dell'eritrocito) vengono riciclati:

- ferro
- amminoacidi

si trasformano in una forma eliminabile:

- nuclei pirrolici (da eme a bilirubina)

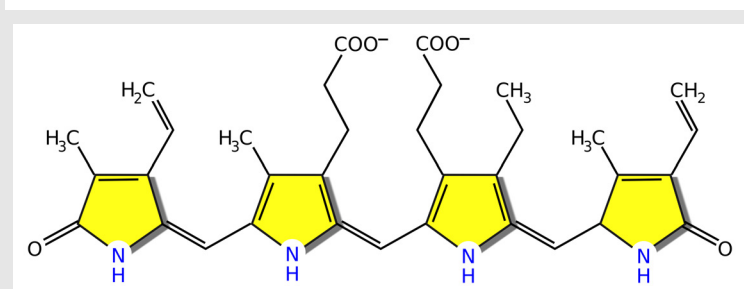
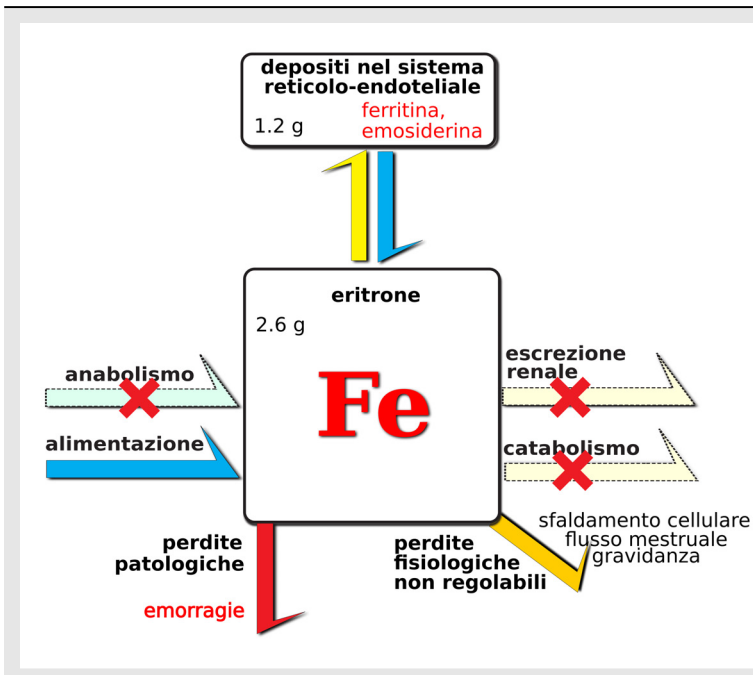


Figura 30.5. Struttura della bilirubina

30.3. Fisiopatologia del ricambio del ferro

30.3.1. BILANCIO DEL FERRO



Il ricambio del ferro è dominato dal fatto che non esistono mezzi per secernere il ferro accumulato in eccesso

Un uomo di 70 kg contiene circa 3.7 g di ferro

- la maggior parte del ferro si trova nell'emoglobina (70%)
- quasi tutto il resto (30%) è conservato sotto forma di ferritina
- il rimanente si trova nella mioglobina, nei citocromi, in altre emoproteine ed altri metallo-enzimi e metallo-proteine

Figura 30.6. Bilancio del ferro

30.3.2. ELIMINAZIONE DEL FERRO (PERDITA DI FERRO)



Il ferro è molto attivo chimicamente

- si lega in maniera non specifica a molte proteine, con effetti deleteri per la loro struttura
- agisce cataliticamente in svariate reazioni di ossidazione, come la perossidazione dei lipidi insaturi di membrana aumentando la produzione di radicali ossidanti

A causa di questo si trova sempre sequestrato in strutture che lo isolano dall'acqua e dagli altri componenti biologici suscettibili di ossido-riduzione



La quota libera è minima, ma è quella che consente lo scambio tra i depositi, i trasportatori e le cellule utilizzatrici

- in minima quantità tutte le cellule necessitano di ferro per la formazione dei citocromi e di altri metallo-enzimi



Non c'è quindi ferro disponibile per una escrezione regolata

● il ferro quindi può venire solo perduto



Il ferro viene perduto solo attraverso i seguenti processi fisiologici:

- sfaldamento cellulare
- flusso mestruale
- trasferimento al feto

e i seguenti processi patologici

- emorragie acute e croniche

30.3.3. RICICLO DEL FERRO

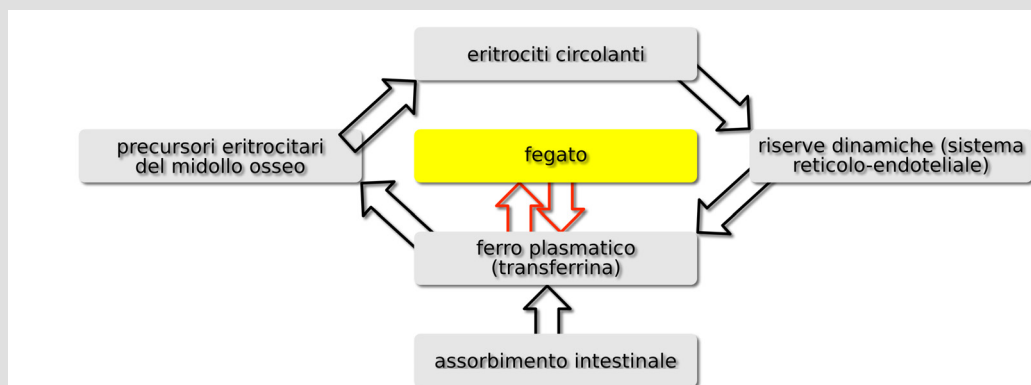
 Solo una piccola parte del ferro utilizzato ogni giorno viene dal ricambio: la maggior parte del ferro viene riciclato: la vita media del ferro si misura in anni

Il ricambio del ferro in condizioni fisiologiche nel maschio è di circa 1-2 mg al giorno quindi meno di un millesimo del ferro totale (3.7g circa)

Figura 30.7.
Circolazione
interna del ferro

Il ferro viene assorbito dall'intestino per una quota che, all'equilibrio, corrisponde alle perdite

La maggior parte del ferro circolante viene dal riciclo del ferro di derivazione emica proveniente dalla distruzione degli eritrociti



 Esistono due riserve in equilibrio tra loro una dinamica (operativa) nel midollo osseo ed una di deposito nel fegato

30.3.4. ASSORBIMENTO INTESTINALE DEL FERRO

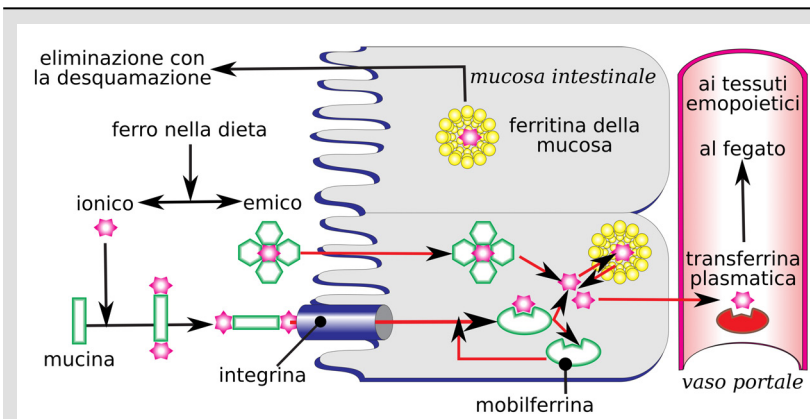


Figura 30.8. Assorbimento intestinale del ferro

Non essendoci una secrezione regolabile, il contenuto corporeo di ferro viene mantenuto costante controllandone strettamente l'assorbimento

Il ferro viene assorbito dall'enterocita sotto due forme: ionico ed emico

Entrambe contribuiscono al pool di ferro libero citoplasmatico che è in equilibrio con il ferro di deposito (ferritina dell'enterocita) e con il ferro plasmatico (transferrina)

In ultima istanza la quantità di ferro assorbita dipende dalla saturazione della transferrina ed ha un trasporto massimo complessivo tra lume intestinale e plasma determinato dal gate enterocitico (non più di 10 mg/die)

Ferro nella dieta

 Ci sono due categorie di forme di ferro nella dieta:

- ferro emico, che si trova per lo più nelle carni rosse, ed è la forma più facilmente assorbibile
- altre forme di ferro legate ad altro costituente organico. La cottura tende a rompere queste interazioni e ad aumentare la disponibilità di ferro

Alcuni cibi ricchi di ferro sono in realtà sorgenti di ferro molto povere perché la presenza di complessi stabili rende il ferro non disponibile per l'assorbimento

- es.: gli spinaci: contengono ferro, ma anche quantità considerevoli di ossalato che chela il ferro e lo rende non assorbibile
- i fitati presenti nei prodotti con farina integrale che non sono stati oggetto di fermentazione con lieviti (es.: durante la preparazione del pane) hanno un effetto simile

Regolazione dell'assorbimento del ferro



La regolazione dell'assorbimento di ferro si ha a livello della membrana basale delle cellule della mucosa intestinale



In caso di deplezione di ferro

- viene sintetizzata poca apoferritina nelle cellule della mucosa
- che viene quindi rapidamente saturata
- creando un forte gradiente di ferro con la transferrina plasmatica
- il ferro quindi si muove verso il plasma



In caso di depositi di ferro pieni

- viene sintetizzata più apoferritina nelle cellule della mucosa
- l'apoferritina è quindi meno saturata
- diminuendo il gradiente di ferro con la transferrina plasmatica
- il ferro viene intrappolato nelle cellule sotto forma di ferritina che può legare 4,500 atomi di ferro per molecola di proteina
- quando le cellule muoiono e si sfaldano, il ferro viene perso nel lume intestinale

