

VALORI NORMALI DEI PARAMETRI RELATIVI AL METABOLISMO DEL FERRO

Ferro (Fe^{3+}) sierico legato alla transferrina (**SIDEREMIA**): 50-150 mg/dl

Capacità totale di legare il ferro della transferrina (**TIBC**): 240-360 mg/dl (1)

Percentuale di saturazione transferrina ($\text{sideremia} \times 100 / \text{TIBC}$): 20-45%

Ferritina sierica: 12-300 mg/l (2)

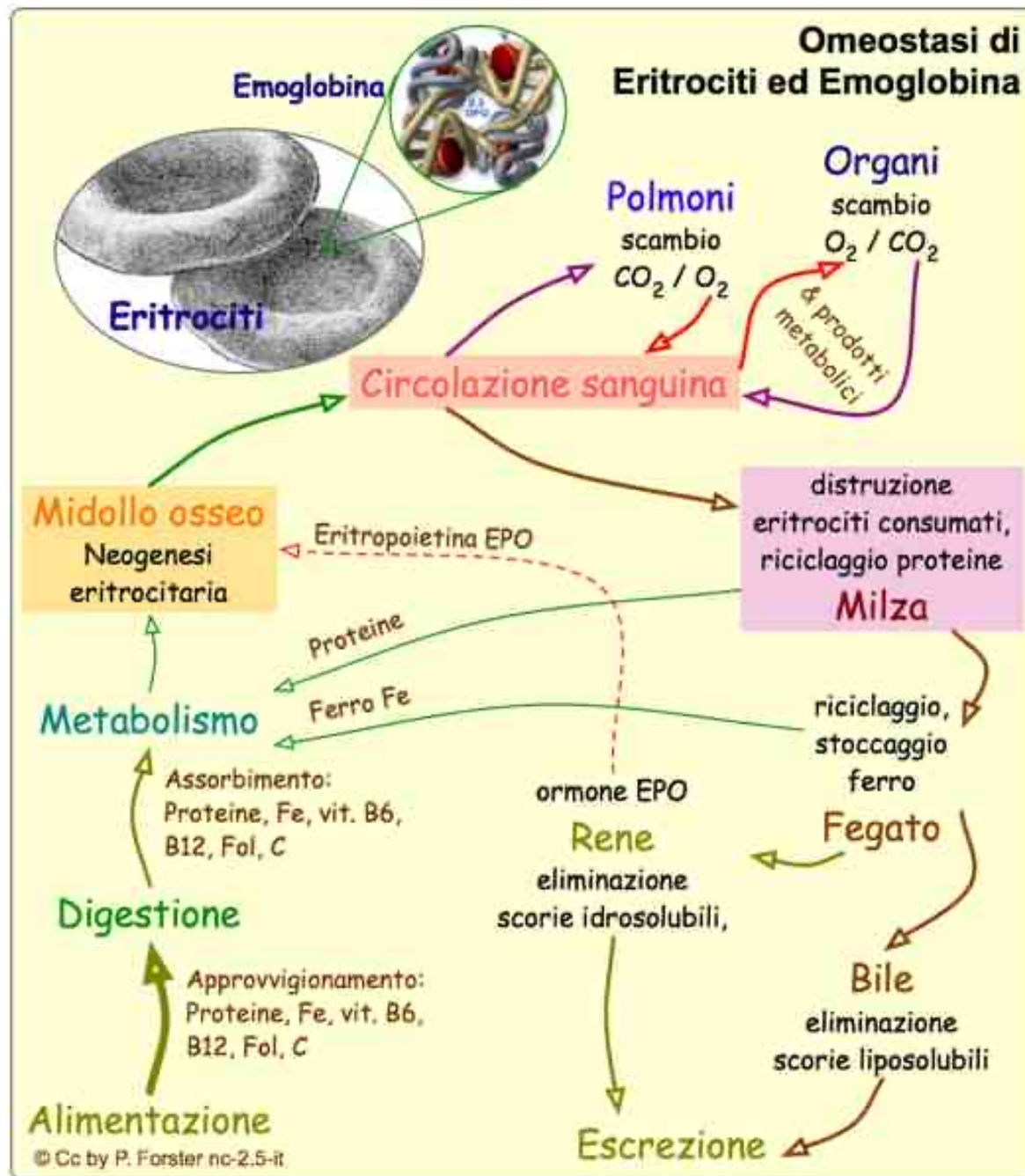
Protoporfirina eritrocitaria libera: 15-18 mg/dl (3)

