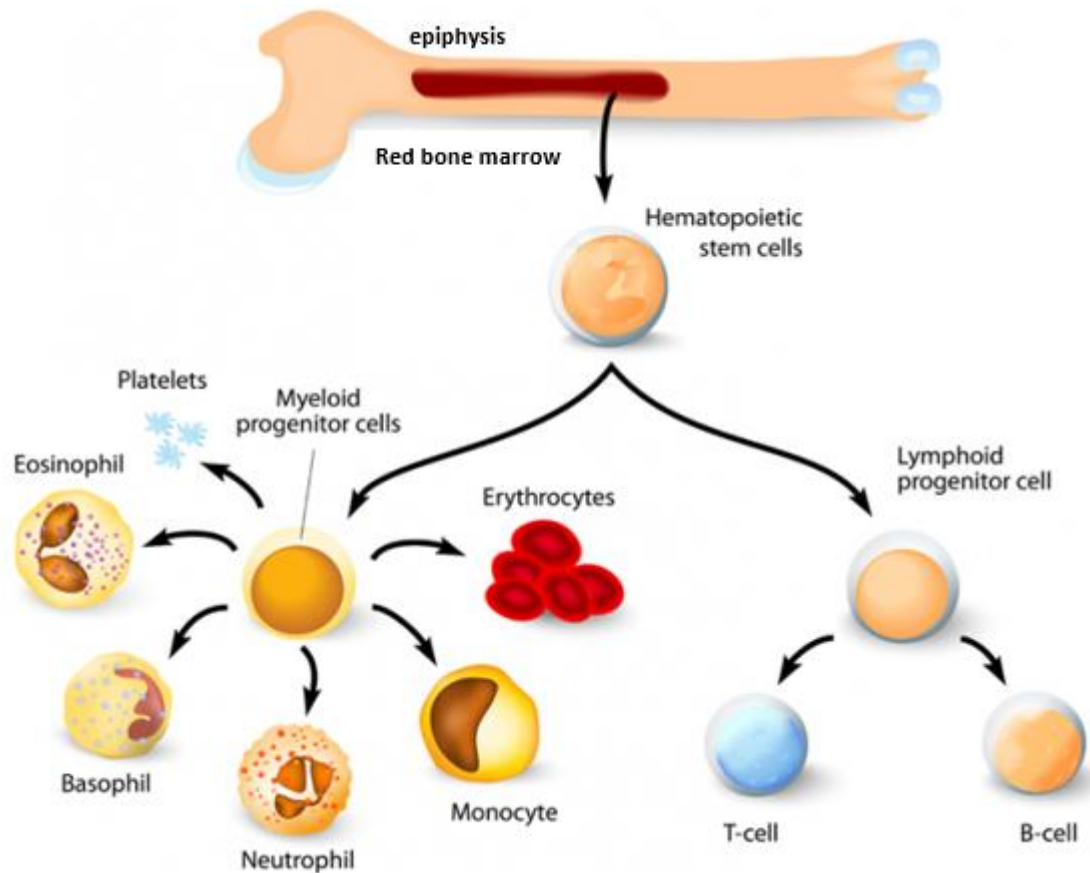


8. ALTERAZIONI DELL'APPARATO EMOPOIETICO: LE ANEMIE.

Le anemie includono condizioni molto comuni in cui alterazioni dei globuli rossi determinano una riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno da parte del sangue.



Argomenti trattati. Anemia: definizione, esame emocromocitometrico, caratteristiche cliniche. Classificazione patogenetica delle anemie. Le più frequenti forme di anemia nella patologia umana: anemia sideropenica, anemia delle malattie croniche, anemie megaloblastiche, emoglobinopatie qualitative e quantitative, le anemie emolitiche.



Midollo osseo emopoietico. A partire dalla **cellula staminale emopoietica**, e quindi dalle **cellule progenitrici mieloidi e linfoidi**, processi regolati di moltiplicazione cellulare e di modificazione dell'espressione genica realizzano programmi proliferativi e differenziativi che producono le cellule mature (cellule terminali differenziate) del sangue circolante, **regolandone le relative quantità**.

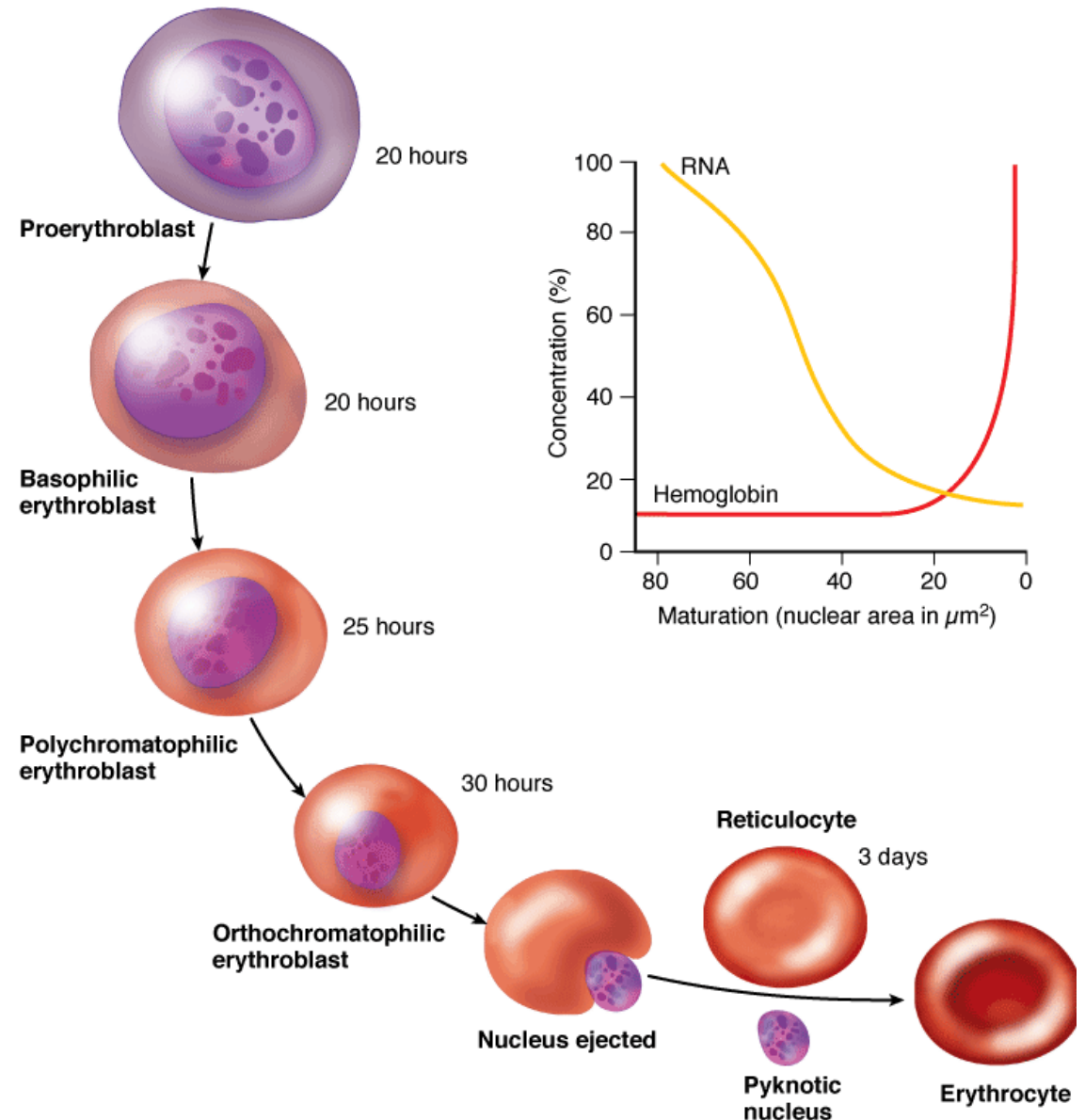
Ad esempio:

- in risposta a un'infezione sono prodotti e rilasciati più leucociti (risposta a citochine infiammatorie)
- in risposta a ipossia tissutale, i reni rilasciano eritropoietina che stimola un'aumentata produzione di GR
- in risposta a un'emorragia, vengono prodotte più piastrine.

globuli rossi

- **Eritropoiesi.** MO, processo di produzione dei GR, stimolato da eritropoietina (EPO) di provenienza renale.
- **GR, durata della vita:** 110-120 giorni
- **Emocateresi:** all'attraversamento della polpa rossa della milza, considerato ambiente extravascolare, i GR sono sottoposti (i) ad uno stress anatomico-funzionale e (ii) ad una ispezione da parte dei MØ splenici → **rimozione dei GR vecchi e/o anomali.**
- **Turnover dei GR (calcolato):** due milioni/sec.
- **Riserva funzionale:** il MO normale, in presenza di tutti i substrati necessari (Fe, folato, vit. B12), è capace di produrre una quantità di GR fino a 5 volte più alta di quella necessaria a compensare i GR persi alla fine del loro ciclo vitale.

Processo differenziativo (da proeritroblasto a eritrocita) dei globuli rossi. Si noti la progressiva riduzione delle dimensioni cellulari e del nucleo (fino all'eliminazione di quest'ultimo), e il corrispondente aumento della concentrazione di emoglobina.



ANEMIA: riduzione della capacità di trasporto dell'ossigeno da parte del sangue.

esame emocromocitometrico e valutazione dell'anemia



B-Emocromo		
Globuli Bianchi	4.13	$\times 10^3 / \mu\text{L}$ 4.00 - 11.00
Globuli Rossi	4.11	$\times 10^6 / \mu\text{L}$ 4.20 - 5.00
Emoglobina	12.2	g/dL 12.0 - 16.0
Ematocrito	35.4	% 37.0 - 50.0
MCV	86.0	fL 80.0 - 94.0
MCH	29.6	pg 27.0 - 32.0
MCHC	34.4	g/dL 31.5 - 36.0
Piastrine	262.0	$\times 10^3 / \mu\text{L}$ 150.0 - 400.0

MCV, mean cell volume (Hct / n GR L^{-1}); MHC, mean cell Hb [Hb (g/dL) / n GR L^{-1}]; MCHC, mean cell Hb concentration [Hb (g/dL) $\times 100$ / Hct].

L'anemia è definita in base alla concentrazione dell'emoglobina (Hb): $< 14 \text{ g/dL}$, e $< 12 \text{ g/dL}$ negli adulti maschi e femmine, rispettivamente. Anche la riduzione dell'ematocrito e del n. dei GR può indicare anemia (ma non in modo univoco).

ANEMIA, CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA

1. PERDITA DI SANGUE*

1.1. acuta (ad es. da traumi)

1.2. cronica (patologie tratto gastrointestinale, ginecologiche)

2. RIDOTTA SOPRAVVIVENZA DEI GR

(anemie emolitiche) *

2.1. Cause intraglobulari

- sferocitosi
- deficit enzimatici (GPDH, PK)
- emoglobinopatie qualitative (anemia falciforme)
- emoglobinopatie quantitative (talassemia)

2.2. Cause extraglobulari

- immuno-mediate

3. RIDOTTA PRODUZIONE DI GR

3.1. alterazioni delle cellule staminali (anemia aplastica)

3.2. alterata proliferazione e/o differenziazione eritroblastica

3.2.1. difetto di sintesi del DNA

- anemie megaloblastiche
- anemia delle malattie croniche
- anemia dell'insufficienza renale (deficit EPO)

3.2.2. difetto di sintesi dell'emoglobina

- anemia da carenza di ferro
- talassemia

3.3. neoplasie primitive e secondarie del MO

* In genere associate a iperplasia midollare eritroide e ad aumento n. reticolociti.

Aspetti clinici generali dell'anemia



- Indipendentemente dalla causa dell'anemia, e a causa dell'associata ipossia, il paziente anemico appare pallido, e lamenta debolezza, malessere generale, facile stancabilità e dispnea (soprattutto dopo esercizio fisico).
- Occasionalmente, l'ipossia miocardica può manifestarsi con angina pectoris (soprattutto se coesiste una coronaropatia)
- A livello del SNC, l'ipossia può produrre cefalea, riduzione della visione.
- Le anemie causate da aumentata distruzione dei globuli rossi, sono caratterizzate da iperbilirubinemia (aumentato turnover dell'emoglobina) e da iperplasia eritroide del midollo.

Le più frequenti forme di anemia in patologia umana

- Anemia da carenza di ferro
- Anemia delle malattie croniche
- Anemia megaloblastica
- Emoglobinopatie qualitative (sindrome falcemica) e quantitative (sindrome talassemica)
- Anemia emolitica

Fe corporeo totale: uomini, 3.5 g; donne, 2.5 g.

Fe funzionale (>70%)

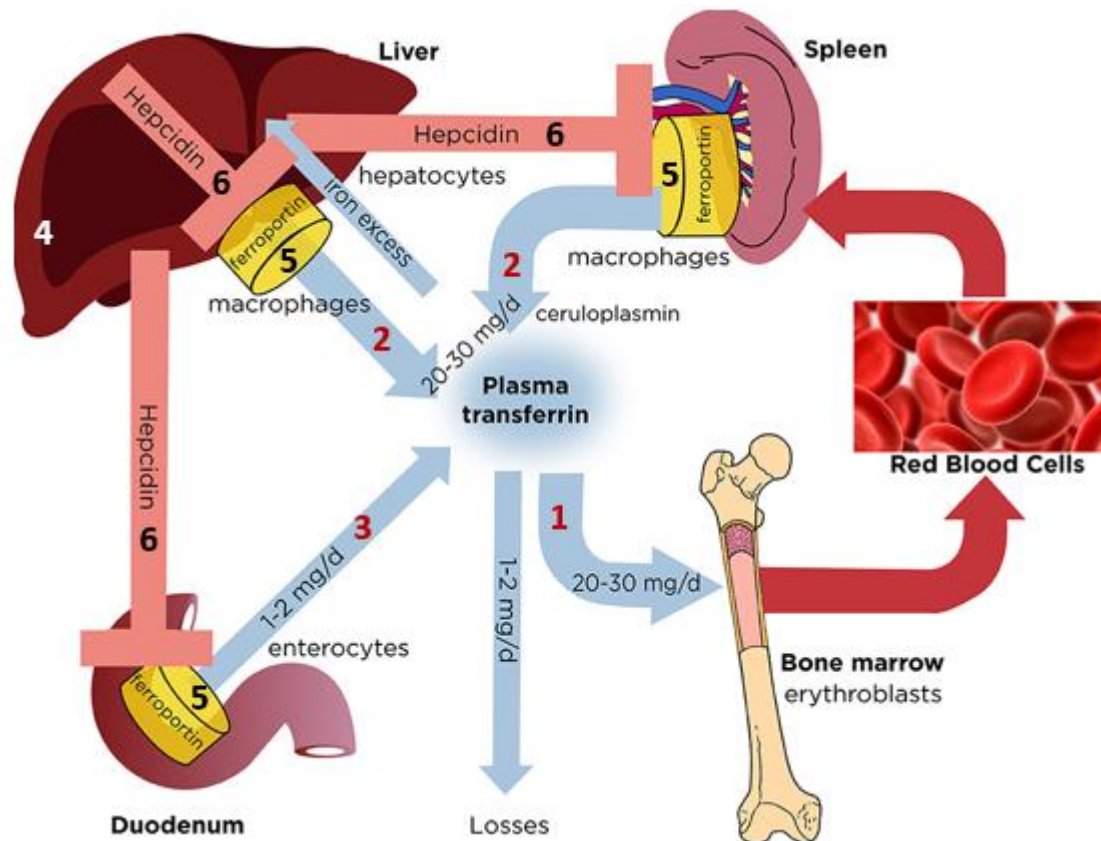
Fe di deposito (ca 30%)

Hb, 68%	Ferritina
Mioglobina e enzimi contenenti Fe, 4.5%	Emosiderina (tracce)*

La misurazione della ferritina sierica è indice della quantità di Fe di deposito (di regola presente negli epatociti e nei MØ di fegato, milza e MO).