30.3.5. TRASPORTO DEL FERRO NEL PLASMA



Il ferro presente nelle cellule della mucosa intestinale o nei depositi epatici è in equilibrio con quello ematico, consentendone il trasferimento verso altri tessuti

Il ferro viene depositato, per lo più nel fegato, sotto forma di ferritina e emosiderina



Il ferro nelle cellule della mucosa intestinale o depositato nel fegato può essere trasferito nel sangue per essere trasportato agli altri tessuti



il ferro viene trasportato dalla proteina sierica transferrina

30.3.6. LA SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA



La transferrina contiene due siti che legano il ferro (trivalente) saldamente

Normalmente:

- circa 1/9 delle molecole di transferrina hanno ferro legato in entrambi i siti
- circa 4/9 hanno ferro legato ad un solo sito
- e circa 4/9 non hanno ferro legato

Questo significa che:

- la transferrina è normalmente saturata solo per un terzo (la somma della lista sopra riportata indica che circa 6 siti su 18 sono occupati)
- c'è una significativa capacità residua di legare il ferro

Un afflusso di ferro improvviso può quindi essere affrontato con facilità

30.3.7. CAPACITÀ PLASMATICA DI LEGARE IL FERRO E DIAGNOSI

☞ La capacità del plasma (o del siero, da questo punto di vista non cambia) di legare ferro è un parametro di grande significato clinico-diagnostico

Essa dipende quasi interamente dalla transferrina

☞ Misure della capacità di legare il ferro plasmatica

- il SI (*serum iron*, ferro serico) è la concentrazione di ferro presente nel siero (circa 100 µg per 100 mL)
- la TIBC (*total iron binding capacity*, capacità totale di legare il ferro) è la massima quantità di ferro che può essere legata (300 µg per 100 mL)
- la UIBC (*unsaturated iron binding capacity*, capacità di legare il ferro disponibile, non saturata) è la differenza tra la TIBC ed il ferro serico (circa 200 µg per 100 mL)

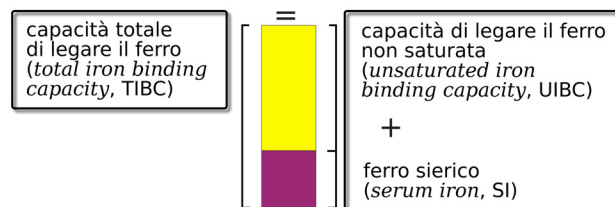


Figura 30.9. Ferro e capacità di legame per il ferro nel siero

30.3.8. TOTAL IRON BINDING CAPACITY E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

☞ La capacità di legare il ferro viene usata nella diagnosi differenziale:

- in condizioni associate con una aumentata richiesta di ferro (carenza di ferro o gravidanza avanzata) la *total iron binding capacity* è aumentata, ma la saturazione è diminuita
- nell'**emocromatosi**, la *total iron binding capacity* è bassa, ma è saturata
- altre condizioni cliniche sono associate con caratteristici quadri di *total iron binding capacity* e saturazione percentuale

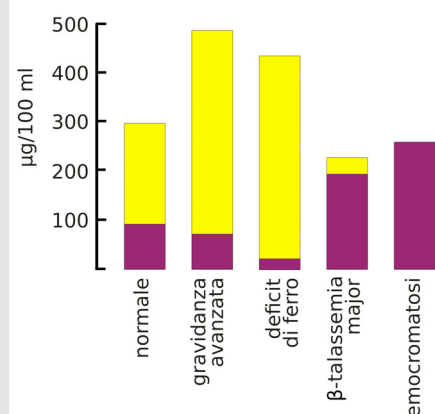


Figura 30.10. Ferro e capacità di legame per il ferro serici in fisiologia e patologia

30.3.9. DEPOSITI DI FERRO

Il ferro è depositato, per lo più nel fegato come ferritina o emosiderina

La ferritina è una proteina con una capacità di circa 4,500 ioni di ferro (trivalente) per molecola proteica. Questa è la forma principale di deposito di ferro



Se la capacità di deposito di ferro nella ferritina viene superata, si formano complessi di ferro con fosfati ed idrossidi. Questa si chiama emosiderina ed è fisiologicamente disponibile

30.3.10. ECCESSO DI FERRO: EMOSIDEROSI

Si è in presenza di **emosiderosi** sistemica ogni qual volta vi sia un manifesto eccesso di ferro entro l'organismo

- il ferro si deposita inizialmente nelle cellule reticolo-endoteliali di tutto l'organismo
- nella gran parte dei casi, l'accumulo intra-cellulare di emosiderina non danneggia la cellula in quanto il ferro è legato in una tasca idrofobica che lo isola, evitando in questo modo reazioni ossidoreducenti ferro-dirette nocive per la cellula stessa
- se scompare la causa che ha provocato l'eccesso di ferro nell'organismo, quello contenuto nell'emosiderina può essere mobilizzato

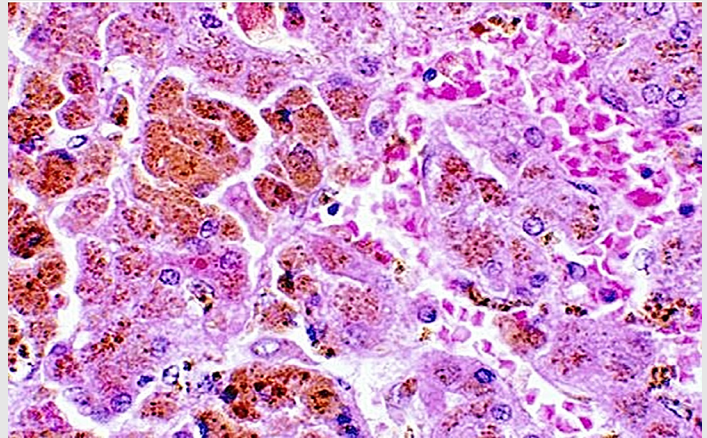


Figura 30.11. Emosiderosi del fegato. In rosso bruno i depositi di ferro. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

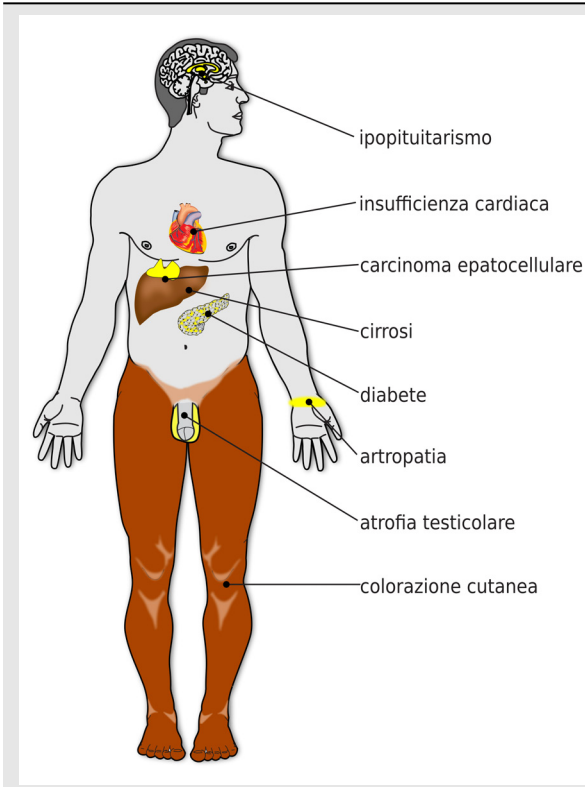
30.3.11. EMOCROMATOSI

Figura 30.12. Conseguenze dell'emocromatosi

Il manifestarsi di un più massivo deposito di ferro non solo nel reticolo endotelio ma anche nei parenchimi di molti organi, costituisce una condizione patologica chiamata **emocromatosi**

- l'emocromatosi costituisce il caso estremo cui può portare un eccesso sistemico di ferro
- l'emocromatosi è una malattia cronica progressiva, spesso mortale
- la quantità di ferro presente supera la capacità delle cellule di tenerlo "nascosto" in tasche di legame idrofobiche, consentendo un significativo aumento del ferro ionico libero
- il ferro ionico partecipa alla formazione di radicali liberi che danno conto dell'effetto tossico

L'emocromatosi è dovuta a:

- trasfusioni multiple
- cause primitive (genetiche)

es.: rappresenta un problema molto serio per persone affette da β -talassemia major (morbo di Cooley), una malattia genetica nella quale sono necessarie continue trasfusioni di sangue a causa del ridotto numero di eritrociti prodotti per la mancanza di un gene per la catena β dell'emoglobina

30.4. Malattie eritrocitarie

30.4.1. VALORI NORMALI DI RIFERIMENTO PER L'ERITRONE

Tabella 30.3: Parametri eritrocitari normali. MCV: mean corpuscular volume, volume cellulare eritrocitario medio; MHC: mean haemoglobin content, contenuto eritrocitario medio di emoglobina; MCHC: mean corpuscular haemoglobin concentration, concentrazione eritrocitaria media di emoglobina

Parametro			maschio	femmina
ematocrito		(% del volume del sangue occupato dagli eritrociti)	39-49	35-45
emoglobina	adulto	(g/100 mL di sangue)	13.5-17.5	11.5-15.5
		(% di oscillazione individ.)	2.7	2.7
	neonato		17	
	bambino 3-12 mesi		9.5-12.5	
	bambino 1 anno-pubertà		11.0-13.5	
eritrociti	numero	(numero/ μ L)	$4.3-5.7 \times 10^6$	$3.8-4.8 \times 10^6$
	MCV (volume corpuscolare medio)	(fL/cellula)	80-98	81-99
	MCH (emoglobina media per eritrocita)	(pg)	26-32	26-32
	MCHC (concentrazione media di emoglobina per eritrocita)	(%)	32-36	32-36
reticolociti	percentuale degli eritrociti	(%)	0.5-1.8	0.5-2.2