(1) In carenza di ferro, cala la sideremia e sale la TIBC perché si ha una maggior percentuale di transferrina insatura

(2) La concentrazione di ferritina nel sangue (ferritina sierica) rispecchia l'entità delle riserve corporee di ferro.

(3) La protoporfirina è una molecola presente nella fase finale della sintesi del gruppo eme. Per il passaggio da protoporfirina a eme, si necessita di ferro; se questo non è presente non si ha la conversione e il valore delle protoporfirina aumenta

La valutazione della protoporfirina eritrocitaria libera è un esame importante per identificare l'anemia sideropenica.

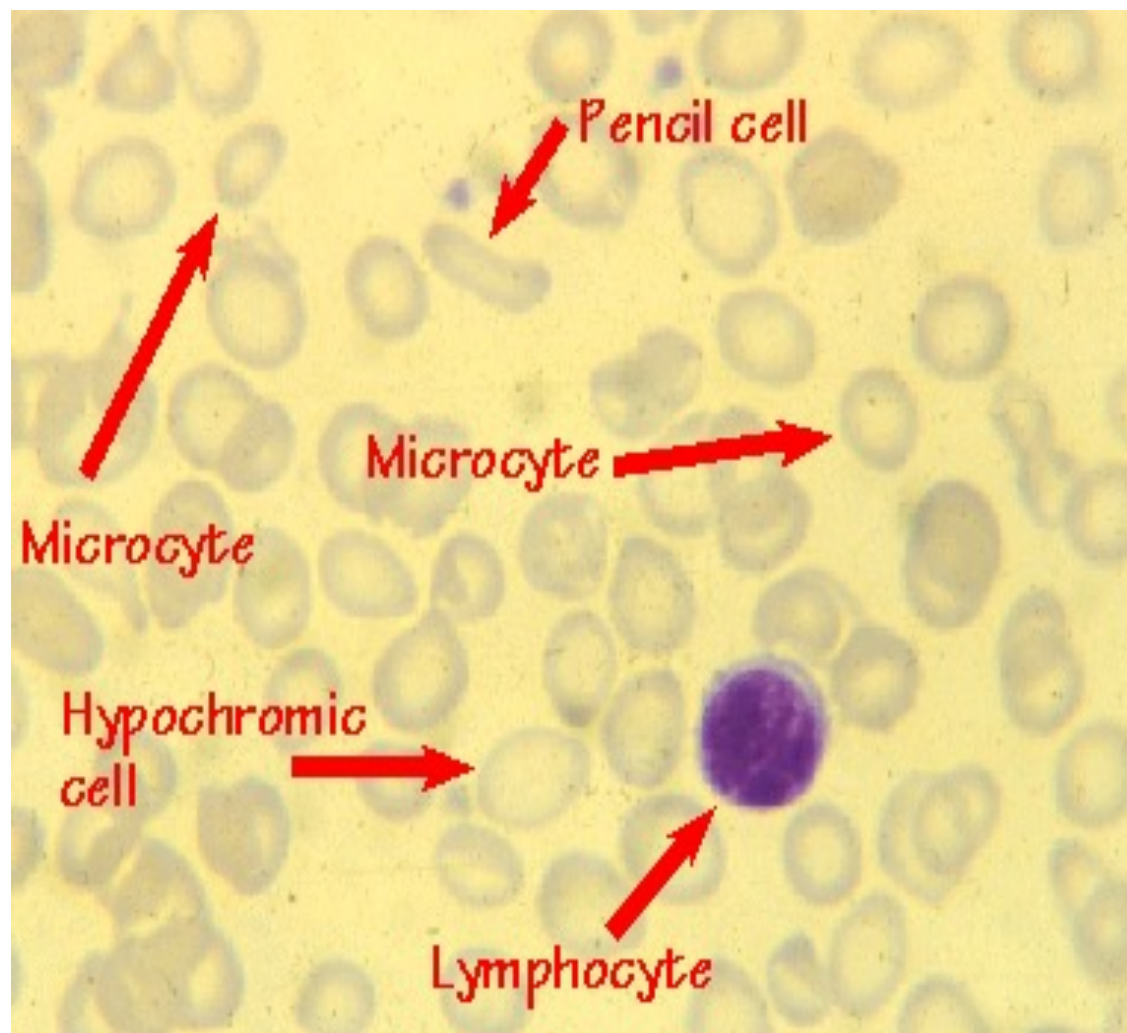


* insieme costituito dalla massa degli eritrociti circolanti e dalle cellule eritropoietiche del midollo osseo.

	Normale	Deplezione di ferro	Eritropoiesi in carenza di ferro	Anemia da carenza di ferro
Depositi di ferro →				
Ferro dell'eritrone* →				
Ferro di deposito midollare	2 - 3 +	0 - 1 +	0	0
TIBC (µg/dl)	330 ± 30	360	390	410
Ferritina sierica (µg/ml)	100 ± 60	20	10	<10
Assorbimento del ferro (%)	5 - 10	10 - 15	10 - 20	10 - 20
Sideremia (µg/dl)	115 ± 50	115	<60	<40
Situazione della transferrina (%)	35 ± 15	30	<15	<10
Sideroblasti	40 - 60	40 - 60	<10	<10
Protoporfirina Eritrocitaria (µg/dl di globuli rossi)	30	30	100	200
Eritrociti	Normali	Normali	Normali	Microciti ipocromici