**Accumuli macrofagici di Fe associato a proteine (fra cui ferritina), in condizioni di eccesso di Fe e superamento delle capacità di deposito della ferritina.*

omeostasi del Ferro



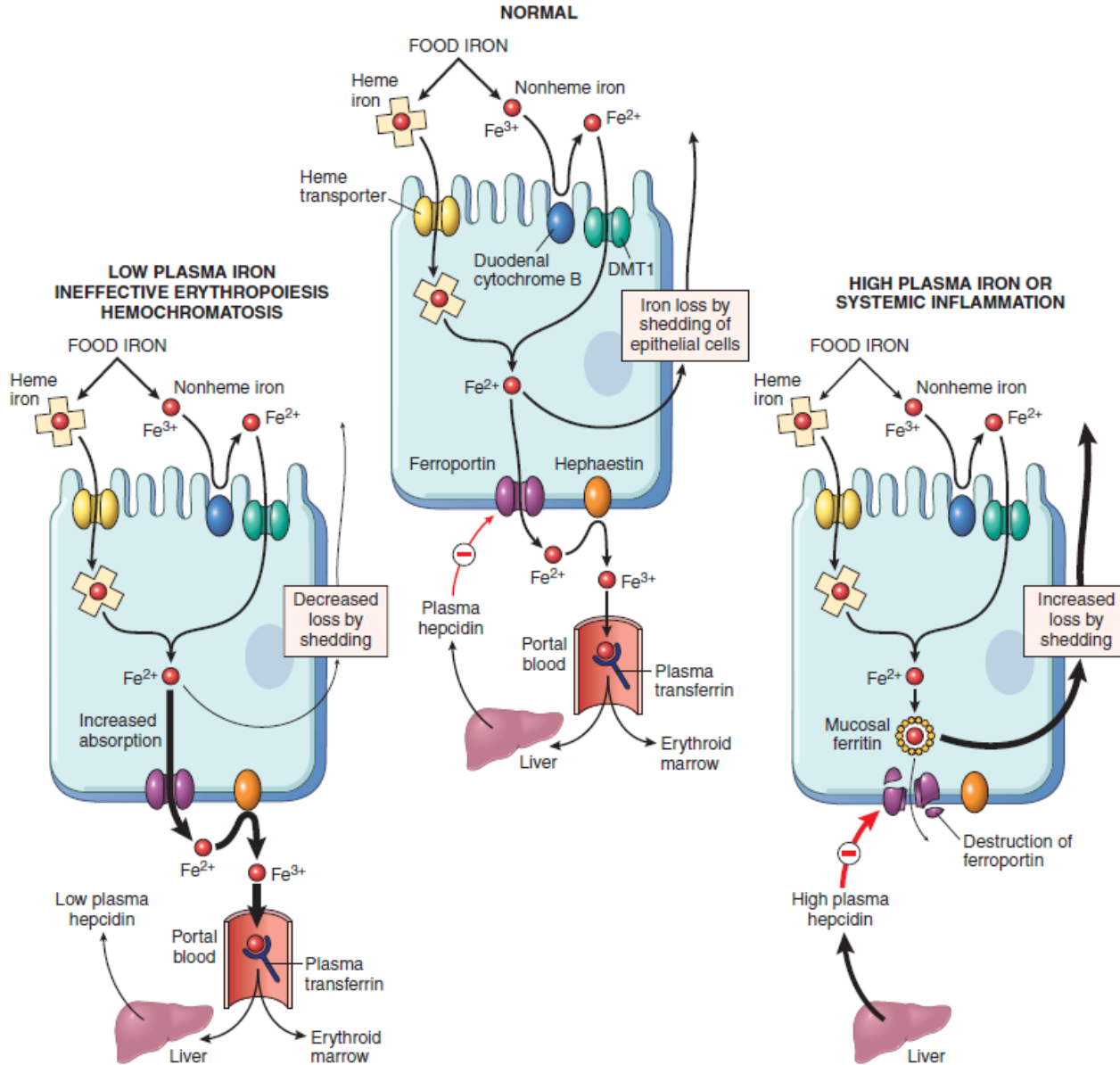
(1) La transferrina plasmatica trasporta 20-30 mg di Fe al giorno agli eritroblasti midollari (e ad altri tessuti).

(2) Il Fe veicolato dalla transferrina deriva principalmente dal Fe recuperato dai macrofagi splenici ed epatici nel processo di emocateresi.

(3) Gli enterociti duodenali assorbono il Fe presente negli alimenti e ne trasferiscono sulla transferrina 1-2 mg/24 h così compensando la perdita aspecifica di Fe (enterociti, cheratinociti, endometrio).

(4) L'eventuale eccesso di Fe da (2) e (3) è depositato negli epatociti, associato alla ferritina, ed è mobilizzato nelle condizioni di carenza di Fe.

(5) L'efflusso di Fe dai macrofagi, dagli enterociti e dagli epatociti verso la transferrina è mediato dalla ferroportina, che è regolata negativamente dall'epcidina (6), un peptide prodotto dagli epatociti, capace di legarsi alla ferroportina e promuoverne la degradazione.



Nel duodeno (figura al centro), il Fe emico è assorbito mediante un trasportatore specifico (**trasportatore dell'eme**), mentre il Fe non emico (inorganico) viene ridotto a Fe²⁺ da **DCYTB** (ferro-reduttasi), e trasportato nel citoplasma da **DMT1** (divalent metal transporter-1).

Un secondo trasportatore, la **ferroportina**, sposta il Fe²⁺ attraverso la membrana basolaterale. Il Fe viene quindi ossidato dall'**efestina** (e dalla ceruloplasmina) a Fe³⁺ e, in questa forma, si lega alla **transferrina** che lo rende disponibile per l'eritropoiesi e per il deposito. Negli enterociti, il Fe -oltre che essere trasportato dalla ferroportina- può essere incorporato nella ferritina (non mostrato in figura) e, come tale, essere destinato alla perdita con l'esfoliazione intestinale.

Del Fe introdotto con la dieta, la quota assorbita dipende dal livello plasmatico di **epcidina**, un peptide secreto dal fegato in modalità Fe-dipendente, capace di regolare negativamente la ferroportina.