30.4.2. CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE LEGATE AL SISTEMA ERITROCITARIO



Le alterazioni del sistema eritrocitario si riassumono in:

- aumento del numero degli eritrociti: policitemie o eritrocitosi
- diminuzione della funzione eritrocitaria: anemie
- alterazioni della sintesi dell'eme: porfirie

30.4.3. POLICITEMIE

Classificazione delle policitemie

policitemie relative	da emo-concentrazione dovute a riduzione del volume plasmatico	
policitemie assolute	primarie	proliferazione anomala di cellule staminali mieloidi con livelli normali o bassi di eritropoietina (policitemia vera)
	secondarie con appropriati livelli di eritropoietina	malattia polmonare, permanenza ad altitudini elevate, cardiopatia con cianosi
	secondarie con inappropriata secrezione di eritropoietina	carcinoma renale, carcinoma epato-cellulare, emangioblastoma cerebellare, etc.
	pratiche "dopanti"	Uso inappropriato di eritropoietina (EPO), auto-emotrasfusioni

30.4.4. ANEMIE: DEFINIZIONE

Per anemia si intende una riduzione della quantità di emoglobina indipendentemente dal numero degli eritrociti, che può essere ridotto (anemie normocitiche e macrocitiche) ma pure aumentato (anemie microcitiche)

Il parametro principale per la valutazione di uno stato anemico, se il volume di sangue totale (volemia) è normale e la molecola dell'emoglobina è funzionante, è la concentrazione di emoglobina (mg/dL)

30.4.5. PORFIRIE

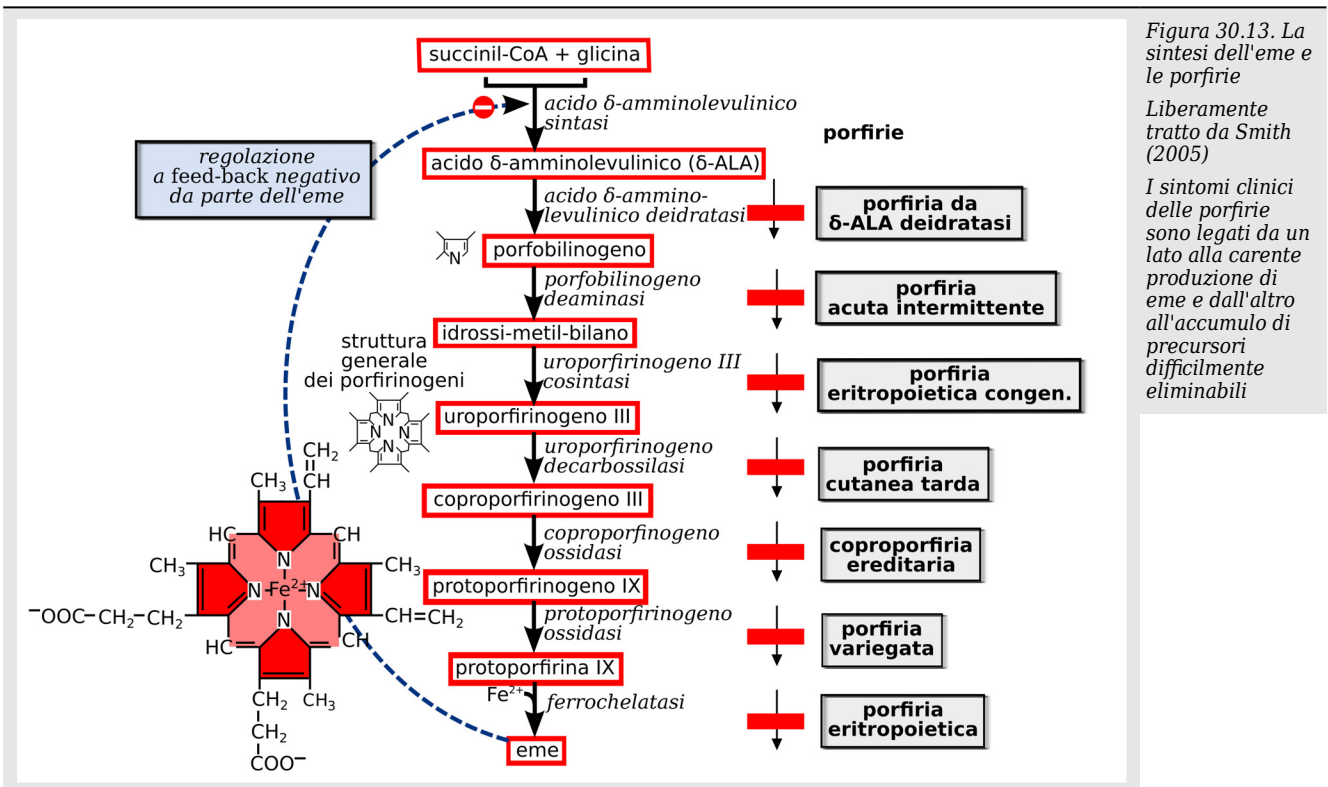


Figura 30.13. La sintesi dell'eme e le porfirie

Liberamente tratto da Smith (2005)

I sintomi clinici delle porfirie sono legati da un lato alla carente produzione di eme e dall'altro all'accumulo di precursori difficilmente eliminabili

30.4.6. MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE ANEMIE

Le principali manifestazioni cliniche delle anemie sono legate al grado e alla rapidità di insorgenza dello stato anemico:

l'anemia che si instaura in breve tempo determina una sintomatologia più drammatica di una anemia dello stesso grado ma che si stabilisce in tempi lunghi

Qualunque sia la causa che determina uno stato anemico, la sintomatologia risulta simile e riflette

- la ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno
- i meccanismi di compenso dell'ipossia tissutale

In corso di anemia sono frequenti:

- cute e mucose pallide
- polipnea
- tachicardia da sforzo
- astenia (facile affaticabilità)

In presenza di anemia severa e/o di condizioni favorevoli si può avere:

- *angina pectoris* (ischemia miocardica da sforzo)
- scompenso cardiaco
- *claudicatio intermittens* (ischemia della muscolatura delle gambe, da sforzo)
- insufficienza cerebrovascolare (attacco ischemico transitorio, cefalea, vertigini, acufeni)

30.4.7. CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

Considerando che la massa degli eritrociti circolanti è determinata dal bilancio tra produzione e perdite degli eritrociti, l'anemia può risultare da tre meccanismi patogenetici fondamentali:

- ridotta produzione di eritrociti
- difetti di maturazione degli eritrociti
- riduzione della vita media degli eritrociti (incluse le emorragie acute)



Le anemie vengono anche descritte in base alle dimensioni degli eritrociti:

- microcitiche
- normocitiche
- macrocitiche

in base al contenuto di emoglobina negli eritrociti:

- ipo-cromiche
- normocromiche
- ipercromiche

In base alla forma degli eritrociti (in caso di difetti qualitativi dello scheletro eritrocitario primitivi o dovuti alla presenza di ammassi emoglobine patologiche)

Tabella 30.4: Classificazione delle anemie

da ridotta produzione	anomalie staminali	anemia aplastica
	patologia midollare	radiazioni/tossine fibrosi metastasi
	ridotta stimolazione della eritrogenesi	endocrinopatie patologie renali denutrizione flogosi cronica
da maturazione difettosa	difetti della sintesi dell'emoglobina	carenza di ferro (anemia sideropenica) carenza di catene globiniche (talassemie) difetti dell'eme (anemia sideroblastica)
	carenze vitaminiche	deficit di vitamina B12 (anemia megaloblastica) deficit di folati
da aumentata distruzione	cause intra-globulari	deficit enzimatici (G6PDH, glucoso-6-fosfato deidrogenasi) difetti di membrana (sferocitosi ereditaria) globine anomale (anemia falciforme) emoglobinuria parossistica notturna
	cause extra-globulari	da anticorpi meccaniche (valvulopatie, protesi) fisiche, chimiche, infettive iper-splenismo
	emorragie acute	

30.4.8. ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE

 Le anemie da ridotta produzione degli eritrociti possono dipendere da:

- danno generalizzato al midollo osseo emopoietico
 - anomalie nella differenziazione in senso emopoietico
 - ridotta stimolazione dei precursori eritroidi da cause extra-midollari
-

Ipoplasia acquisita del midollo osseo da cause renali

 Una causa comune di depressione tossica del midollo osseo è l'iperazotemia in corso di insufficienza renale cronica spesso associata a diminuita produzione di eritropoietina

Anemia aplastica

 L'anemia aplastica è una sindrome grave con una sintomatologia dovuta a eritro-granulo-piastrinopenia combinata (pan-citopenia) che porta rispettivamente a:

- grave anemia normocitica, normocromica (carenza di eritrociti)
 - complicanze emorragiche (carenza di piastrine)
 - uno stato settico (carenza di granulociti)
-

 I meccanismi patogenetici dell'anemia aplastica sono:

- anomalie delle cellule staminali
 - danni del micro-ambiente midollare
 - immuno-soppressione delle cellule staminali
-

 **Eziologia dell'anemia aplastica**

- chemioterapici antiblastici
 - sostanze specificamente mielotossiche (benzene)
 - stati di ipersensibilità individuale a farmaci (cloramfenicolo, sali d'oro, etc.)
 - radiazioni ionizzanti
 - infiltrazioni metastatiche massive
 - fibrosi del midollo osseo (mielofibrosi)
-