Figura 3.1 Sequenza dei cambiamenti osservabili durante l'instaurarsi di una carenza di ferro. Si può evidenziare una diminuzione dei depositi di ferro valutando al microscopio la quantità di ferro immagazzinata nel sistema reticolo-endoteliale del midollo osseo, la capacità totale di legare il ferro (TIBC), i livelli di ferritina nel siero e la percentuale di ferro assorbito dopo un test di somministrazione orale di ferro. Una volta esauriti i depositi di ferro, i parametri indicativi dello stato del ferro, la sideremia, la saturazione della transferrina, il numero di sideroblasti midollari e la protoporfirina eritrocitaria cominciano ad alterarsi, l'eritropoiesi diventa meno efficiente e compare l'anemia. Se la condizione persiste, gli eritrociti diventano microcitici e ipocromici. (Da Hillman R.S., Finch C.A.: Red Cell Manual, 7ª ed., F.A. Davis Filadelfia, 1996, pag. 72, riproduzione autorizzata).

Striscio di sangue periferico di un paziente affetto da
anemia ferro-carenziale



ii) Anemie da **deficienza di vitamina B12 ed acido folico** (**anemie megaloblastiche**)*.

Eritropoiesi inefficace. Midollo ricchissimo in eritroblasti che non riescono a maturare e più grandi (=megaloblasti).

-**Carenza vit. B12** in genere per **malassorbimento**; es. **anemia perniciosa** causata dalla mancanza del *fattore intrinseco* (*cofattore essenziale all'assorbimento della vit.B12 a livello intestinale*; la sua non produzione da parte delle cellule parietali gastriche è legata a fenomeni autoimmuni).

