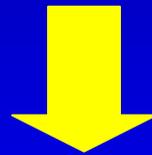


## ANEMIE DEL II GRUPPO

- Per incapacità dell' eritrone midollare di produrre normalmente eritrociti a causa di difetti della:
  - Proliferazione cellulare



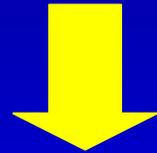
ESALTATA ERITROPOIESI INEFFICACE  
(ERITROBLASTOLISI MIDOLLARE)

Sino all'80-90% dei precursori eritroidi

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

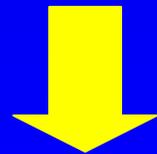
## ANEMIE DEL II GRUPPO

- Da deficit di sintesi di DNA per:
  - Carezza di Vitamina B12
  - Carezza di Acido folico/folati
  - Farmaci



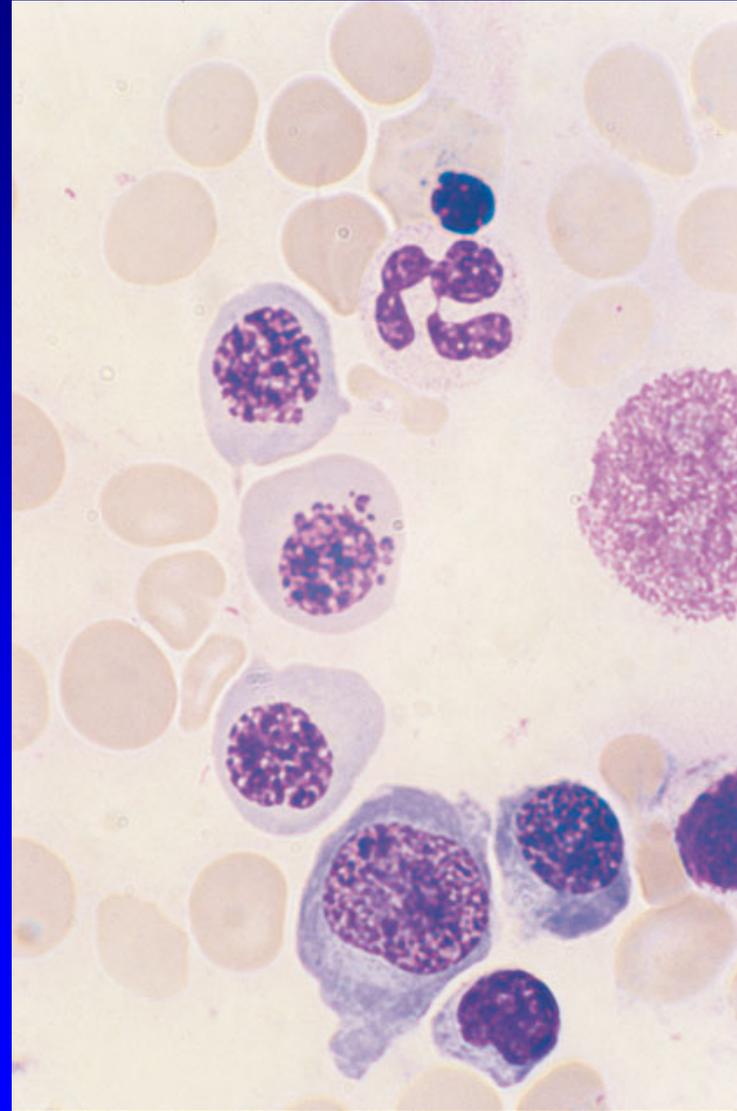
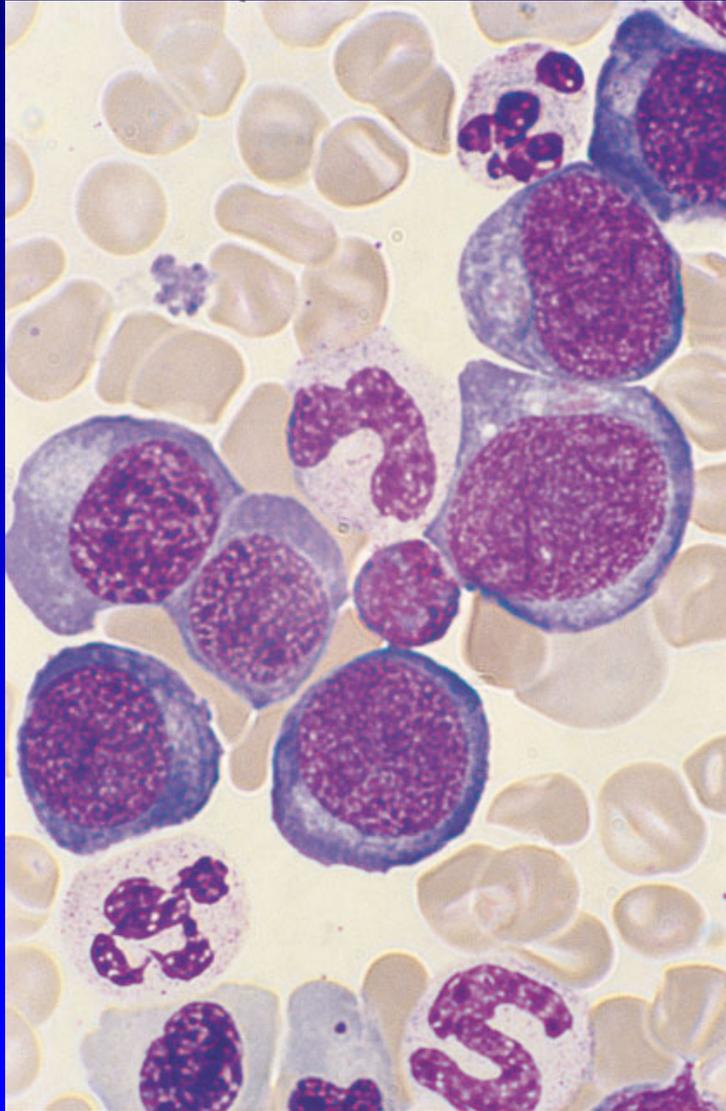
### MEGALOBLASTOSI DEI PRECURSORI ERITROIDI

- Asincronismi maturativi nucleo-citoplasmatici
- Alterata divisione cellulare con frequente arresto in fase S e salto di una o più mitosi