Anemia in corso di flogosi cronica

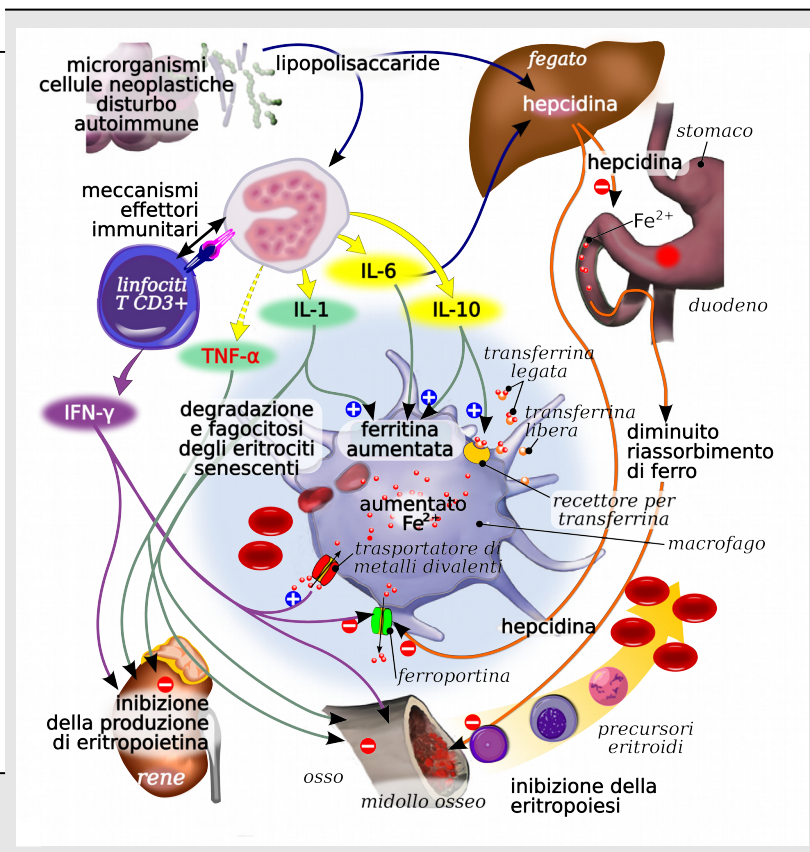
- le anemie secondarie a processi cronici sono di solito anemie normocromiche, normocitiche
- i processi cronici provocano anemia attraverso una attivazione flogistico-immunitaria

Gli stati patologici cronici in cui si può più frequentemente osservare anemia sono:

- infezioni e infestazioni croniche
- stati neoplastici avanzati
- altre cause di cachessia
- malattie autoimmuni

Le anemia secondarie a processi cronici di varia natura non risentono di terapie anti-anemiche fino al momento in cui non è stata eliminata la causa infettiva, metabolica, neoplastica

Figura 30.14. Anemia in corso di flogosi cronica. IL: interleuchina; IFN: interferone; TNF: tumour necrosis factor

**30.4.9. ANEMIE DA DIFETTI DI MATURAZIONE: ANEMIA SIDEROPENICA**

Per anemia da carenza di ferro o anemia sideropenica si intende una diminuzione dell'emoglobina nel sangue circolante causata da mancata sintesi di eme, e quindi di emoglobina, per una carenza di ferro

Essendo il ferro non solo parte dei gruppi emici utilizzati dall'emoglobina e dalle altre molecole che legano l'ossigeno (pigmenti respiratori), ma anche cofattore in molti processi enzimatici, la sideropenia si presenta come una **malattia multi-sistemica**

Gli effetti della carenza di ferro su cellule e tessuti non eritroidi è responsabile dell'insorgenza di una sintomatologia complessa che può precedere il quadro anemico

Possono essere compromessi:

- funzioni muscolari
- funzioni intestinali
- attività mentali
- accrescimento corporeo
- termogenesi

Processi infettivi intercorrenti possono complicare il quadro dell'anemia sideropenica e rendere inefficace una terapia a base di ferro

- ☞ Quando le riserve di ferro si esauriscono (transferrina satura < 16%) la quantità di ferro disponibile non sostiene più la sintesi delle quantità fisiologiche di emoglobina
- ☞ Il rallentamento della sintesi di emoglobina nel citoplasma dei precursori eritroidi consente una divisione mitotica sovranumeraria che produce eritrociti più piccoli del normale e a ridotto contenuto di emoglobina (**anemia microcitica ipo-cromica**)

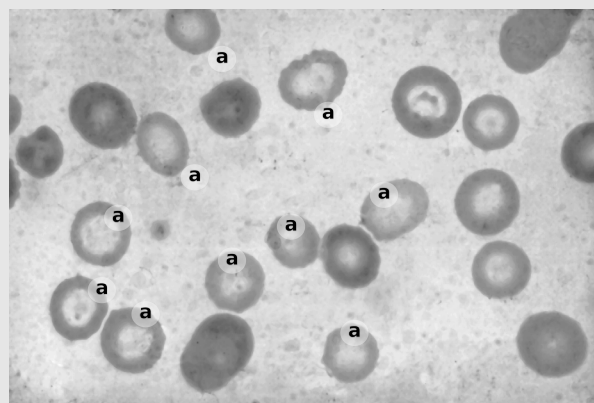


Figura 30.15. Anulociti in anemia ipo-cromica. Dalla Collezione Eugenio Bonetti, Istituto di patologia generale dell'Università di Bologna

30.4.10. ANEMIE DA DIFETTI DI MATURAZIONE: DA CARENZA DI VITAMINE

Anemie megaloblastiche

- ☞ In presenza di un rallentamento nella sintesi del DNA tende a mantenere la massa tissutale con un aumento del volume cellulare a cui non corrisponde un aumento del DNA (numero delle cellule): quindi poche cellule grandi

Le anemie che hanno in comune una ridotta sintesi di DNA sono note come anemie megaloblastiche

Le anemie megaloblastiche sono il risultato, nella gran parte dei casi, di una deficienza di vitamina B₁₂ o di folati

- la deficienza di uno o entrambi i fattori ritarda la sintesi di DNA in tutte le cellule, compresi i precursori eritroidi
- le divisioni cellulari dei precursori eritroidi sono rallentate mentre la maturazione del citoplasma, cioè l'accumulo di emoglobina procede normalmente grazie alla immodificata sintesi di RNA
- I precursori eritroidi vanno incontro a una divisione mitotica "in meno", rimangono più grandi e vengono chiamati megaloblasti

I megaloblasti risultano particolarmente fragili e possono andare incontro a morte intra-midollare

I megaloblasti che vanno incontro a una maturazione completa danno origine a eritrociti di dimensioni maggiori della norma, noti come macrociti (MCV, volume eritrocitario medio >100 fL)

L'anemia da difetti della maturazione del globulo rosso in corso di deficienza di vitamina B₁₂ o folati è resa più grave dalla riduzione della vita media dei macrociti, che per le loro dimensioni sono precocemente rimossi dal circolo

Deficit di vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ o **cianocobalamina**, è costituita da tre componenti molecolari

- da una struttura, simile alle porfirine, contenente quattro anelli pirrolici tenuti insieme da un atomo di cobalto
- da un nucleotide
- da un gruppo cianato CN

La vitamina B₁₂ è assunta esclusivamente con la dieta (carne, fegato), latte, uova

Il fabbisogno giornaliero di vitamina B₁₂ è modesto, ed il contenuto di vitamina B₁₂ delle riserve consente una eritropoiesi normale per un periodo molto lungo (4 anni)

L'assorbimento della vitamina B₁₂ ha luogo nell'ileo e richiede la presenza del **fattore intrinseco**, una glicoproteina secreta dalle cellule parietali del corpo e del fondo dello stomaco

Nel sangue la vitamina B₁₂ è trasportata da due proteine: **transcobalamina** I e II

La vitamina B₁₂ interviene in una serie di tappe metaboliche interessanti l'unità mono-carboniosa (-CH₃)

Gli effetti della carenza di B₁₂ sono sovrapponibili a quelli da carenza di folato, fatta eccezione per la neuropatia che è presente solo nel deficit di B₁₂

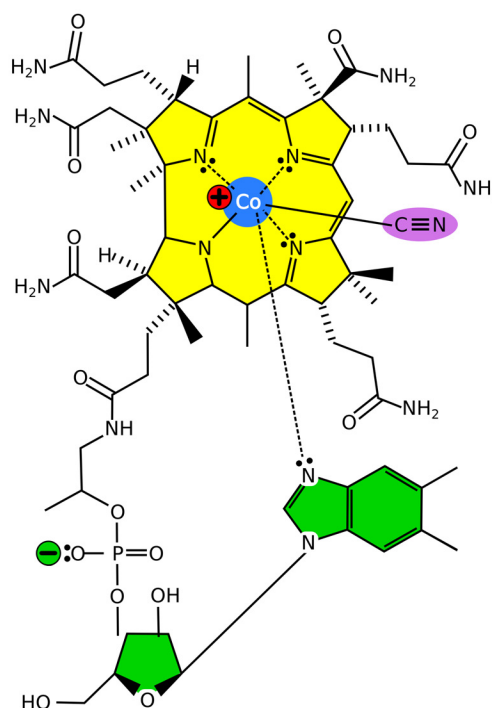


Figura 30.16. Vitamina B₁₂ o cianocobalamina

Anemia perniciosa



L'**anemia perniciosa** è una anemia megaloblastica autoimmune in cui l'atrofia della mucosa gastrica porta alla carenza del fattore intrinseco, essenziale per l'assorbimento della vitamina B₁₂

L'assorbimento della vitamina B₁₂ viene inibito dalla presenza di anticorpi diretti contro il complesso vitamina B₁₂-fattore intrinseco

La malattia si stabilisce con decorso lento e il paziente giunge all'attenzione del medico con un quadro clinico caratterizzato dai sintomi dell'anemia cronica e dall'interessamento a carico dei nervi periferici