I livelli plasmatici di Fe sono rilevati da **HFE** (homeostatic iron regulator), una proteina associata alla plasmamembrana epatocitaria che, all'aumentare dei livelli di Fe determina una sovraregolazione della produzione di epcidina. Questa, regolando negativamente la ferroportina, impedisce il trasferimento del Fe assorbito sulla transferrina e quindi mantiene i depositi di Fe nel range fisiologico. La produzione di epcidina è controregolata dall'**eritroferrone** che, secreto dagli eritroblasti midollari in fase di attiva proliferazione, inibisce l'azione dell'epcidina e quindi favorisce sia l'assorbimento del Fe alimentare sia la disponibilità del Fe dall'emocateresi. L'alterazione della produzione di epcidina è una caratteristica comune dei disordini del metabolismo del Fe: nei disordini caratterizzati da aumentata produzione di eritroferrone (ad es. nella talassemia major) la produzione di epcidina viene soppressa (figura a sn), ciò determinando un sovraccarico di Fe (emocromatosi); al contrario, nell'infiammazione cronica, le citochine (come IL-6) stimolano la produzione di epcidina (figura a dx) producendo il quadro dell'anemia associata alle malattie croniche.

anemia da carenza di ferro (a. sideropenica)

caratteristiche epidemiologiche. La carenza di Fe è fra le prime cinque maggiori cause di disabilità al mondo, in particolare nel sesso femminile.

cause più frequenti

perdita di ferro
(causa più comune)

- emorragie croniche dal tratto gastrointestinale
 - ulcera peptica
 - carcinoma del colon
 - emorroidi
- emorragie dell'apparato genitale femminile
 - menorragia/metrorragia
 - tumori

aumentato fabbisogno

- gravidanza
- periodi di rapida crescita

diminuito apporto

- diete povere di carne: indigena, diete "estreme"
- alimentazione infantile limitata al latte artificiale
- alimentazione con "junk food"

sintomatologia



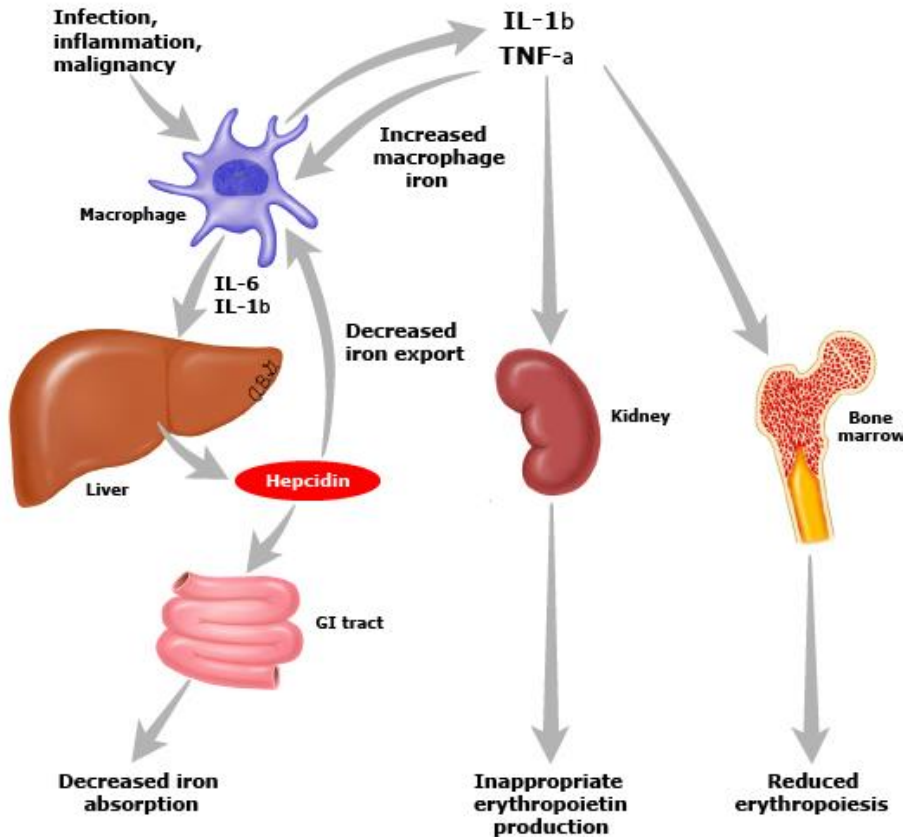
progressione

Indipendentemente dalla causa, l'anemia sideropenica si sviluppa lentamente e in sequenza si osserva:

- riduzione dei depositi (**ipoferritinemia**)
↓
- riduzione della concentrazione del Fe circolante (**iposideremia**)
↓
- **riduzione di emoglobina**
• (e mioglobina, ed enzimi contenenti Fe)
↓
- anemia**

Anemia nelle malattie croniche (anemia associata a infiammazione)

- **Seconda più comune forma di anemia (dopo l'anemia sideropenica), è associata a malattie croniche su base infiammatoria.**
- La popolazione anziana è a maggior rischio, per la maggiore incidenza di malattie croniche su base infiammatoria.
- Facilmente confusa con l'a. sideropenica in quanto in entrambe la sideremia è ridotta. Tuttavia, a differenza dell'a. sideropenica, nell'anemia delle malattie croniche la ferritina è N-↑.



<https://www.uptodate.com/contents/image>

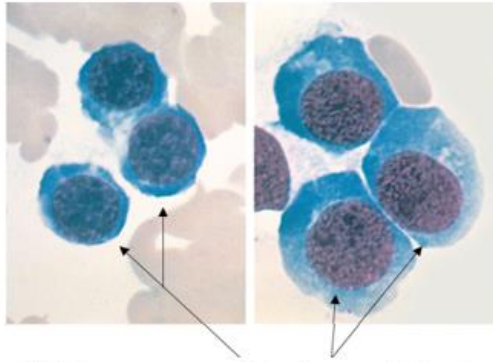
Anemia delle malattie croniche, modello patogenetico. In associazione a malattie croniche su base infiammatoria:

- macrofagi producono IL-1 e IL-6, che a loro volta inducono la produzione epatica di hepcidina e quindi l'inibizione dell'assorbimento del Fe a livello duodenale e del rilascio di Fe dai macrofagi splenici ed epatici, producendo una condizione di iposideremia (si ipotizza che il sequestro del Fe sottragga un elemento essenziale per i gram^{neg}).
- IL-1 e TNF inoltre riducono la produzione renale di EPO e l'eritropoiesi midollare.

Condizioni patologiche responsabili

- **malattie infettive croniche** (TBC, AIDS, endocardite, osteomielite)
- **malattie su base immunitaria:** Artrite reumatoide, lupus, diabete, malattia infiammatoria intestinale cronica (si aggiunge un problema di assorbimento del Fe).
- **malattia renale cronica** (anemia multifattoriale: riduzione produzione EPO, citochine infiammatorie, a. sideropenica per perdita di sangue durante la dialisi).
- **tumori** (linfomi, ca mammario, altri tumori)

Anemia megaloblastica



Midollo osseo: normoblasti vs megaloblasti

- L'**anemia megaloblastica** è caratterizzata dalla presenza nel MO di **megaloblasti** (cellule più grandi del normale, con citoplasma più abbondante e segni di immaturità nucleare). Da queste cellule avranno origine GR circolanti più grandi, detti **macroцити**.
- I megaloblasti si formano a seguito di alterazioni nella sintesi del DNA che provocano un asincronismo fra maturazione del nucleo (rallentata) e maturazione citoplasmatica (normale).
- I megaloblasti vanno incontro ad apoptosi a livello midollare (**eritropoiesi inefficace**). Anche i precursori di granulociti e megacariociti sono alterati, ma meno severamente.
- Le cause più comuni di un rallentamento della sintesi del DNA sono:
 - **Deficit di acido folico**
 - **Deficit di vit. B12**



- I folati, usualmente poliglutammati, sono presenti in alimenti vegetali (verdure a foglia verde, arance), e vengono convertiti in monoglutammati ai fini dell'assorbimento nel tratto duodeno-digiunale.
- L'acido folico è necessario per tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA e per altre importanti reazioni biochimiche, in particolare durante la divisione cellulare in fase di crescita rapida.

acido folico - ac. pteroil(mono)glutammico (vit. B9)

Il deficit di folati è una condizione poco comune, ma non rara in persone con apporto dietetico insufficiente di frutta e verdura (indigenti, anziani) o aumentate richieste (gravidanza, pazienti con anemie emolitiche).