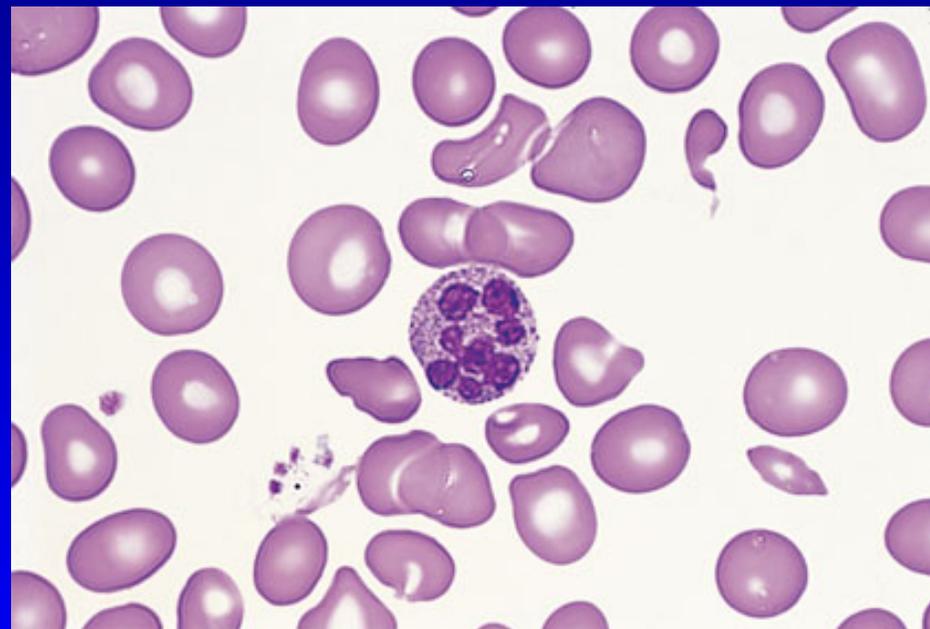
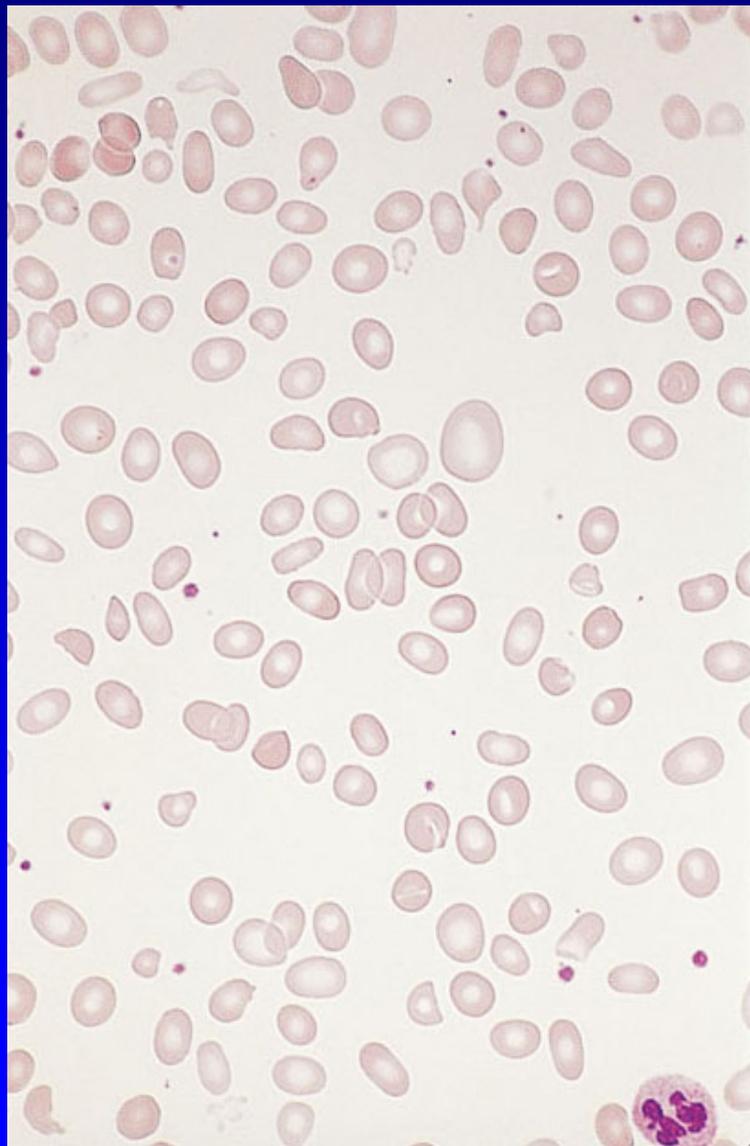