Tra i sintomi più frequenti sono presenti: astenia, colorito pallido della cute, disturbi gastroenterici vari, segni di interessamento del midollo spinale, disturbi della memoria



Sono note altre condizioni patologiche che si associano al difetto dell'assorbimento della vitamina B₁₂ (**anemie perniciosiformi**). In base ai meccanismi con cui si stabiliscono vengono suddivise in:

- da mancata produzione di fattore intrinseco (gastrectomia totale e parziale, ingestione di materiali corrosivi)
- da distruzione della vitamina B₁₂ da parte della flora batterica intestinale (diverticolosi del tenue, parassitosi intestinale)
- da danni dell'ileo (ileite terminale, resezione dell'ileo)

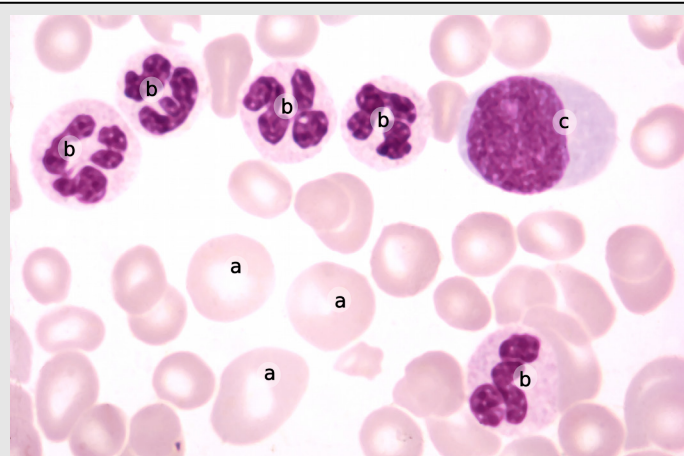


Figura 30.17. Anemia perniciosa in gravidanza: striscio di sangue periferico (100×). Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna. Megalociti (a); neutrofili iper-segmentati (b), megaloblasto policromatofilo (c)

Deficit di folati



Con il termine di **acido folico** si intende l'acido pteroilglutammico

L'uomo non è in grado di sintetizzare i folati per cui dipende totalmente dall'apporto alimentare

L'acido folico è presente nella frutta e nei vegetali freschi

I folati sono altamente termolabili e vengono distrutti dalla cottura

In caso di carenza completa, le riserve in acido folico assicurano una normale eritropoiesi per alcuni mesi

L'assorbimento di acido folico ha luogo nel duodeno e nel primo tratto del digiuno

L'acido folico è indispensabile per la sintesi di DNA, in quanto, sotto forma di acido tetraidrofolico, trasporta unità monocarboniose necessarie per la sintesi degli acidi nucleici



Deficit di folati si possono realizzare per:

- carenze nutrizionali (malnutrizione, alcolismo)
- malassorbimento (morbo celiaco, linfomi intestinali)
- aumentato fabbisogno e alterazioni del suo utilizzo
- farmaci

30.4.11. ANEMIE DA RIDUZIONE DELLA VITA MEDIA DEL GLOBULO ROSSO PER AUMENTATA DISTRUZIONE (ANEMIE EMOLITICHE)



Si definiscono anemie emolitiche un gruppo di condizioni patologiche caratterizzate da una riduzione della vita media degli eritrociti in circolo a causa di una loro precoce distruzione

La distruzione avviene

- in circolo (**emolisi intra-vascolare**)
- nel parenchima splenico o epatico (**emolisi extra-vascolare**)

Quando l'accelerazione dell'emolisi è di entità tale da superare la capacità di compenso del midollo osseo, si sviluppa uno stato anemico

La accelerata eritropoiesi porta a un incremento delle percentuali dei reticulociti (ultime forme immature) spesso superiore al 5 %

Le anemie emolitiche sono divise in due grandi gruppi:

- da cause intra-globulari
- da cause extra-globulari

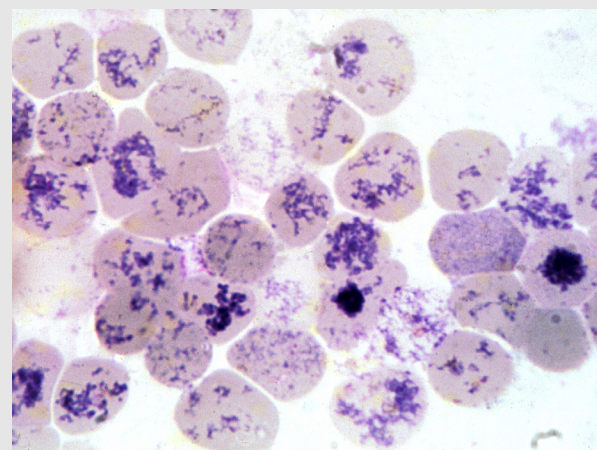


Figura 30.18. Reticulociti: striscio di sangue periferico (100×). Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna

30.4.12. ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSE INTRA-GLOBULARI

Deficit enzimatici



Glucoso-6 fosfato-deidrogenasi

L'alterazione enzimatica più frequentemente responsabile di una sindrome emolitica è la carenza dell'enzima glucoso-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)

Il gene che codifica per la G6PD si trova sul cromosoma X, ed il difetto enzimatico è espresso nella sua totalità nei maschi e nelle femmine omozigoti

L'emolisi da deficit di G6PD è dovuta alla ossidazione della emoglobina a metaemoglobina con formazione di corpi inclusi costituiti da emoglobina denaturata (**corpi di Heinz**) che provocano danni alla membrana eritrocitaria

Le crisi emolitiche acute sono frequentemente scatenate dalla assunzione di agenti ossidanti (antimalarici, sulfamidici, cloramfenicolo, fenacetina, polline delle fave, aspirina, etc). In questa occasione la gran parte dei radicali liberi prodotti non vengono eliminati per la mancanza dell'enzima G6PD e danneggiano le strutture del globulo rosso fino a provocarne l'emolisi intra-vascolare



Piruvato chinasi

Un difetto enzimatico meno comune è rappresentato dall'alterazione di una delle tappe della via glicolitica, quella dovuta all'attività della piruvato chinasi

Il deficit di questo enzima determina una riduzione della produzione di ATP necessaria a mantenere una adeguata pompa sodio-potassio

Il gene è recessivo e la malattia si manifesta solo in omozigosi

Difetti di membrana



L'anomalia ereditaria più frequente della membrana degli eritrociti è la **sferocitosi ereditaria** o malattia di Minkowski-Chauffard

- la sferocitosi è dovuta a carenza di spectrina, che ha il compito di mantenere la membrana ancorata alle strutture citoscheletriche
- nella sferocitosi gli eritrociti da dischi biconcavi, molto flessibili, assumono una forma sferica, rigida
- gli eritrociti sferici trasportano normalmente l'ossigeno e lo cedono ai tessuti, ma vengono intrappolati molto precocemente nel microcircolo splenico

In questa malattia, l'asportazione della milza consente agli eritrociti di sopravvivere per un tempo quasi normale

30.4.13. MUTAZIONI DEI GENI DELL'EMOGLOBINA

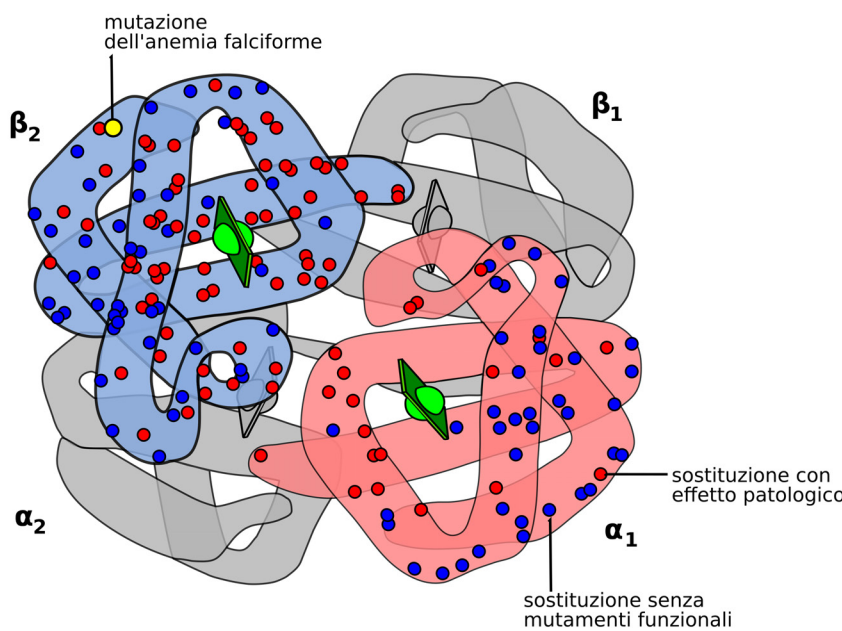


Figura 30.19. Mutazioni nella molecola dell'emoglobina umana
Adattato da: www.med.unibs.it
In rosso le mutazioni con effetti patogeni, in blu mutazioni "neutre", in verde i gruppi emici

Esistono centinaia di diverse emoglobine mutanti in tutta la popolazione umana:

- alcune forme mutanti sono dannose e danno origine a patologie
- alcune forme mutanti sono "neutre" e non arrecano ai portatori né vantaggi né svantaggi

La maggior parte delle mutazioni patologiche sono situate nella tasca idrofobica e nella regione di contatto tra le catene α e β

30.4.14. ANEMIA FALCIFORME O DREPANOCITICA

☞ Pazienti con l'emoglobina patologica HbS (legata ad una mutazione puntiforme con sostituzione di un singolo amminoacido) dovuta ad un allele autosomico recessivo, quando in stato di omozigosi, possono esordire clinicamente con dolori addominali, dolori articolari, sintomi cerebrali, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, dovuti a danni ischemici e trombotici