-**Deficit di acido folico** quasi sempre per **dieta inadeguata** o richieste aumentate (gravidanza, allattamento, adolescenza)

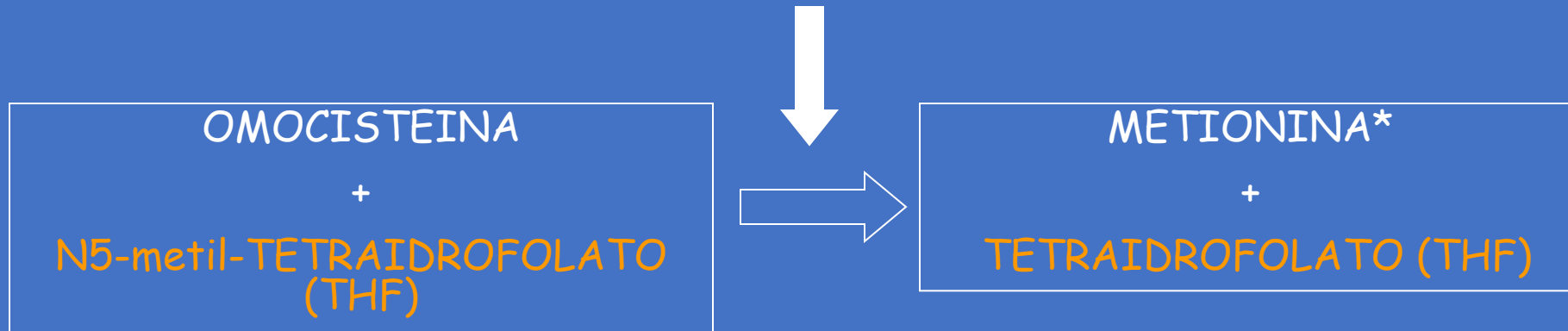
Deficienza vit. B12 ed ac. folico → **alterata sintesi DNA** (colpisce tessuti altamente proliferanti come il midollo)

*il numero dei globuli rossi è diminuito, ma il loro volume è elevato perciò l'ematocrito può scendere ma non necessariamente.

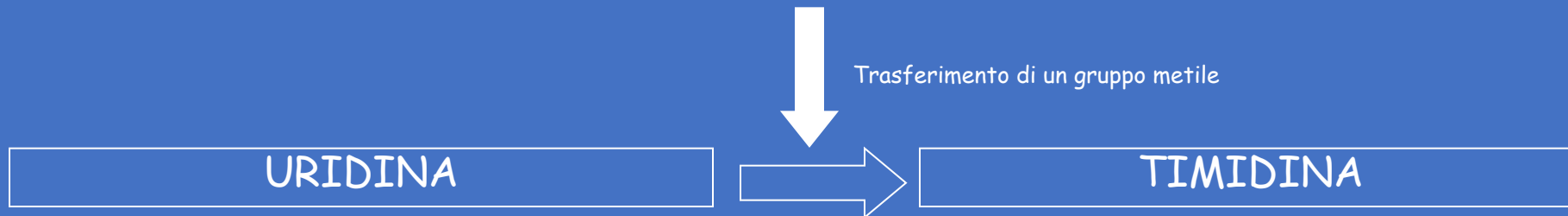
ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12