### MACROCITOSI DEGLI ERITROCITI ( $MCV > 100 \mu^3$ )

# MEGALOBLASTOSI MIDOLLARE



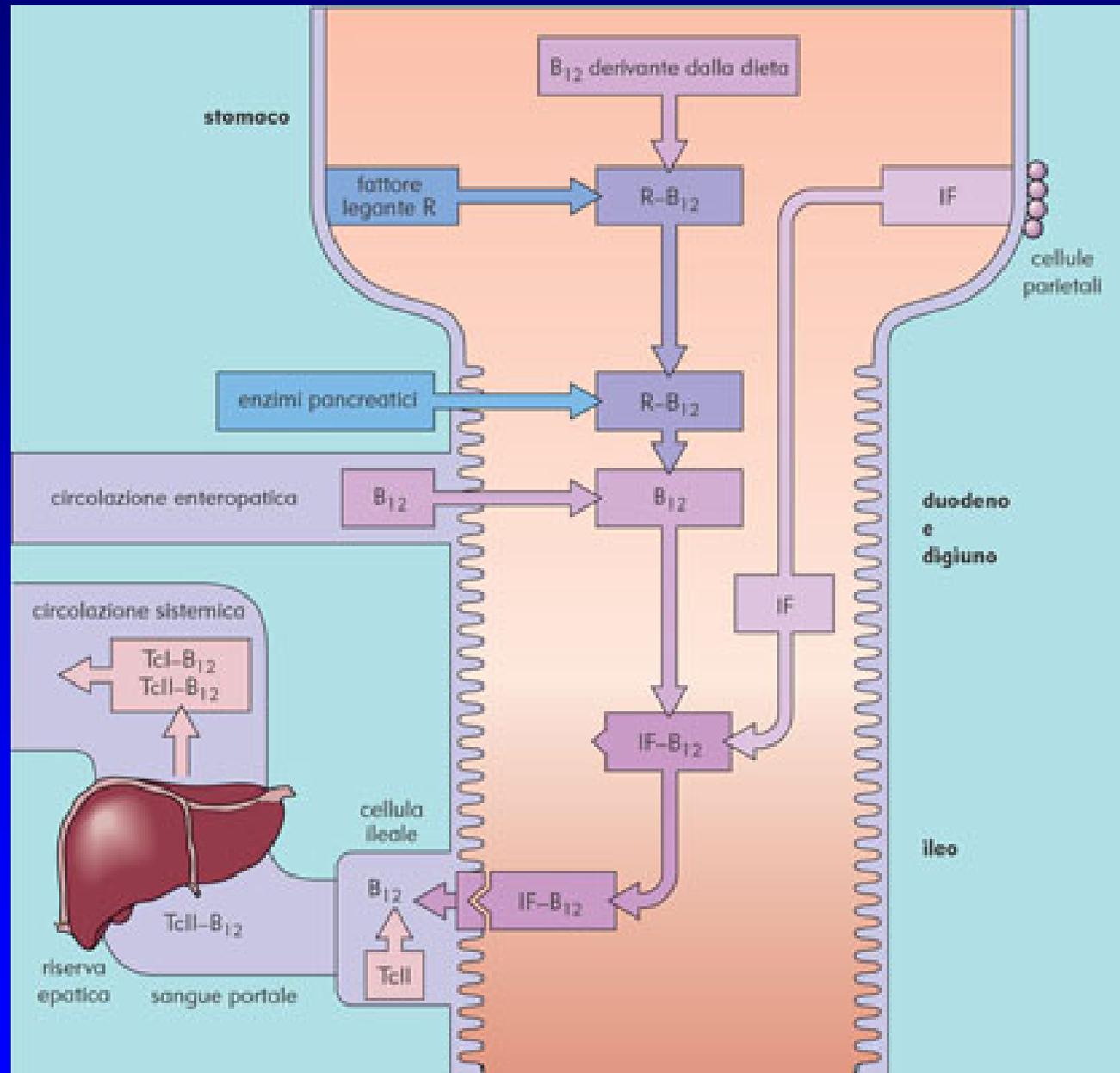
# MACROCITOSI ERITROCITARIA



## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12

- La Vitamina B12 è presente nel cibo (prevalentemente di origine animale quali carni, latte, uova) nelle forme coenzimaticamente attive:
  - Metil-cobalamina:  
Coenzima della METIONINA SINTETASI
  - Adenosil-cobalamina:  
L metilmalonil-CoA  $\Rightarrow$  Succinil CoA

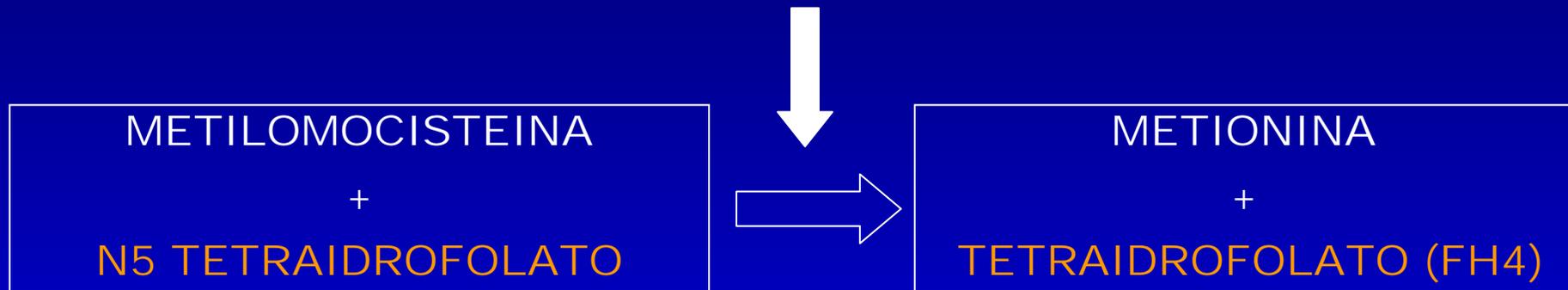
# ASSORBIMENTO DELLA VITAMINA B12



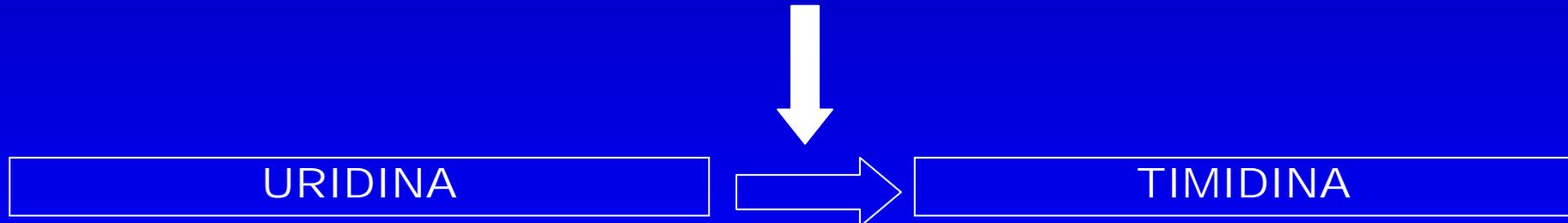
## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12

- METIL-COBALAMINA:

Co-enzima della METIONINA SINTETASI



- FH4: Co-enzima della TIMIDILATOSINTETASI



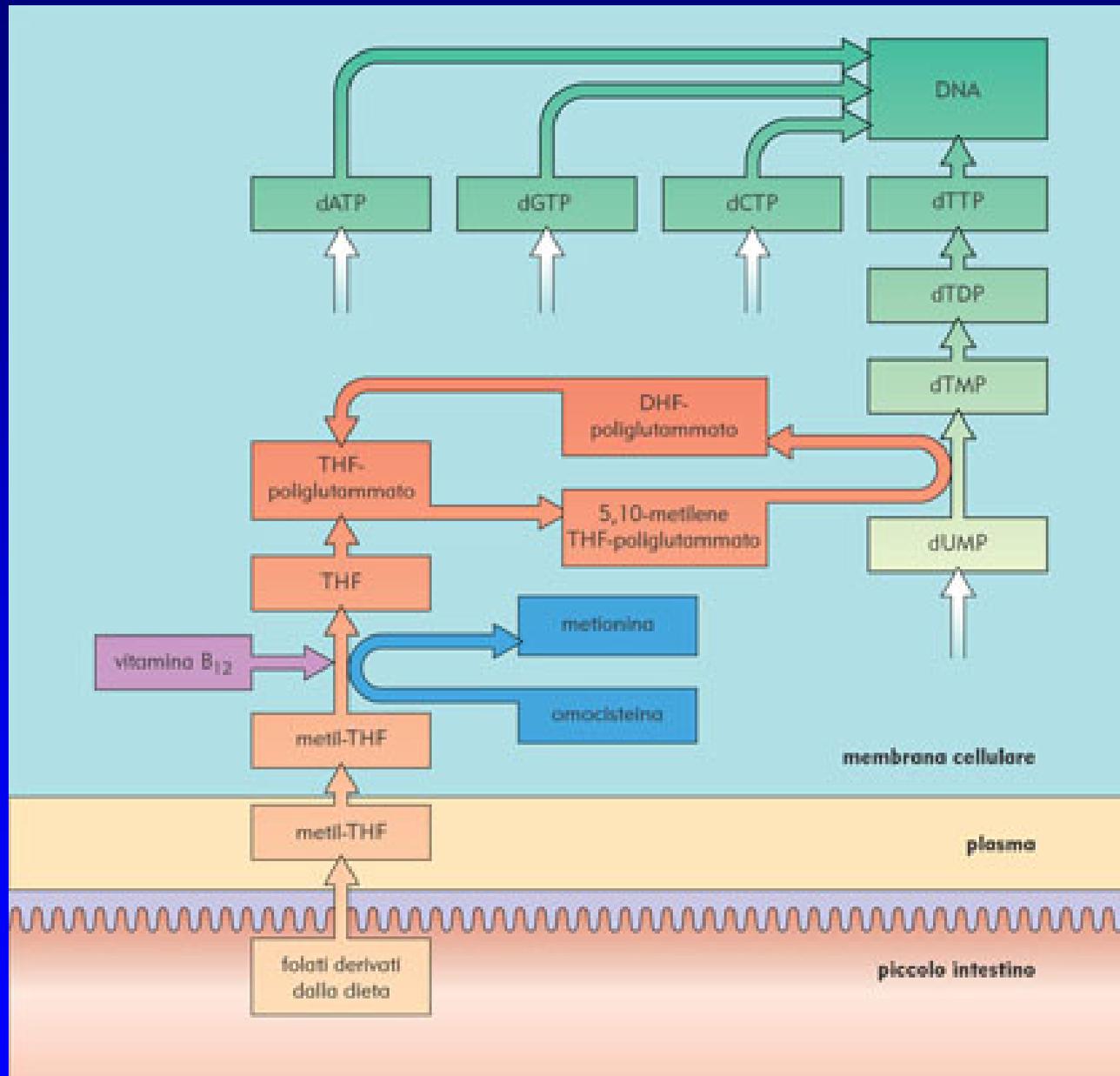
**FH4 INTERVIENE NELLA SINTESI  
DELLE PURINE E DI METIONINA\***

\*La metionina è un componente per la sintesi della colina, dei fosfolipidi e della proteina basica della mielina

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI ACIDO FOLICO E FOLATI

- L'acido folico e i folati sono presenti nei vegetali e nelle carni sotto forma di:
  - **Acido pteroilmonoglutammico**:  
assorbito direttamente nel duodeno e digiuno prossimale
  - **Poliglutammati**: convertiti intraluminalmente in acido folico (FH4)
- I folati animali (monoglutammati) sono meglio assorbiti di quelli vegetali (per lo più poliglutammati)

# VIT B12 E FOLATI NELLA SINTESI DEL DNA



# METABOLISMO DELLA VITAMINA B12 E DEI FOLATI

	VIT B12	AC. FOLICO
ALIMENTI		
•Vegetali	-	+
•Animali	+++	+++
FABBISOGNO/DIE	2.5 µg	50-500 µg
ASSORBIMENTO	ileo	Duodeno/digiuno prossimale
LEGAMI PROTEICI	Transcobalamina I/II	Albumina/α <sub>2</sub> macroglobulina
CONC.SIERICA	200-900 ng/ml	6-20 µg/L
CONC. ERITROCITI	-	160-640 µg/L
DEPOSITI	2-5 mg	5-20 mg

# CAUSE DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

## DEFICIT DI VITAMINA B12

- **Insufficiente apporto:** dieta strettamente vegetale
- **Carenza di FI:**
  - anemia perniciosa (Ab anti FI nel 60% casi, anti cell parietali stomaco nel 90% casi)
  - gastrectomia totale/subtotale
  - gastrite atrofica del moncone
- **Malassorbimento intestinale:**
  - diverticolosi del tenue
  - ansa cieca
  - parassitosi intestinale
  - sprue tropicale
  - ileite, fistole ileo-coliche, resezione ileale (M. di Crohn)

## CAUSE DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

# DEFICIT DI ACIDO FOLICO

- **Insufficiente apporto** : ipoalimentazione, diete, alcolismo
- **Malassorbimento intestinale:**
  - resezione digiunale
  - enteropatia da glutine
  - sprue tropicale
  - dermatite erpetiforme
  - linfomi intestinali
- **Aumentato consumo:**
  - gravidanza, allattamento, nati prematuri
  - Neoplasie
  - aumentato turnover midollare (iperplasia dell' eritrone)
  - malattie infiammatorie croniche
- **Perdita eccessiva:**
  - Dialisi

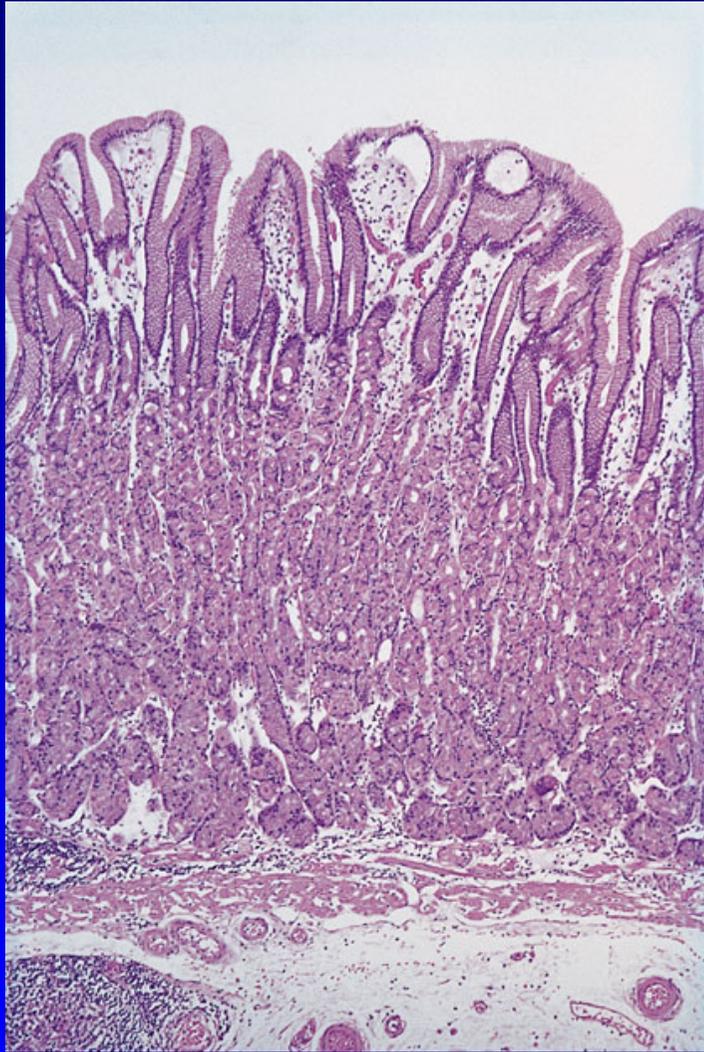
## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12