La causa dell'anemia drepanocitica è la presenza di emoglobina S che ha la caratteristica, quando de-ossigenata, di gelificare con facilità

Nei portatori di un solo allele malato per la emoglobina S la contemporanea presenza di emoglobina A ostacola la gelificazione dell'emoglobina S e non si ha malattia: questo conferisce lo *status* di **portatore sano**

Quando i soggetti malati si trovano in ambienti poveri di ossigeno:

- l'emoglobina S cambia di stato all'interno dei globuli rossi e gelifica
- i globuli rossi, perdono la tipica forma biconcava per assumere quella a falce
- i globuli rossi falcizzati perdono la loro flessibilità e divengono rigidi



Figura 30.20. Eritrocita a forma di falce: drepanocita. Disegno da immagine da microscopia elettronica a scansione

30.4.15. DESTINO DEGLI ERITROCITI FALCIZZATI

☞ Il destino di questi globuli rossi falcizzati è duplice:

- provocare microtrombi nel microcircolo: **ischemia**
- essere rimossi precocemente: **anemia**

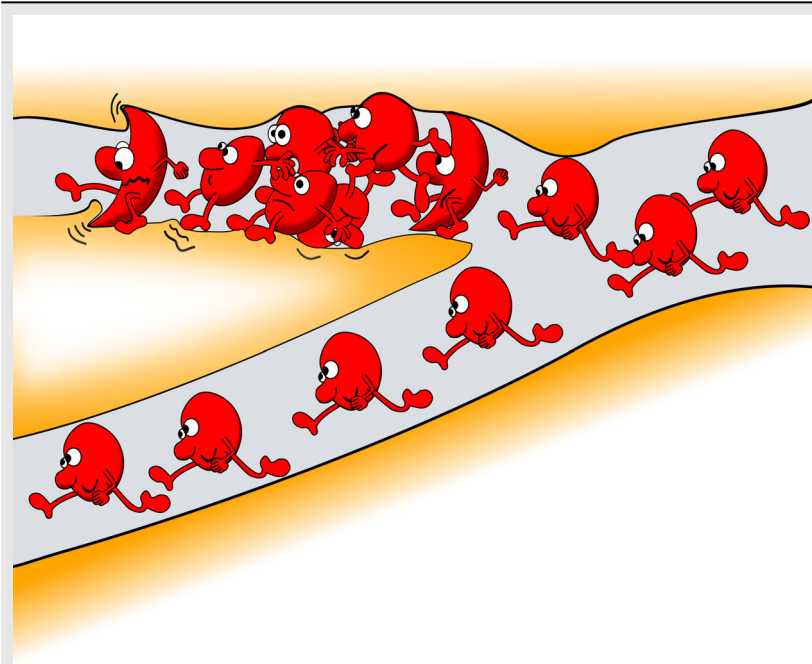
30.4.16. MICROINFARTI DA ANEMIA FALCIFORME

Figura 30.21. Ostruzione del microcircolo da parte dei drepanociti (eritrociti falcizzati). Ridisegnato da: unict.it/deo

- Il sangue ricco di globuli rossi falcizzati diventa più vischioso e rallenta la sua corsa soprattutto nei distretti periferici dell'organismo, dove il piccolo diametro dei vasi rende difficile il passaggio degli eritrociti falcizzati, rigidi
- Ciò provoca un'ulteriore estrazione di ossigeno, con conseguente ulteriore gelificazione dell'emoglobina S e falcizzazione massiva
- I globuli rossi falcizzati aderiscono facilmente alla parete dei vasi, favorendo la formazione di microtrombi nell'organo colpito, con conseguente ischemia e relativi microinfarti, spesso assai dolorosi
- Gli organi più colpiti sono quelli dove il flusso di sangue è più lento e quindi dove più facilmente si può avere mancanza di ossigeno: ossa, fegato, rene, milza, polmone; o in quelli dove c'è una maggiore estrazione di ossigeno: muscoli, cervello

30.4.17. ANEMIA DA DREPANOCITOSI

I globuli rossi falcizzati vengono precocemente distrutti soprattutto dalla milza, con conseguente anemia

Sottoposta ad un lavoro eccessivo, la milza in un primo tempo si ingrossa: splenomegalia

Successivamente, a causa delle frequenti ostruzioni del flusso di sangue con conseguenti microinfarti, si trasforma (di solito dopo il 10° anno di età) in tessuto cicatriziale: sclerosi ed atrofia splenica

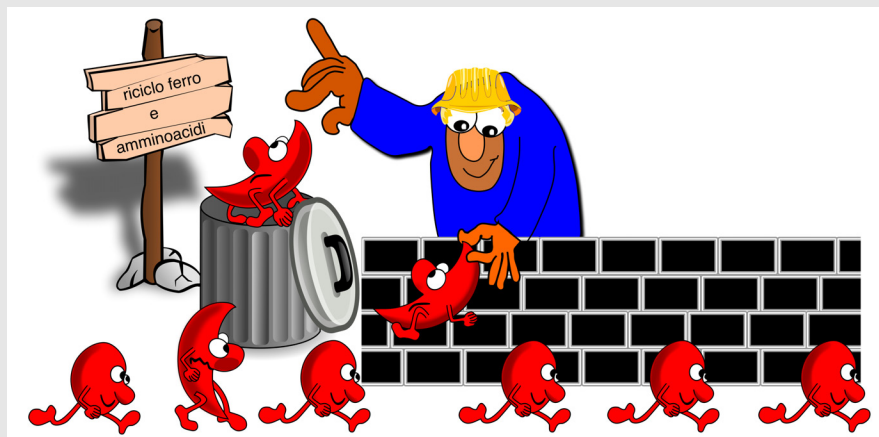
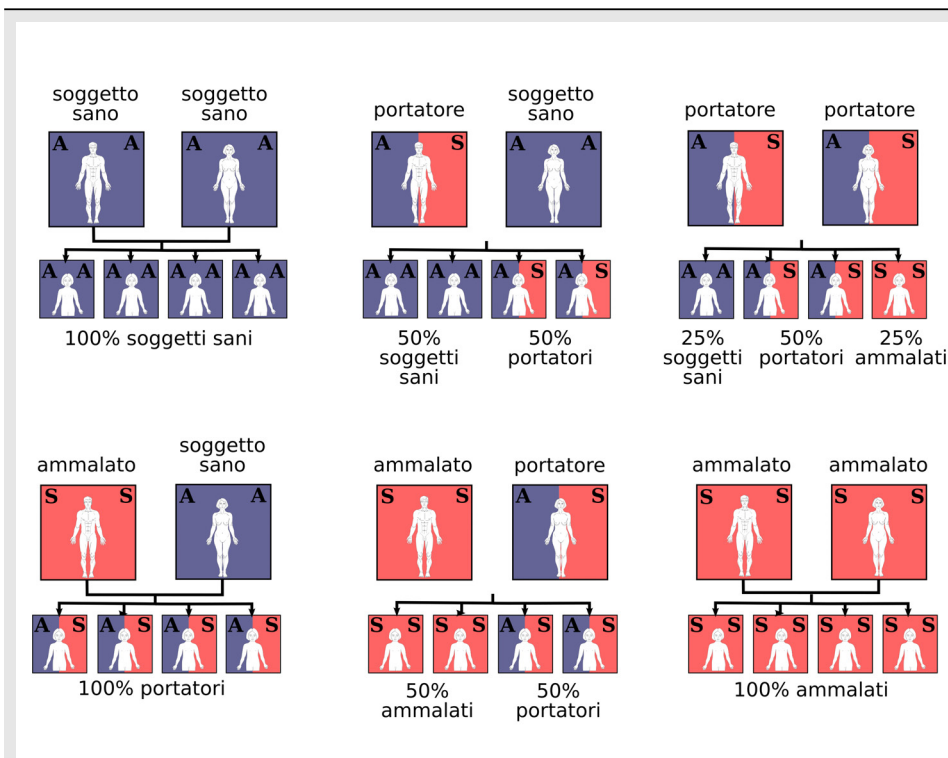


Figura 30.22. Rimozione di eritrociti falcizzati da parte della milza.

Adattato e ridisegnato da: unict.it/deo

30.4.18. TRASMISSIONE EREDITARIA DELLA ANEMIA FALCIFORME

- Nel caso in cui un portatore sano abbia un partner normale ci sono il 50% delle probabilità che il figlio sia sano ed il 50% che sia portatore sano, mai malato
- Nel caso in cui entrambi i genitori siano portatori sani c'è la possibilità che un figlio su quattro nasca ammalato:
 - il bambino eredita un gene A da entrambi i genitori: combinazione AA (emoglobina A), e quindi sarà normale e sano (25%)
 - il bambino eredita il gene A da un genitore ed il gene S dall'altro: combinazione AS: sarà portatore sano (50%)
 - il bambino eredita il gene S da entrambi i genitori: combinazione SS (emoglobina S): sarà ammalato (25%)
- Nel caso in cui un soggetto drepanocitico abbia un partner sano i loro figli saranno al 100% portatori
- Nel caso in cui un soggetto drepanocitico abbia un partner portatore sano ci sono il 50% delle probabilità che il figlio sia malato ed il 50% che sia portatore sano

Figura 30.23. Trasmissione ereditaria della drepanocitosi. Adattato da: unict.it/deo

30.4.19. TALASSEMIE

I difetti genici riguardanti l'emoglobina, in cui una o più catene globiniche con sequenza normale non sono prodotte o lo sono in quantità insufficiente, danno origine a condizioni patologiche dette **talassemie**