- **La condizione di anemia insorge in modo insidioso (debolezza e facile faticabilità). In pazienti con alcolismo si associa ad altri deficit vitaminici.**
- **Diversamente dalla anemia da deficit di vit B12, non sono presenti anomalie neurologiche.**



La digestione gastrica rilascia la vit. B12 dagli alimenti (di origine animale) che la contengono, e la vitamina si lega alla *aptacorrina* (una proteina prodotta dalle gh. salivari).

Le proteasi pancreatiche dissociano i complessi aptacorrina-B12. La vit. B12 si complessa con il *Fattore Intrinseco* (FI), una proteina prodotta dalle cellule parietali gastriche.

Gli enterociti legano il complesso FI-B12 con il recettore *cubulina*.

Attraverso la membrana baso-laterale degli enterociti, la B12 è trasferita alla *transcobalamina* che provvede al trasporto al fegato e alle altre cellule dell'organismo. In condizioni normali, il deposito epatico di B12 è sufficiente per 5-20 anni.

cause di deficienza di vit. B12

alterazioni (croniche) dell'assorbimento

- **anemia perniciosa**: anemia associata alla gastrite cronica atrofica conseguente a reazioni autoimmunitarie nei confronti delle cellule parietali gastriche e del FI. L'anemia perniciosa è spesso associata ad altre malattie autoimmuni (ad es. tiroidite di Hashimoto, diabete mellito tipo 1).
- **a. megaloblastica post-chirurgica** (gastrectomia, e resezione dell'ileo)
- **a. megaloblastica secondaria a malattie infiammatorie croniche dell'ileo** (m. di Crohn)

manifestazioni cliniche: anemia e alterazioni neurologiche.

anemia La patogenesi è correlata al metabolismo dell'acido folico, essendo la B12 implicata nel riciclo del tetraidrofolato necessario alla sintesi del DNA; di conseguenza, l'anemia può essere corretta dalla somministrazione di ac. folico.

alterazioni neurologiche Specificamente associate alla carenza di B12 (indipendente dall'ac. folico), sono caratterizzate dalla demielinizzazione dei cordoni posteriori e laterali del midollo e dai disturbi neurologici associati (intorpidimento e formicolio, bruciore alle estremità, seguiti da instabilità alla deambulazione).

Anemie da riduzione della sopravvivenza dei GR (anemie emolitiche)

Caratteri generali: riduzione della durata della vita dei GR, < 100 gg; iperplasia eritroide midollare; aumento dei prodotti della degradazione dei GR (bilirubina, ferro).

Caratteri specifici delle anemie emolitiche, in relazione alla sede dell'emolisi:

sede	caratteristiche
Emolisi extravascolare: <i>La distruzione dei GR avviene ad opera dei macrofagi (milza e fegato), che riconoscono e rimuovono GR danneggiati</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ splenomegalia▪ iperbilirubinemia e ittero▪ aumento della LDH (dai GR distrutti)
Emolisi intravascolare: <i>La distruzione dei GR avviene in circolo, in genere dovuta a traumi meccanici (ad es. turbolenza), agenti chimici o fisici che danneggiano la membrana dei GR (tossine, calore).</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ emoglobinemia ed emoglobinuria▪ iperbilirubinemia e ittero▪ aumento della LDH (dai GR distrutti)

classificazione

anomalie intrinseche (intraglobulari)

- sferocitosi ereditaria
- deficit enzimatici (G6PDH, PK)
- emoglobinopatie qualitative (anemia falciforme)
- emoglobinopatie quantitative (talassemia)

anomalie estrinseche (extraglobulari)

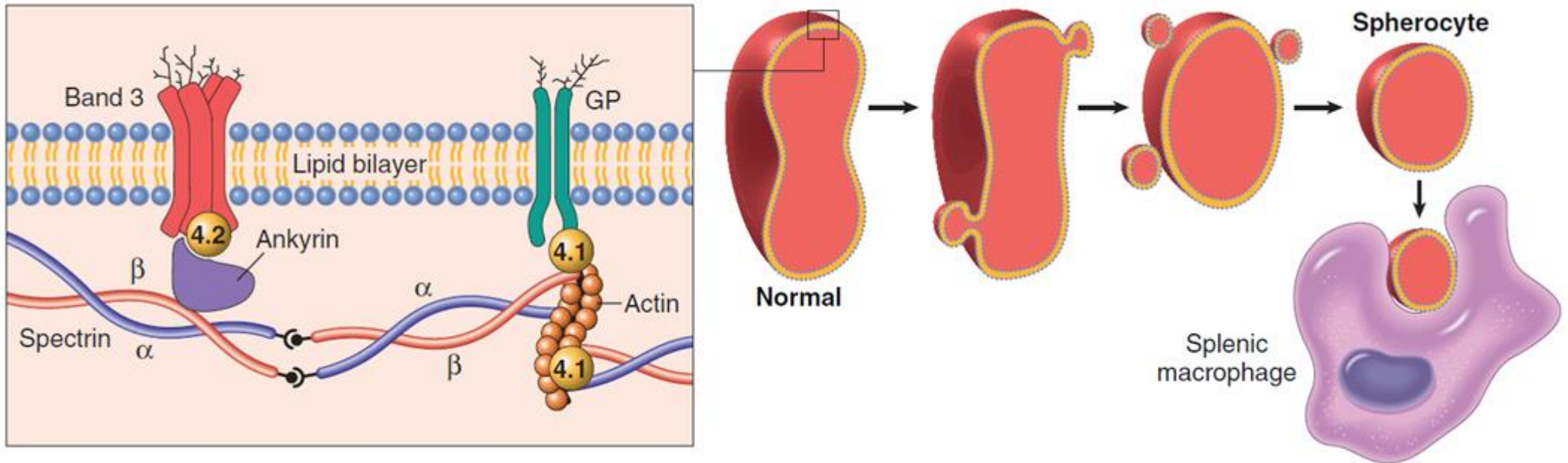
- da danno immuno-mediato
- da lesioni traumatiche dei GR

Sferocitosi ereditaria

Malattia autosomica dominante, dovuta ad alterazioni mutazionali di proteine che ancorano la membrana plasmatica al citoscheletro.

Patogenesi: la destabilizzazione della membrana provoca la perdita di vescicole, con una riduzione progressiva della superficie e del volume cellulare e alterazioni morfologiche dei GR (sferociti), la cui limitata deformabilità è causa del sequestro e della distruzione nella milza.