### CLASSIFICAZIONE ETIOPATOGENETICA

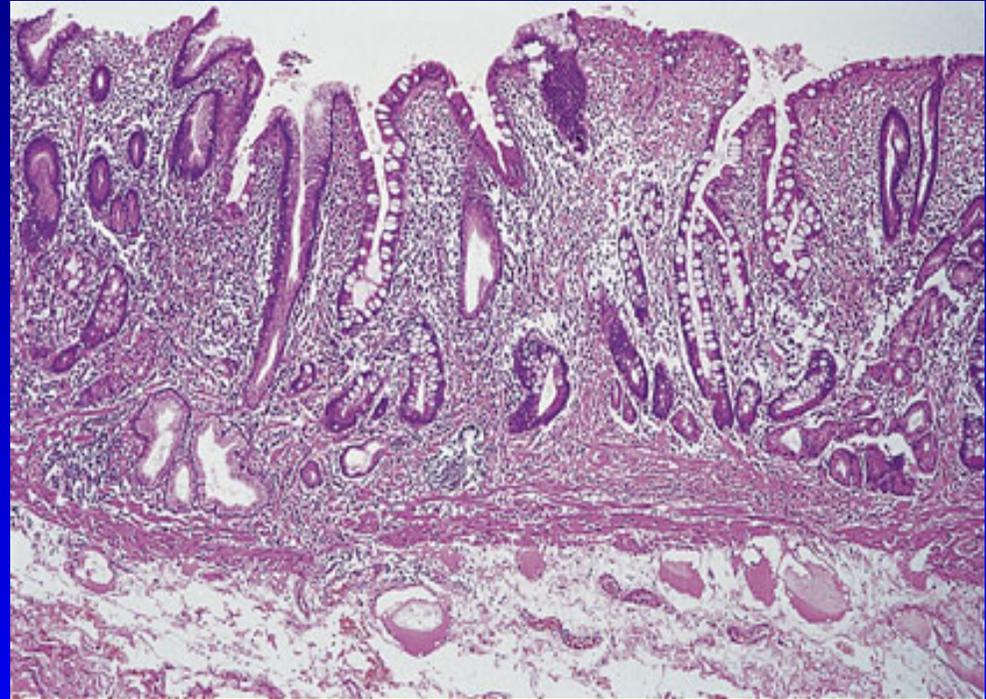
- PERNICIOSA
  - Predisposizione genetica
  - Autoimmune (Ab anti FI  $\pm$  mucosa gastrica)
- PERNICIOSIFORMI
  - Acquisite
  - Non autoimmuni

QUADRI CLINICO-LABORATORISTICI SIMILI

## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12

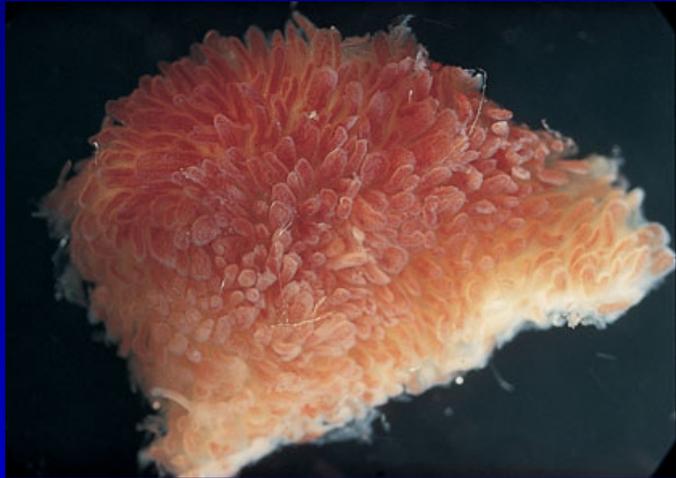


Sezione di stomaco normale

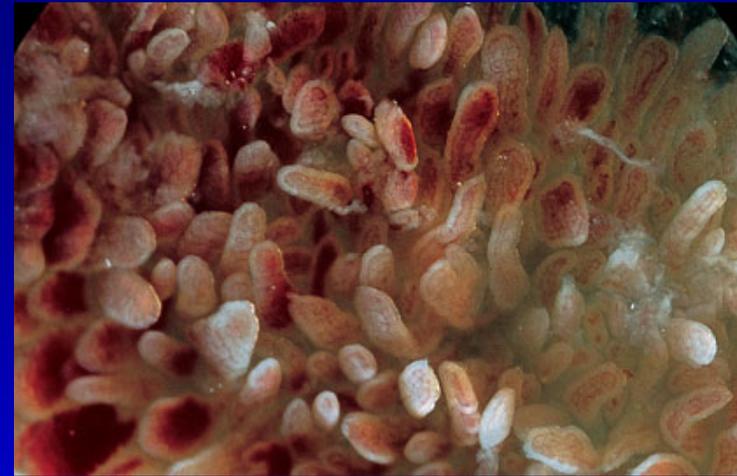


Sezione di stomaco in anemia perniciosa:  
atrofia dei villi, perdita ghiandole e cellule  
parietali, infiltrazione della lamina propria da  
parte di PC