● **β -talassemia**

- gli eterozigoti, avendo un gene per le catene β producono emoglobina A (isoforma dell'adulto) in quantità quasi normali; tuttavia anche nell'adulto sono presenti tracce di emoglobina F (isoforma fetale)
- nell'omozigote non si ha produzione di catene β che vengono sostituite dalle catene γ , per cui l'emoglobina presente è quella fetale. I β -talassemici omozigoti non raggiungono di norma la maturità sessuale

● **α -talassemia**

- eterozigoti: nel cromosoma umano sono presenti due copie di geni per la catena α , per cui un individuo può avere 4,3,2,1 o 0 copie del gene α . Solo quando almeno tre geni non siano funzionali si ha l' α -talassemia. I bassi livelli di emoglobina A sono in parte compensati dalla formazione di emoglobine anomale quali l'emoglobina H (β_4) e l'emoglobina di Bart (γ_4), che però non rilasciano sufficiente ossigeno ai tessuti
- nell'omozigote quando tutte e 4 le copie di geni α non sono funzionanti il feto produce solo l'emoglobina di Bart (γ_4), che però diminuisce verso la fine della gravidanza: la carenza di emoglobina porta alla morte in utero

Quadri clinici delle β -talassemie **β -Talassemia *major*
(morbo di Cooley)**

I principali problemi clinici nella talassemia derivano dall'emolisi degli eritrociti con emoglobina anormale

Questi eritrociti hanno una vita media ridotta e vengono precocemente rimossi dal sistema reticolo-endoteliale nella milza e nel midollo osseo

Qui i componenti cellulari vengono degradati per il riutilizzo o l'escrezione

- il ferro viene immagazzinato nei tessuti come ferritina e emosiderina: se in eccesso rispetto alla capacità di immagazzinaggio sicuro all'interno delle proteine apposite rimane libero e provoca l'emocromatosi, malattia potenzialmente fatale
- le protoporfirine vengono degradate a pigmenti biliari: il loro eccesso provoca ittero

 **β -Talassemia *minor*
(anemia mediterranea)**

Lieve anemia microcitica, generalmente asintomatica, che non richiede alcuna cura (non esistono terapie efficaci!)

Fisiopatologia dell'emolisi talassemica

I principali problemi clinici nella talassemia derivano dall'emolisi degli eritrociti con emoglobina anormale

Questi eritrociti hanno una vita media ridotta e vengono precocemente rimossi dal sistema reticolo-endoteliale nella milza e nel midollo osseo

Qui i componenti cellulari vengono degradati per il riutilizzo o l'escrezione

- il ferro viene immagazzinato nei tessuti come ferritina e emosiderina: se in eccesso rispetto alla capacità di immagazzinaggio sicuro all'interno delle proteine apposite, rimane libero e provoca l'emocromatosi, malattia potenzialmente fatale
- le protoporfirine vengono degradate a pigmenti biliari: il loro eccesso provoca ittero

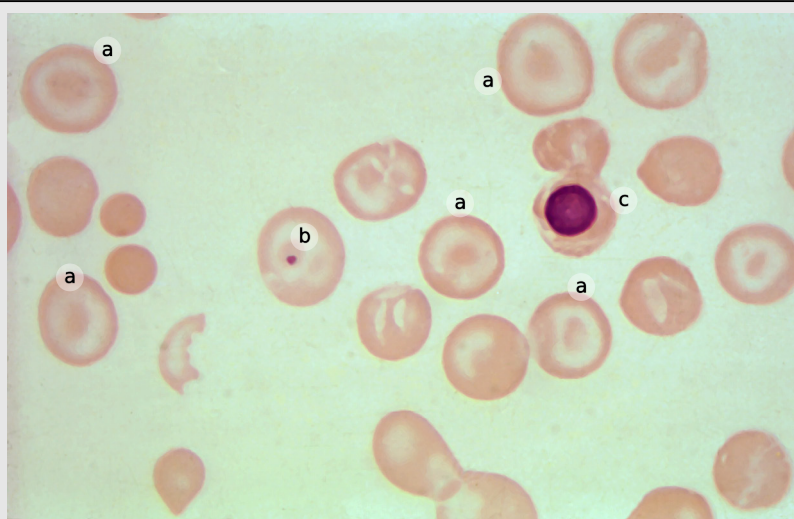


Figura 30.24. Morbo di Cooley (talassemia *major*): striscio di sangue. Dalla collezione Eugenio Bonetti, Istituto di Patologia generale dell'Università di Bologna (a) eritrociti a bersaglio; (b) inclusione (corpo di Jolly); (c) eritroblasto policromatofilo

30.4.20. EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN)

☞ L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) si accompagna a una tendenza all'emolisi intra-vascolare a opera delle proteine del complemento.

La EPN è innescata da una riduzione del pH ematico, una lieve acidosi si instaura in modo fisiologico durante il sonno e causa l'attivazione del complemento da cui deriva la emoglobinuria notturna

Durante la fase emoglobinurica, le urine sono di colore bruno

30.4.21. ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSE EXTRA-GLOBULARI**Anemie emolitiche autoimmuni indotte da farmaci**

☞ Un farmaco, come la penicillina, può comportarsi come aptene, e acquisire potere immunogeno una volta legato a una proteina della membrana eritrocitaria

Ciò comporta lo sviluppo della risposta immune, la comparsa di anticorpi e la loro fissazione sulla membrana degli eritrociti, l'attivazione del complemento e la lisi del globulo rosso

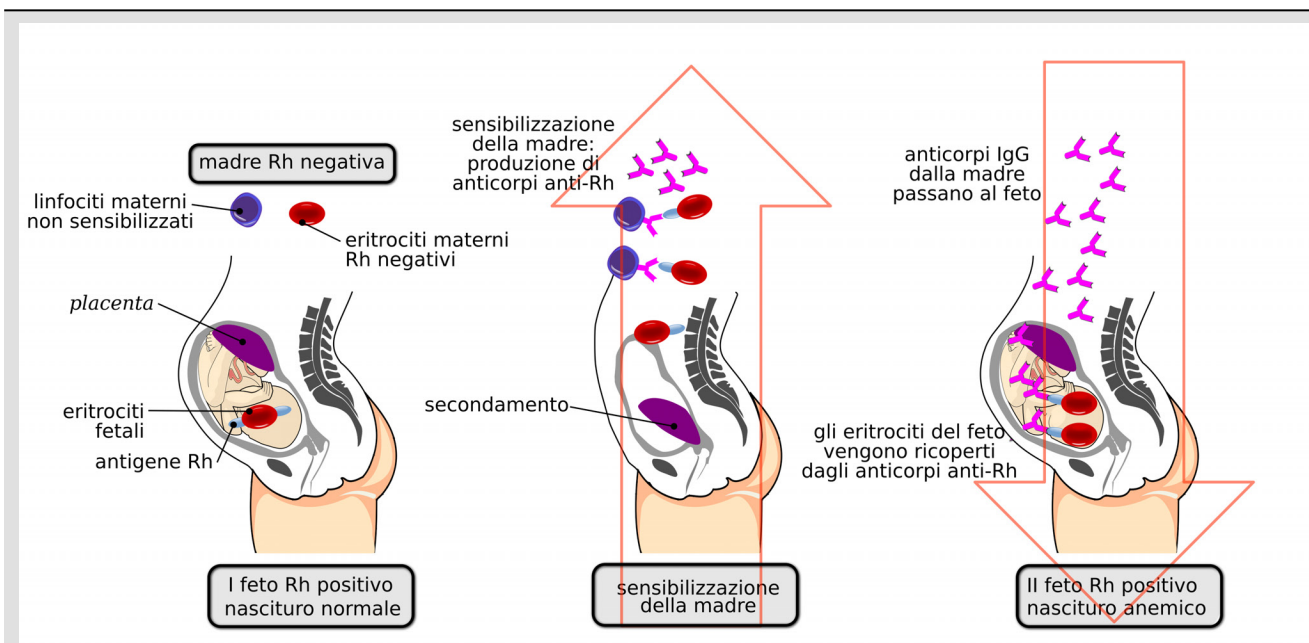
30.4.22. MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

Figura 30.25. La malattia emolitica del neonato

L'antigene Rh (in realtà un gruppo di antigeni) sulla superficie dei globuli rossi. Nella popolazione caucasica:

- il 90 % è Rh-positivo: non ha anticorpi anti-Rh e non ne farà se confrontato con eritrociti Rh-positivi
- il 10% è Rh-negativo: non ha anticorpi anti-Rh naturali, ma può venire sensibilizzato

- **Prima gravidanza** madre Rh-negativo feto Rh-positivo il numero di eritrociti del feto che raggiunge la circolazione materna è (in condizioni normali) troppo piccolo per suscitare una risposta primaria in una madre non sensibilizzata. Durante il secondamento un numero significativo di eritrociti del feto Rh-positivi può entrare nel circolo materno sensibilizzando la madre (risposta primaria essenzialmente a IgM che non passano la placenta)
- **Seconda gravidanza** in madre Rh-negativa sensibilizzata, feto Rh-positivo: i pochi eritrociti del feto che passano anche in condizioni normali nella circolazione materna stimolano una risposta secondaria con produzione abbondante di anticorpi IgG che attraversano la placenta
- **Conseguenze per il feto**: gli eritrociti fetali ricoperti di anticorpi materni vengono rapidamente rimossi dal sistema emocateretico del feto, con conseguente vita media eritrocitaria ridotta, **anemia** (sino alla morte fetale), ipertrofia compensatoria del sistema emopoietico con deformazioni ossee caratteristiche, l'aumento di produzione di bilirubina non produce ittero in quanto viene eliminata efficacemente tramite la madre
- **Conseguenze per il neonato**: grande quantità di bilirubina non coniugata liposolubile in circolo (la madre non la elimina più dopo la rescissione del cordone ombelicale, mentre il sistema epatico di coniugazione ed eliminazione epatica del feto (ancora immaturo ed incapace di far fronte al carico). Qualora la bilirubina superi i 20 mg/100 mL, e si deposita anche nei nuclei della base del cervello (barriera emato-encefalica ancora incompleta) con conseguenti danni neurologici permanenti lungo l'*extrapyramidium*: **spasticità**

Anemie emolitiche autoimmuni



L'anemia emolitica autoimmune è un' evenienza rara, e la sua causa è spesso ignota. L'attività emolitica degli auto-anticorpi può essere:

- complemento-mediata con emolisi intra-vascolare, è il caso degli auto-anticorpi IgM
- mediata dai macrofagi tissutali con emolisi extra-vascolare, è il caso degli anticorpi IgG

Le anemie emolitiche autoimmuni possono insorgere:

- senza causa apparente (idiopatica)
- nelle neoplasie maligne (morbo di Hodgkin, linfomi non Hodgkin, carcinomi)
- malattie autoimmuni generalizzate (lupus eritematoso sistemico)

Anemie da cause traumatiche



Sono caratterizzate da emolisi intra-vascolare associata ad anomalie morfologiche degli eritrociti, cellule frammentate definite schistociti.