Manifestazioni cliniche: anemia, splenomegalia, e ittero

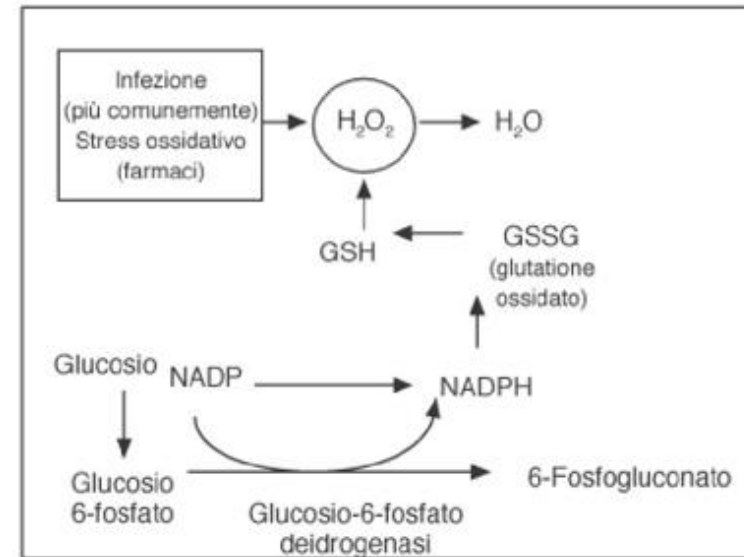


Nello schema a sinistra è mostrata l'organizzazione normale delle principali proteine che nei GR connettono la membrana plasmatica al citoscheletro. La sferocitosi è associata a mutazioni nelle proteine spectrina (α o β), anchirina, banda 4.2 o banda 4.3. Tali mutazioni indeboliscono le interazioni membrana-citoscheletro e determinano la perdita di ampie porzioni di membrana in forma di microvescicole. La riduzione del volume cellulare determina la modificazione di forma dei GR in sferociti. Gli sferociti, meno deformabili dei GR normali sono fermati a livello splenico e distrutti.

difetti enzimatici: glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH)

La **glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH)** catalizza la prima reazione della via dei pentoso fosfati, producendo 6-fosfogluconato e NADPH. Il NADPH è importante in vari processi:

- biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo
- cofattore di enzimi che catalizzano la detossificazione di ROS (catalasi).
- il NADPH dona equivalenti riducenti al glutatione ossidato, così producendosi il GSH necessario alla glutatione perossidasi.



- I GR sono spesso esposti a condizioni di stress ossidativo, che viene contrastato in modo efficace dalla glutatione perossidasi.
- L'efficienza del sistema antiossidante dipende dalla capacità di rigenerare GSH da GSSG, e tale capacità dipende dalla disponibilità di equivalenti riducenti (NADPH) prodotti dalla via dei pentoso fosfati per la quale i GR usano circa il 10% del glucosio disponibile.
- **Il gene della G6PDH è localizzato nel cromosoma X, e sono note tre varianti patologiche ereditarie:**
 - **tipo A (africano)**
 - **tipo mediterraneo (forma più grave, Sardegna)**
 - **tipo orientale (Cina).**

Anemia da deficit di G6PDH

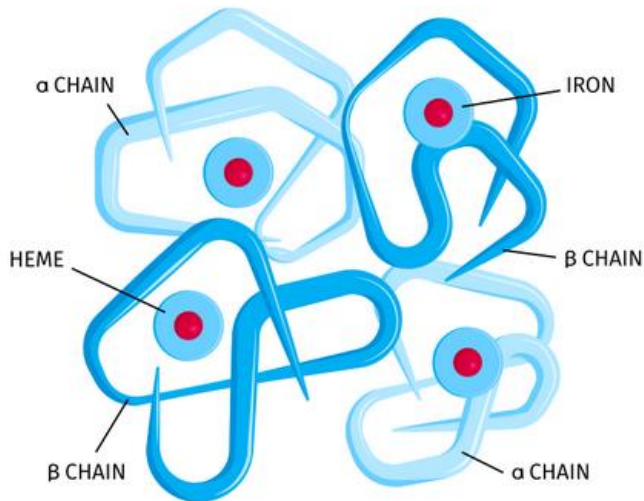
- stress ossidativo**
- infezioni virali e batteriche (burst ossidativo)
 - farmaci (sulfamidici e antimalarici)
 - tossine ossidanti (glicosidi contenuti nelle fave, favismo).

- patogenesi**
- alcune ore dopo uno stress ossidativo, si sviluppa una crisi emolitica che interessa i GR più vecchi.

- caratteristiche cliniche**
- tipicamente, i pazienti sviluppano emolisi dopo 2-3 giorni dall'episodio infettivo o dall'assunzione di sostanze ossidanti

Emoglobinopatie

- Qualitative: sindromi falcemiche
- Quantitative: sindromi talassemiche



- L'emoglobina (Hb) è composta da quattro subunità proteiche globulari.
- Ogni subunità contiene un gruppo eme (anello porfirinico che circonda un atomo di Fe, che è capace di legarsi reversibilmente all'ossigeno).

Tipo e composizione dell'emoglobina (adulti)

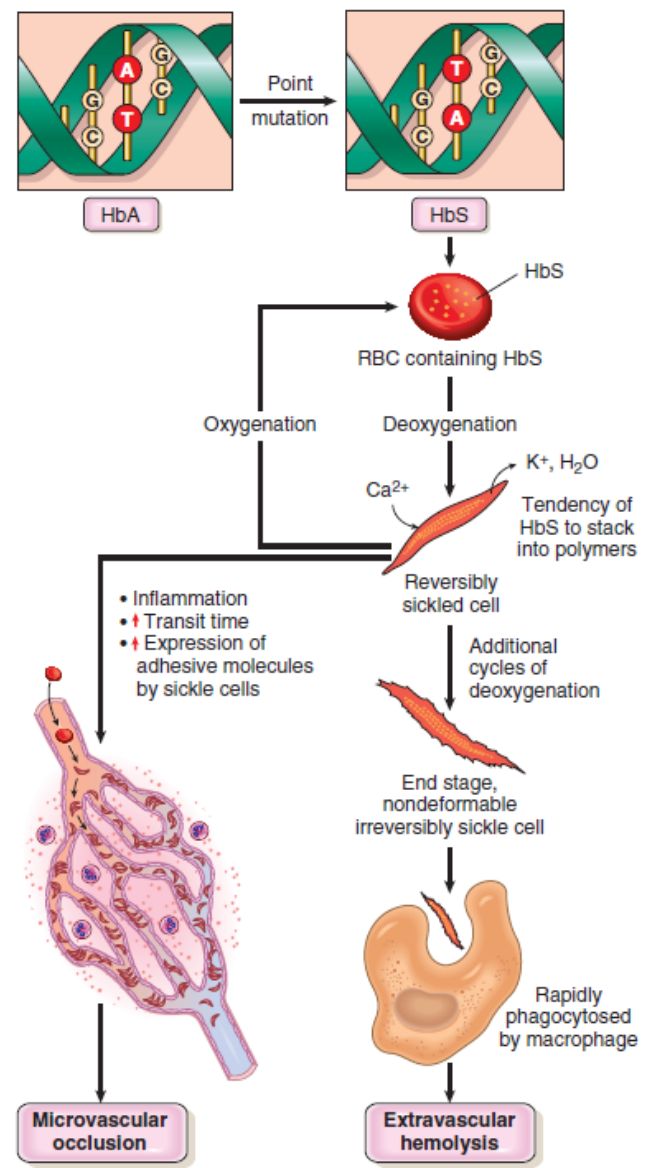
tipo	composizione	quantità relativa
HbA	$\alpha_2\beta_2$	96%
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	3%
HbF (fetale)	$\alpha_2\gamma_2$	1%

Due geni α sul cromosoma 16; 1 gene β , δ , e γ sul cromosoma 11.

anemia falciforme

- Dovuta ad una mutazione del gene della globina β (valina al posto di ac. glutammico in posizione 6) che determina la formazione di un'emoglobina anomala, **HbS** (S = *sickle*)
- In condizioni di omozigosi tutta l'emoglobina è HbS, mentre in eterozigosi HbS è ca il 50% del totale.

L'anemia falciforme è la più comune forma di anemia emolitica ereditaria nel mondo (prevalenza nell'area mediterranea, 1-15%; Africa, 15-25%).