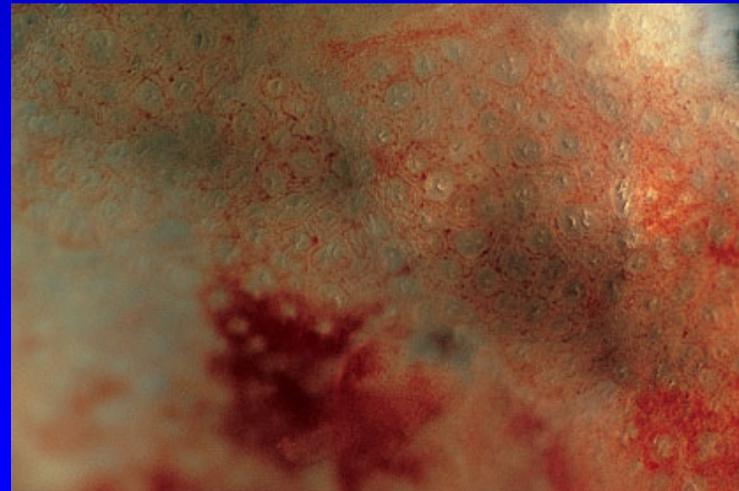
## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI FOLATI



Biopsie digiunali normali



Biopsie digiunali in pz con morbo celiaco



# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

## QUADRI CLINICI-LABORATORISTICI

- Legati al difetto di sintesi del DNA: manifestazioni cliniche a carico dei tessuti in rapida proliferazione (midollo osseo, tubo digerente)
- Il deficit di vitamina B12 comporta anche sintomi neurologici

## QUADRI CLINICI

- **Manifestazioni gastroenteriche:** glossite-ipo/atrofia della lingua, aftosi, cheilite angolare, diarrea, malassorbimento
- **Manifestazioni neurologiche:** neuropatia demielinizzante di vario grado, per lo più agli arti inferiori, fino a andatura pareto-spastica, Babinski e Romberg +
- **Sintomi da anemia**

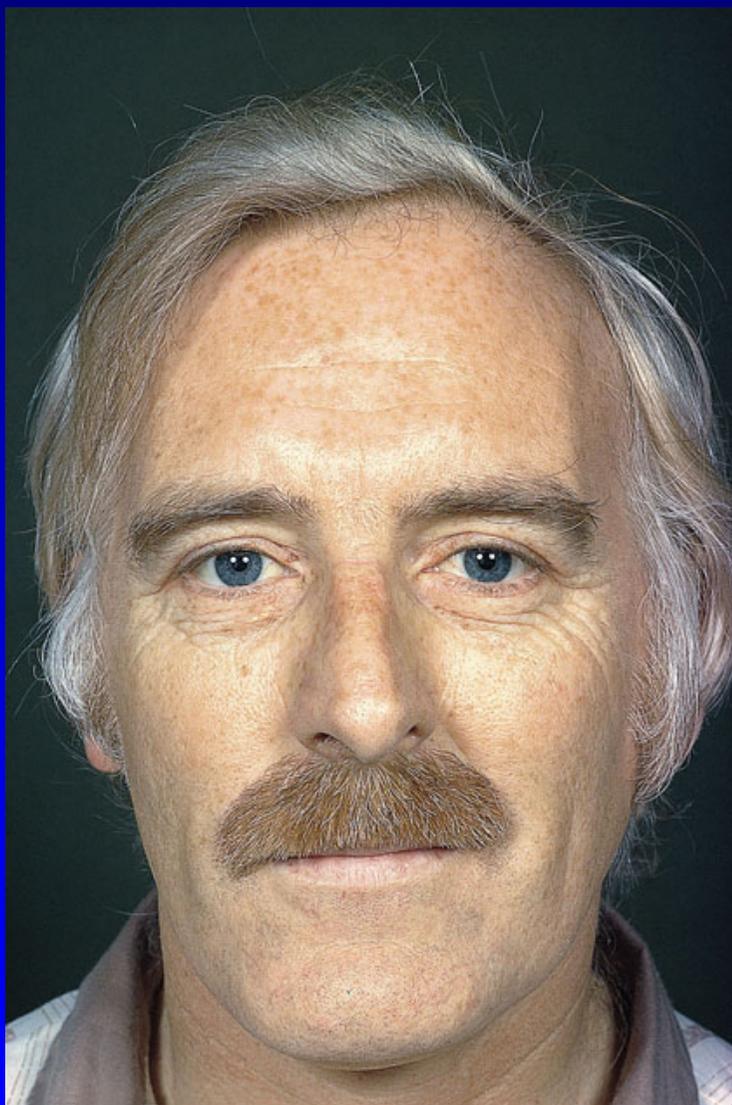
## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI



Colorito giallo limone,  
glossite e cheilite angolare  
in donna con anemia  
megaloblastica



## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI



Paziente con anemia perniziosa e vitiligine

## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

### LABORATORIO: CARATTERIZZAZIONE DELL'ANEMIA

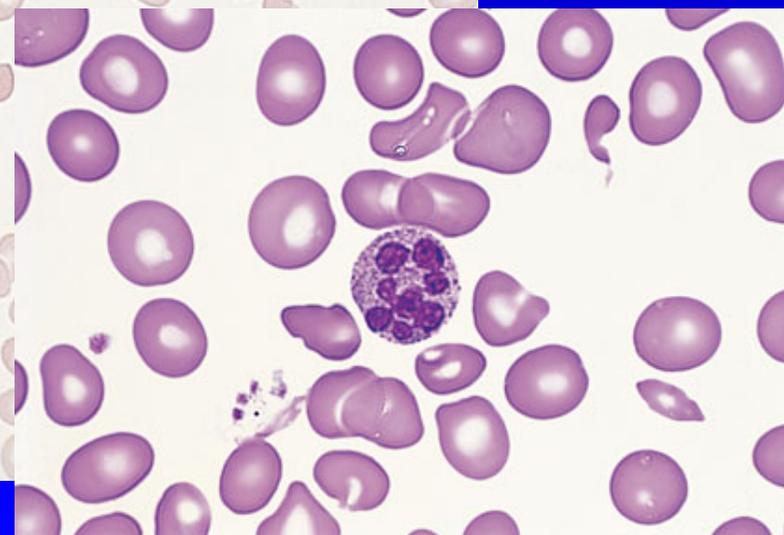
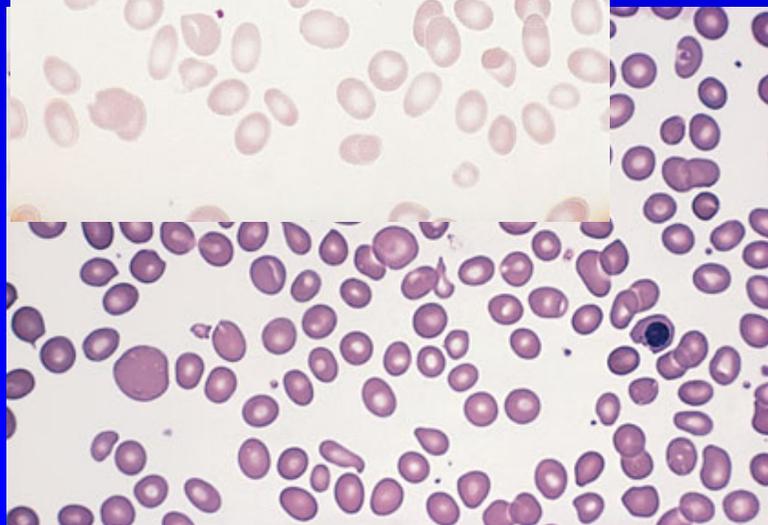
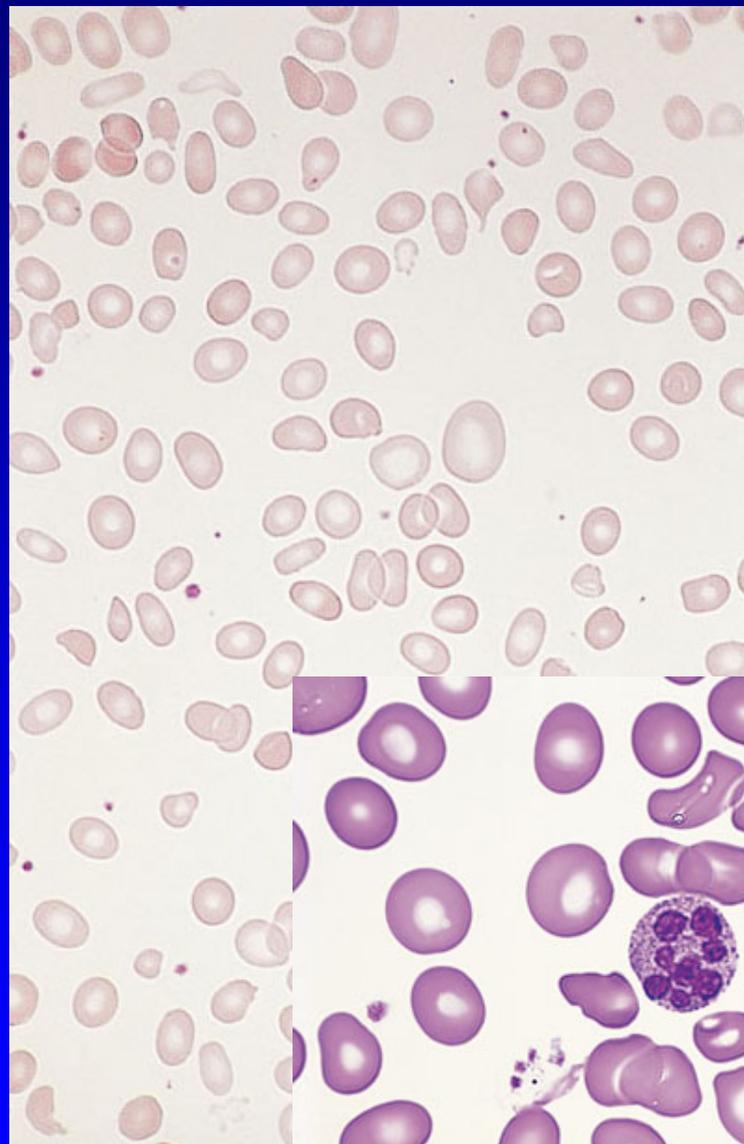
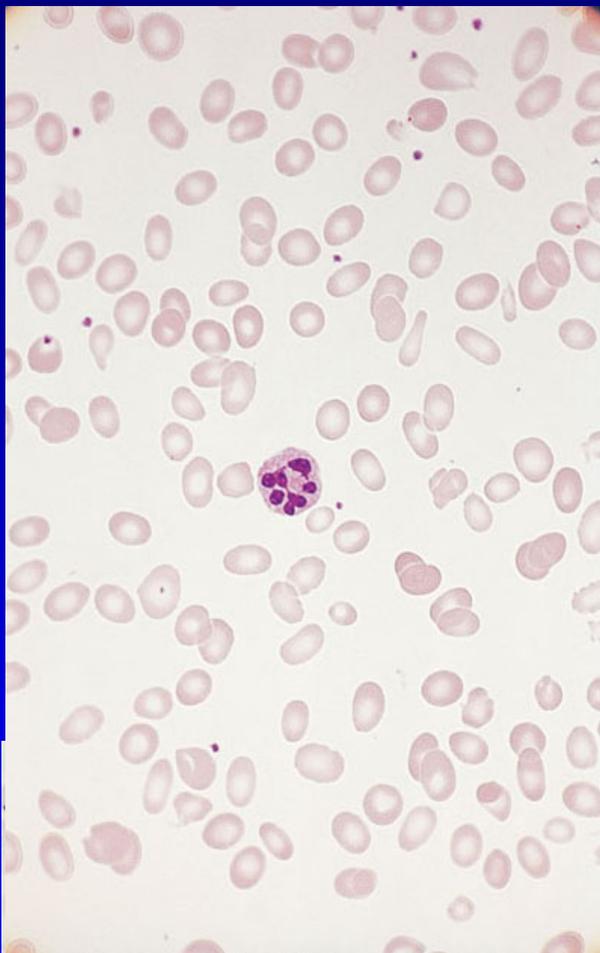
- Anemia macrocitica
- Riduzione reticolociti
- All'osservazione al microscopio due segni patognomonic:
  - Macrovalocitosi (con anisopoichilocitosi)
  - Ipersegmentazione dei granulociti neutrofili
- Mielobiopsia: iperplasia dell'eritropoiesi con megaloblastosi e predominanza degli eritroblasti basofili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