Danni agli eritrociti sono causati da:

- splenomegalie
- protesi valvolari cardiache
- vasculiti
- ipertensione maligna
- coagulopatia intra-vascolare disseminata
- ustioni gravi

30.4.23. ANEMIE EMORRAGICHE: EMORRAGIE ACUTE



La perdita acuta di quantità clinicamente significative sangue può aver luogo per:

- traumi
- lesioni vascolari
- lesioni di organi parenchimatosi (milza, fegato)
- rottura di varici esofagee
- ulcere gastriche o intestinali
- tumori del tratto digerente, malattie emorragiche primitive o secondarie



Piccole perdite ematiche ripetute nel tempo, costituiscono una causa di anemia solo nel caso in cui vengano superati i meccanismi di compenso affidati alla conservazione dell'integrità dell'**eritrone** o siano causa di carenza marziale (di ferro)

Manifestazioni fisiopatologiche dell'emorragia acuta



La conseguenza immediata clinicamente significativa e potenzialmente fatale è l'**ipovolemia**

Il compenso vascolare e renale tende ad un rapido (poche ore) ripristino della volemia

Il quadro clinico delle emorragie acute è quello tipico dello **shock**:

- | | |
|----------------------|--|
| ● pallore | ● ipotensione |
| ● dispnea | ● polso piccolo |
| ● sudorazione fredda | ● astenia |
| ● tachicardia | ● abolizione della diuresi (oligo- anuria) |

I reperti ematologici sono nella fase di *shock* emorragico acuto poco significativi

Soltanto, dopo qualche giorno dall'emorragia, ristabilita una normale volemia, può essere apprezzata l'entità dell'anemia

- l'anemia è di tipo normocromico, normocitico
- il midollo osseo mostra una importante iperplasia eritroblastica

La normalizzazione dei livelli degli eritrociti circolanti ha luogo, in genere, entro qualche settimana, in presenza di normali disponibilità di ferro

L'esistenza di una ridotta capacità eritropoietica midollare può compromettere il recupero post-emorragico

30.5. I gruppi sanguigni

30.5.1. GRUPPI SANGUIGNI ERITROCITARI

 Gli antigeni eritrocitari che sono il prodotto di alleli di un singolo *locus* genico o di un gruppo di *loci* strettamente correlati costituiscono il sistema antigenico di un **gruppo sanguigno**

La maggior parte dei geni dei gruppi sanguigni, salvo poche eccezioni, si trovano sugli autosomi e vengono trasmessi con eredità mendeliana, una condizione che li rende *marker* genetici di facile interpretazione

Molti alleli dei gruppi sanguigni sono co-dominanti e in eterozigosi esprimono i prodotti di entrambi i geni

 La capacità degli antigeni eritrocitari di evocare una risposta immunitaria è assai varia:

- gli antigeni più potenti sono quelli che appartengono al sistema ABO seguiti dall'antigene D del sistema Rh
- gli antigeni eritrocitari di natura polisaccaridica inducono la comparsa di anticorpi della classe IgM, che non attraversano la placenta
- gli antigeni eritrocitari di natura proteica sono in grado di indurre la produzione di anticorpi della classe IgG, che possono attraversare la placenta

 L'appartenenza a un determinato gruppo sanguigno viene determinata in base all'antigene eritrocitario espresso sugli eritrociti e dagli eventuali anticorpi anti-gruppo presenti

È possibile che nel siero siano presenti tipi diversi di anticorpi indotti da precedenti immunizzazioni dovute all'esposizione a sangue incompatibile (antigeni eritrocitari estranei). Questi anticorpi appartengono alla classe delle IgG e possono attraversare la placenta

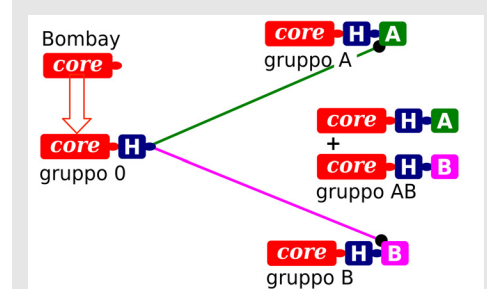
30.5.2. IL SISTEMA ABO

 Il gruppo sanguigno ABO (il più importante clinicamente) è caratterizzato dal complesso antigenico ABH

L'espressione fenotipica è sotto la dipendenza di tre geni:

- il gene H (transferasi H), presente in alta percentuale nell'uomo che, mediante il legame di un fucoso a un polisaccaride *core*, forma la molecola dell'antigene H
- gli individui che hanno sul secondo gene l'allele A (transferasi A) aggiungono alla sostanza H, la N-acetilgalattosammina, dando origine all'antigene A
- gli individui che hanno sul secondo gene l'allele B (transferasi B) aggiungono alla sostanza H, il galattoso dando origine all'antigene B
- gli individui che non hanno né l'allele A né l'allele B non possono modificare la sostanza H e appartengono al gruppo O
- gli individui che non possiedono il gene H, non esprimono né l'antigene A né l'antigene B, sia in presenza di un allele A, B, o ambedue (fenotipo Bombay). Il siero di questi individui contiene anticorpi anti-A, anti-B e anti-H
- soggetti che non esprimono l'antigene A possiedono nel plasma anticorpi anti-A, soggetti che non esprimono l'antigene B possiedono anticorpi anti-B. Questi anticorpi sono IgM e sono rivolti verso strutture presenti comunemente in natura e non sono prodotti a seguito di un precedente contatto con antigeni eritrocitari

Figura 30.26. La struttura del sistema ABH



Il carattere Se (secretore)

 Gli antigeni ABH possono essere presenti anche nelle secrezioni (saliva, muco, succo gastrico, sudore, lacrime). La presenza di antigeni Rh nelle secrezioni è dovuta all'attività di un gene cosiddetto secretore, *Se* (genotipo *Se/Se* o *Se/se*), presente nell'80% della popolazione

30.5.3. IL SISTEMA RHESUS (Rh)



Il sistema Rh è un sistema di antigeni eritrocitari proteici complesso, rappresentato da 50 antigeni e da diverse varianti fenotipiche

Tra questi antigeni il più potente, da un punto di vista immunogenico, è l'**antigene D**

L'85 % degli individui di etnia caucasica è portatore dell'antigene D e viene definito Rh-positivo (Rh+)

I soggetti i cui eritrociti non presentano l'antigene D vengono indicati come Rh-negativi (Rh-)

Altri antigeni del sistema Rh prendono il nome di C, c, E, e. L'insieme degli antigeni codominanti D, C, c, E, e, sono responsabili dei più comuni fenotipi Rh

Gli anticorpi naturali, cioè presenti senza che ci sia stata una pregressa immunizzazione primaria, anti-Rh sono rari

Gli anticorpi anti-Rh appartengono alla classe delle IgG

Gli anticorpi anti-Rh possono essere prodotti in seguito a trasfusioni incompatibili o in casi di incompatibilità materno fetale con l'ingresso di eritrociti fetali nella circolazione materna

30.5.4. GRUPPI SANGUIGNI ERITROCITARI DI MINORE SIGNIFICATO CLINICO



Altri sistemi che danno luogo meno frequentemente a problemi clinici sono:

- sistema Lewis
- sistema Li
- sistema P
- sistema K

Hanno un ruolo solo marginale nella patologia da trasfusioni e nel rigetto dei trapianti

30.6. Principali fonti utilizzate

Adamson, J.W., Longo, D.L. (2008) Anemia and polycythemia. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 355-363

Calorini, L. (2007) Insufficienza del sistema eritrocitario. In: Spector, T.D., Axford, J.S. (trad. it. Calorini, L., Tombaccini, D.) *Introduzione alla patologia generale*. II ed. Casa editrice Ambrosiana, Milano. Pp 248-268

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J. (2009) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. IV ed. Arnold, London

Rubin, R., Farber, J.L. (1994) *Pathology*. II ed. Lippincott, Philadelphia

Smith, C.M., Marks, A.D., Lieberman, M.A. (2005) *Marks' Basic Medical Biochemistry*. II ed. Lippincott Philadelphia

Tombaccini, D. (2007) Immunoematologia: i gruppi sanguigni e le reazioni trasfusionali. In: Spector, T.D., Axford, J.S. (trad. it. Calorini, L., Tombaccini, D.) *Introduzione alla patologia generale*. II ed. Casa editrice Ambrosiana, Milano. Pp 269-285

Siti web

med.unibs.it

unict.it/deop

visitato il 18/12/2007

visitato il 18/12/2007

accessibile il 22/06/2011

accessibile il 22/06/2011