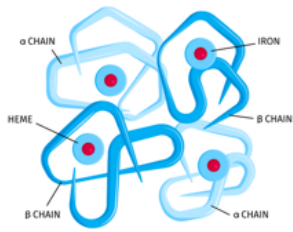


Patogenesi

- In forma deossigenata, le molecole di HbS tendono a formare lunghi polimeri che coinvolgono i residui val e distorcono la membrana dei GR, i quali assumono una forma a falce. Tali modificazioni, inizialmente reversibili in condizione di ossigenazione, tendono a diventare permanenti a seguito di alterazioni del citoscheletro e dell'omeostasi idrico-salina.
- Le cellule deformi possono produrre occlusioni del microcircolo, con conseguente ischemia. Inoltre, le cellule irreversibilmente deformi hanno una ridotta sopravvivenza con conseguente anemia.

Variabili che influenzano il quadro

- in eterozigosi (tratto falcemico), la HbA normale ritarda la polimerizzazione di HbS e non si determina falcizzazione. Lo stesso effetto è prodotto dall'emoglobina fetale HbF, per cui in omozigosi la malattia si manifesta a 5-6 mesi d'età.
- in generale, il tempo di transito dei GR nel microcircolo è troppo breve per produrre polimerizzazione della HbS deossigenata. Tuttavia, in alcune sedi anatomiche (ad es. MO e milza), nonché in qualsiasi sede si sviluppi un processo infiammatorio, il tempo di transito si allunga e l'HbS deossigenata polimerizza più facilmente.



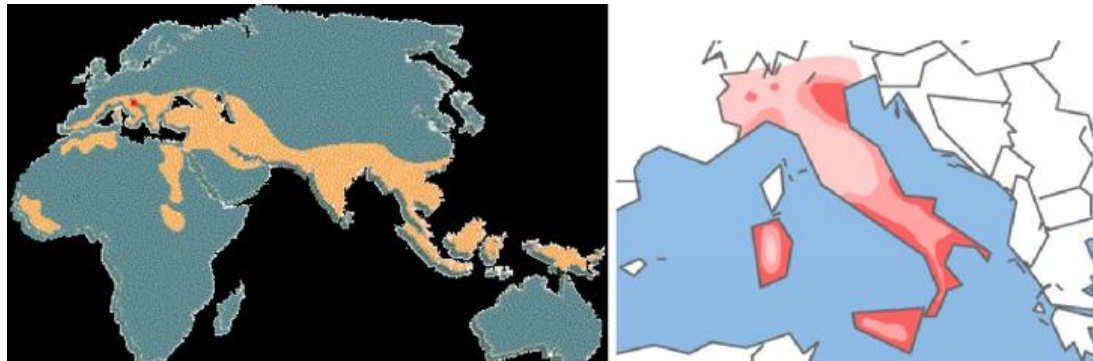
Tipo e composizione dell'emoglobina (adulti)

tipo	composizione	quantità relativa
HbA	$\alpha_2\beta_2$	96%
HbA2	$\alpha_2\delta_2$	3%
HbF (fetale)	$\alpha_2\gamma_2$	1%

Geni α , cromosoma 16; geni non- α , cromosoma 11.

Talassemia: gruppo di malattie autosomiche recessive, caratterizzate da difetto di sintesi delle globine.

- **Talassemia α :** difetto di sintesi della globina α , con conseguente difetto di produzione di tutte le forme di Hb.
- **Talassemia β :** difetto di sintesi della globina β , con difetto di produzione di HbA e aumento compensatorio di HbA2 e HbF.



Sono fra le più comuni malattie ereditarie, distribuite nei paesi mediterranei e nel sud-est asiatico.

Quadro clinico molto variabile, in relazione al tipo e all'entità del difetto genetico.



Talassemia: cause e caratteristiche

Le basi molecolari della talassemia sono rappresentate da distinti tipi di mutazione dei geni della globina α e della globina β .

denominazione	meccanismo	genotipo	quadro clinico
talassemia α	delezioni α	▪ $-\alpha, \alpha/\alpha$	▪ portatore asintomatico
		▪ $-/-, \alpha/\alpha$ (asia); $-\alpha, -/\alpha$ (africa)	▪ tratto α talassemico
		▪ $-/-, -/\alpha$	▪ malattia da HbH
		▪ $-/-, -/-$	▪ idrope fetale

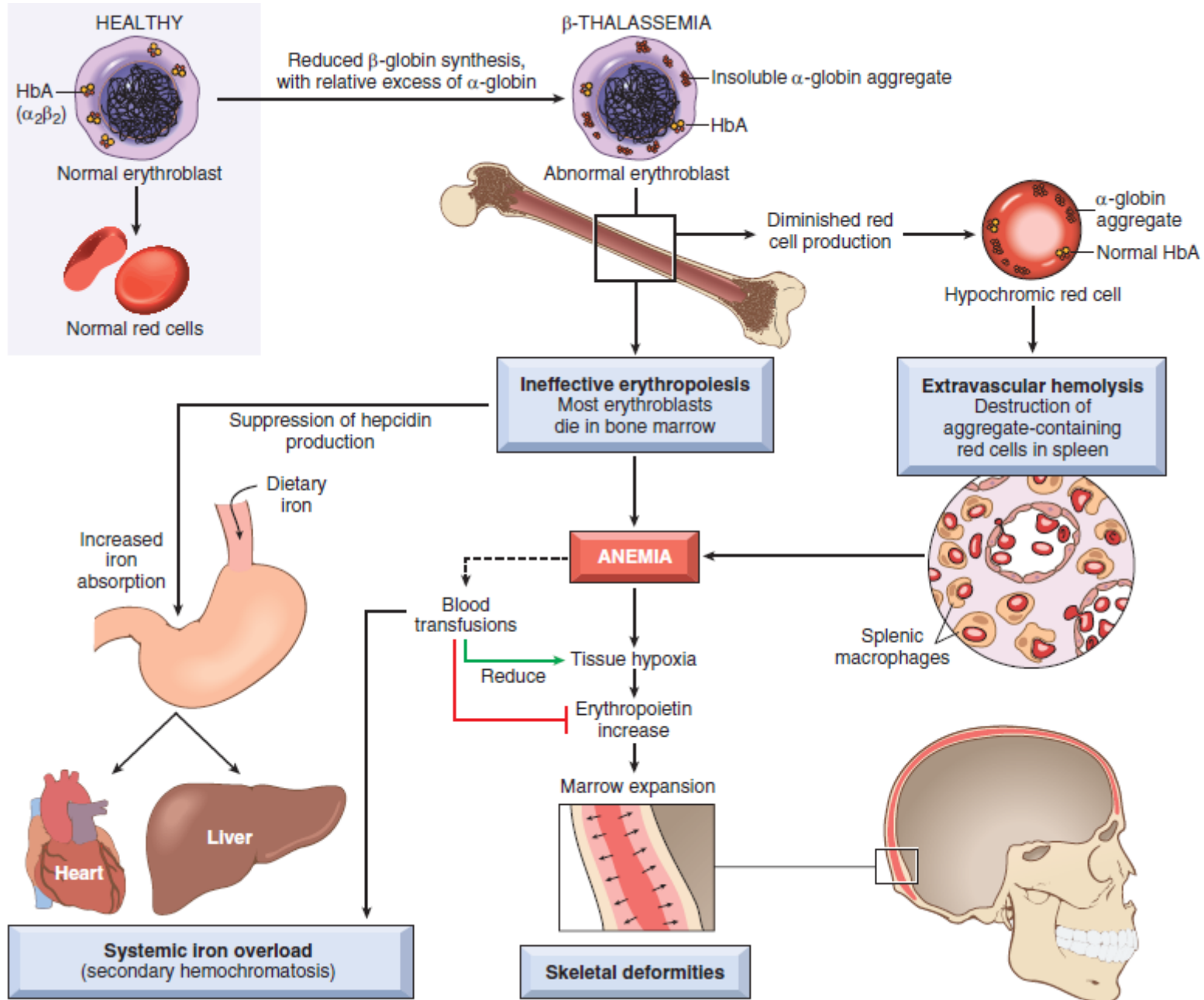
Idrope fetale: accumulo diffuso di fluido interstiziale per scompenso cardiaco; letale per il feto in assenza di terapia trasfusionale.