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

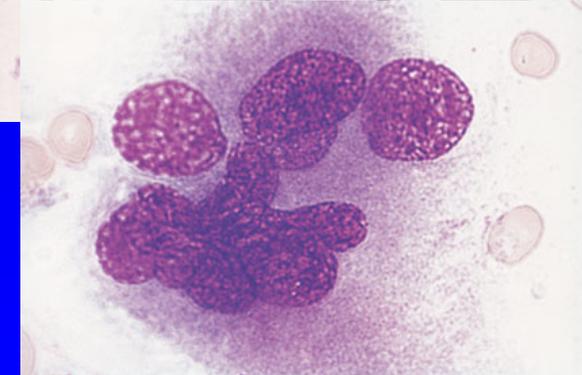
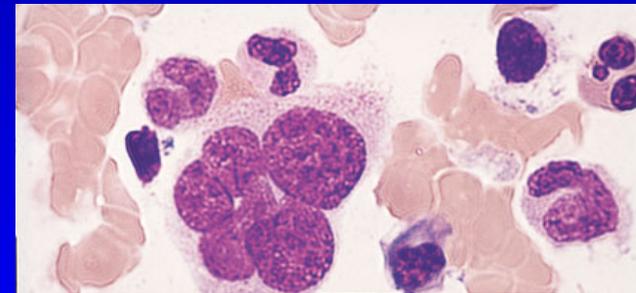
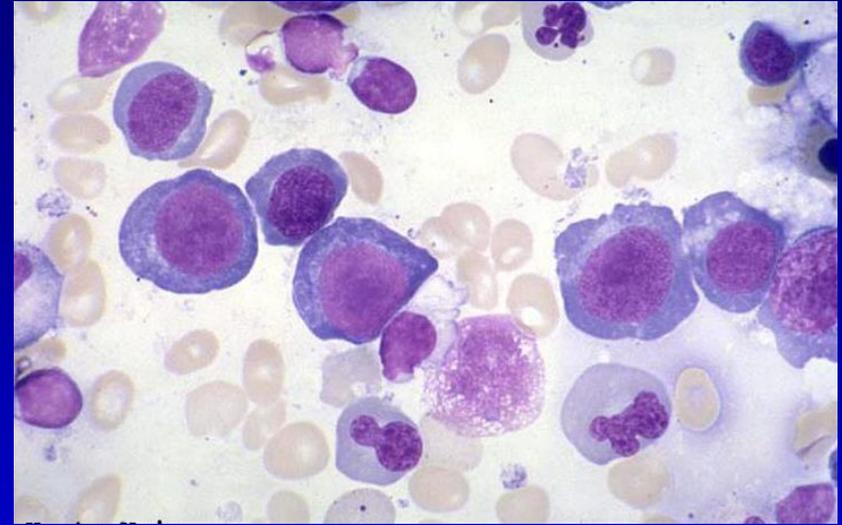
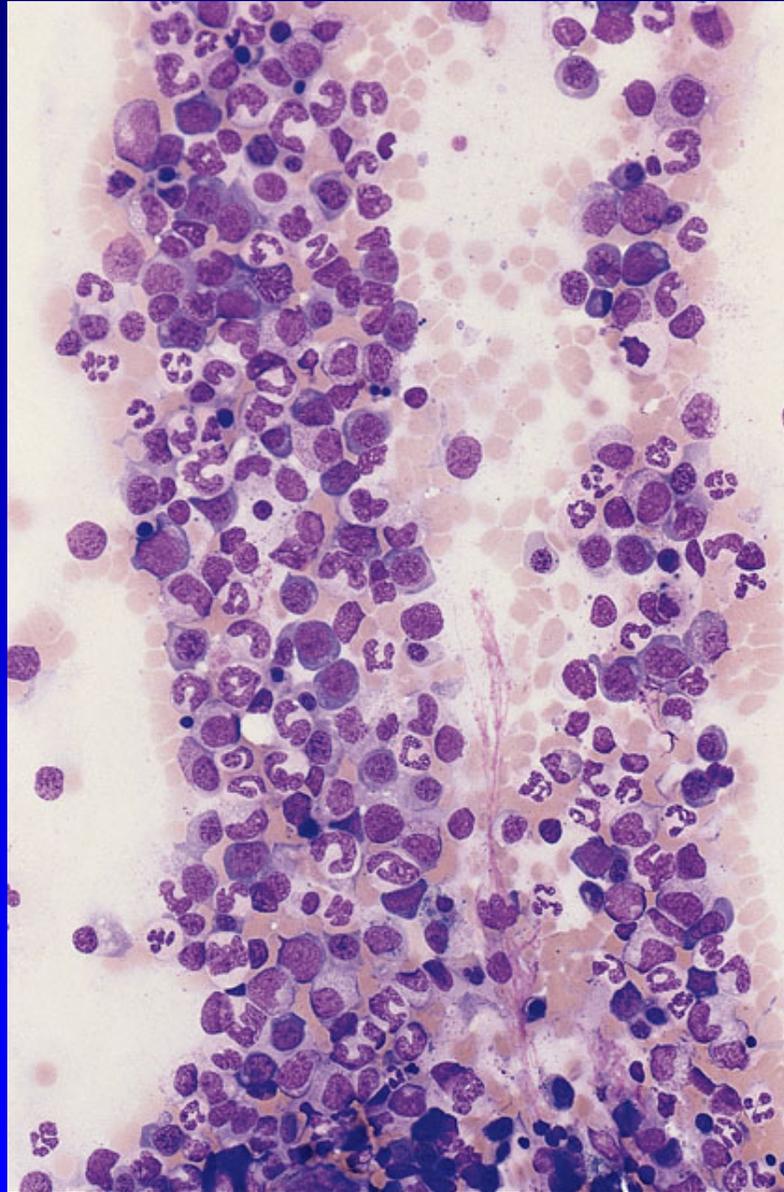
## EMOCROMO

	NORMALE	ANEMIA MEGALOBLASTICA
Hb g/dL	15.0	7.5
Eritrociti x 10 <sup>6</sup> /μL	5.000.000	2.000.000
HCT (%)	45	25
MCV (μ <sup>3</sup> )	90	125
Leucociti x 10 <sup>3</sup> /μL	6000	Normali o ridotti
Piastrine x 10 <sup>3</sup> /μL	250.000	Normali o ridotti

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI



# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI



## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

### LABORATORIO: altri parametri alterati

- Possibile leucopenia e piastrinopenia
- Iperbilirubinemia indiretta (bilirubina non coniugata) e aumento di LDH, espressione di aumentata eritroblastolisi endomidollare

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

## DIAGNOSI

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

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE: ALTRE CAUSE DI MACROCITOSI

- Alcolismo (anche senza deficit di Vit B12)
- Cirrosi epatica
- Ipotiroidismo
- Sindromi mielodisplastiche
- Anemia aplastica e aplasia selettiva degli eritrociti
- Farmaci citotossici antivirali e antineoplastici
- Gravidanza

## ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

### TERAPIA

- Terapia sostitutiva con vitamina B12 e folati (per os o per via parenterale)
- Identificazione e correzione della causa
- Risposta reticolocitaria dopo 4-7 giorni, normalizzazione dell'emoglobina dopo 1-2 mesi