denominazione	meccanismo	genotipo	quadro clinico
talassemia β	mutazioni β Generalmente, mutazioni puntiformi che compromettono trascrizione, splicing o traduzione del mRNA; classificate funzionalmente come: - Mutazioni β^0 (assenza di produzione di globina β) - Mutazioni β^+ (riduzione della produzione di globina β).	$\beta^0/\beta, \beta^+/\beta$	β -talassemia minor
		$\beta^0/\beta^+, \beta^+/\beta^+, \beta^0/\beta, \beta^+/\beta$	β -talassemia intermedia
		$\beta^0/\beta^0, \beta^+/\beta^+, \beta^0/\beta^+$	β -talassemia maior

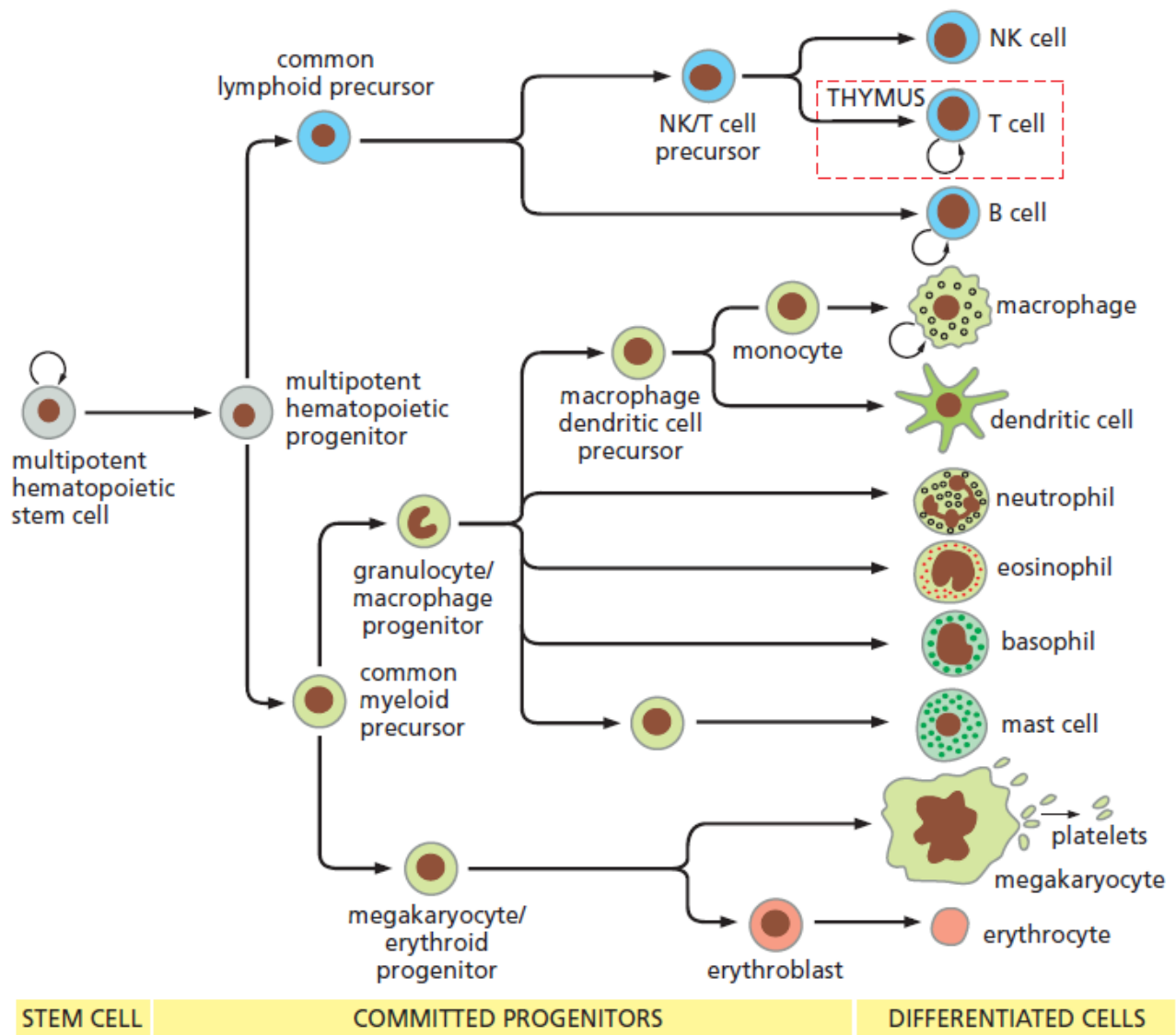
quadri clinici delle talassemie

- tratto α talassemico - β Talassemia minor	- malattia da HbH - β talassemia intermedia	β talassemia maior
generalmente asintomatiche	anemia moderata-severa, generalmente non richiede trasfusioni.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Esordio clinico a ca 6 mesi (riduzione della sintesi di HbF), con segni di anemia e ritardo della crescita. ▪ con terapia solo trasfusionale, la sopravvivenza è possibile fino a 20-30 anni; è necessaria la terapia con agenti chelanti il ferro, per evitare la condizione di emocromatosi secondaria con grave disfunzione cardiaca. ▪ quando possibile, il trattamento ottimale è rappresentato dal trapianto di midollo.

Talassemia β maior: patogenesi e fisiopatologia



Malattie del sangue: materiale integrativo



Emopoiesi, modello semplificato. La cellula staminale emopoietica (cellula staminale tessuto-specifica, multipotente) si divide in modo asimmetrico, dando luogo ad un'altra cellula staminale multipotente (autorinnovamento) e a progenitori commissionati che generalmente si dividono, per un numero limitato di volte, prima di differenziarsi completamente in cellule mature. Man mano che i progenitori si dividono, essi acquisiscono progressivamente il fenotipo specializzato che contraddistingue le varie tipologie di cellule mature. Nella vita adulta, tutte le cellule mostrate si sviluppano principalmente nel midollo osseo rosso (emopoietico), tranne i linfociti T (riquadro tratteggiato) che completano il loro sviluppo nel timo. Di regola, le cellule mature, differenziate terminali, non si replicano più, tranne che nel caso di linfociti T e B attivati e, occasionalmente, dei macrofagi.

IX. Malattie del sangue (elementi), domande d'esame.

1. Anemia: definizione, parametri diagnostici, aspetti clinici, e classificazione patogenetica.
2. Anemie da ridotta produzione: definizione, classificazione, e caratteristiche generali.
3. Anemie emolitiche: definizione, classificazione, e caratteristiche generali.
4. Anemia delle malattie croniche: definizione e caratteristiche generali, patogenesi.
5. Anemia sideropenica: definizione, patogenesi e caratteristiche generali.
6. Talassemia
7. Anemia falciforme
8. Anemie da ridotta produzione: inquadramento patogenetico e rilevanza epidemiologica, classificazione e principali caratteristiche.