- **Vit B12:**

- Co-enzima della METIONINA SINTETASI**

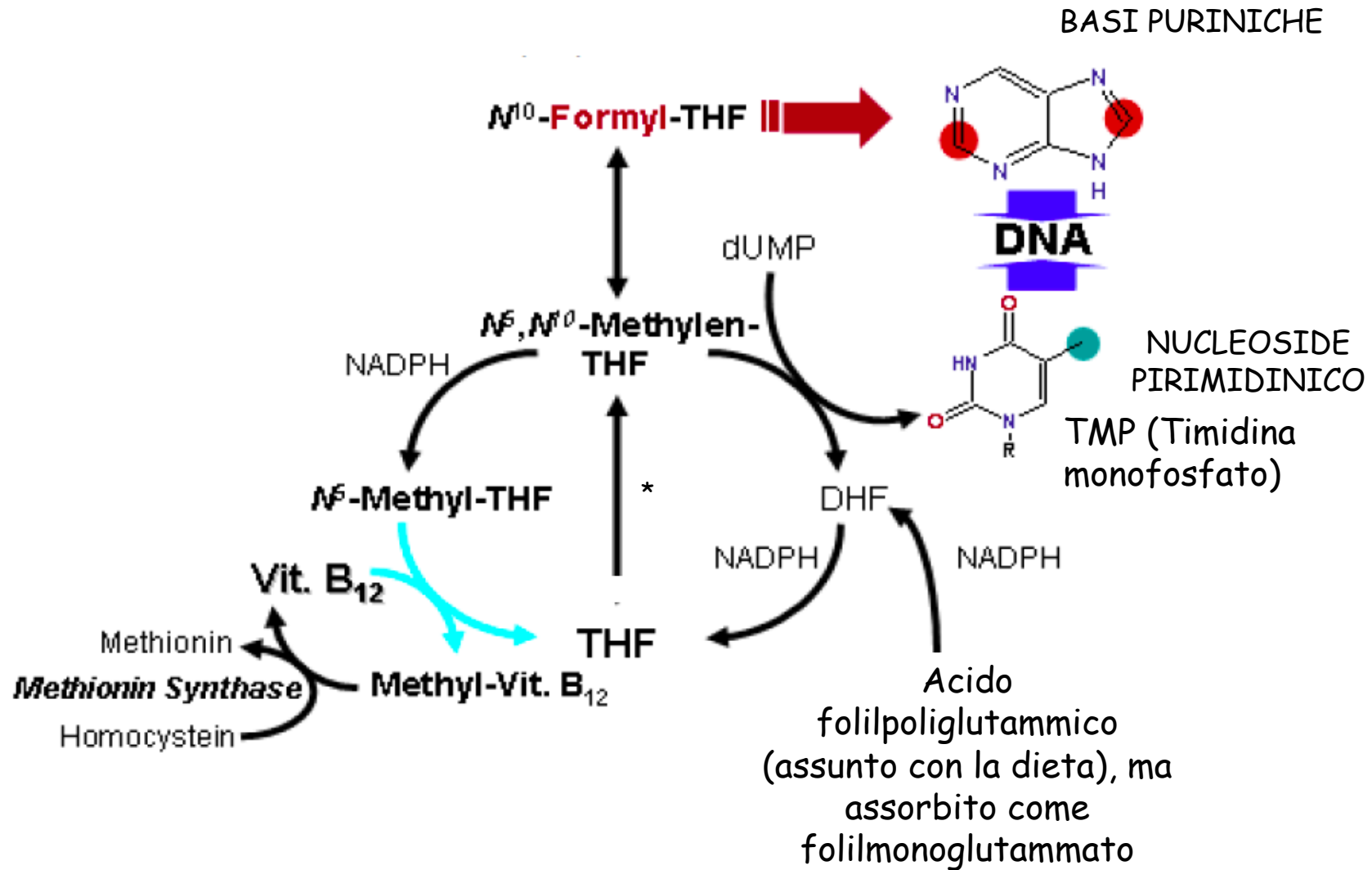


- **N5, N10 metilen THF: Co-enzima della TIMIDILATOSINTETASI**

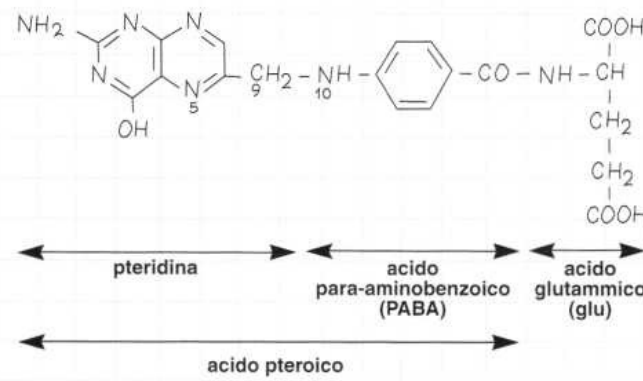


*La **metionina** è un donatore di metili

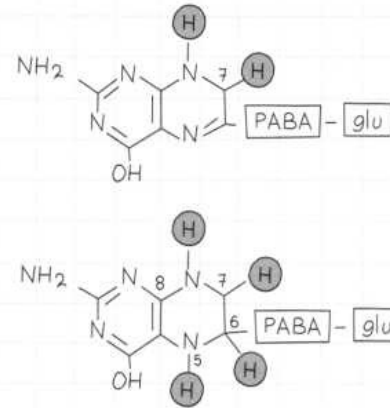
**Nucloeside
pirimidinico**



*recharged with a methylene group in a reaction involving serine

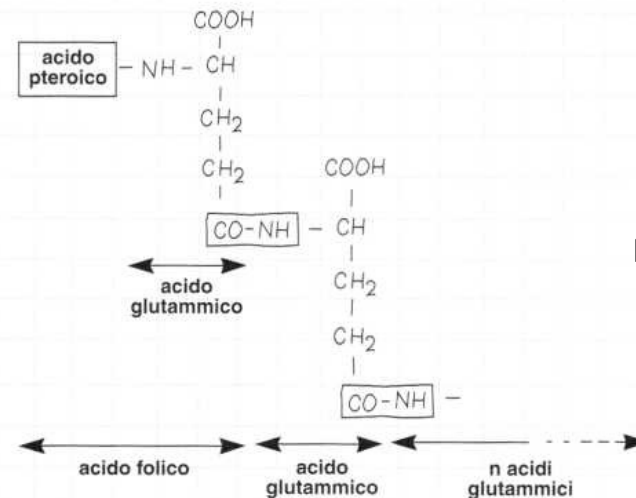


FORMA OSSIDATA
MOLTO RARA IN NATURA
STABILE AL CALORE
BIODISPONIBILITÀ MOLTO ALTA (85%)



IN SUPPLEMENTI E ALIMENTI FORTIFICATI

Forme
biologicamente
attive



Presenti negli alimenti

I folati hanno una biodisponibilità molto minore (del 50%) rispetto all'acido folico oltre ad essere anche molto termolabili (oltre il 50% dei folati vengono persi in cottura).

Anemia megaloblastica

Definizione:

- **Alterazione** nella **sintesi** del **DNA**, per cui la cellula si accresce senza però dividersi. Effetti sia su linea mieloide che eritroide: emazie macrocitiche e diversi gradi di pancitopenia
- Coinvolge anche altre cellule con rapido turnover (cellule gastro-intestinali)
- E' data dalla **carenza di folati e vitamina B₁₂**

ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI

EMOCROMO

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

***HCT** (ematocrito) ↓ : il volume dei singoli GR (**MCV** ↑) non compensa la riduzione del numero → ematocrito totale cala

MCH ↑: i GR sono più grandi e più ricchi di Hb; **MCHC**= normale

Reticolociti ↓

RDW ↑

LA FUNZIONE DELLA VIT B12 e' STRETTAMENTE CORRELATA ALLA FUNZIONE DEL FOLATO

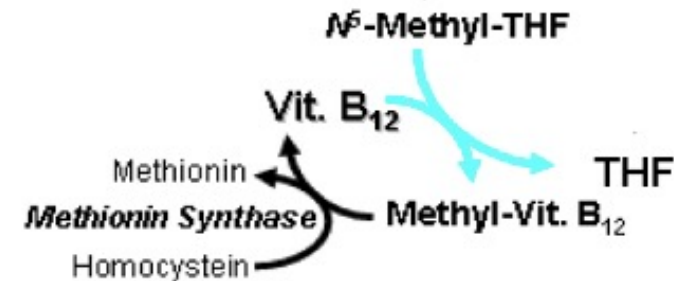
Manifestazioni cliniche di carenza di folato e di B12 sono simili

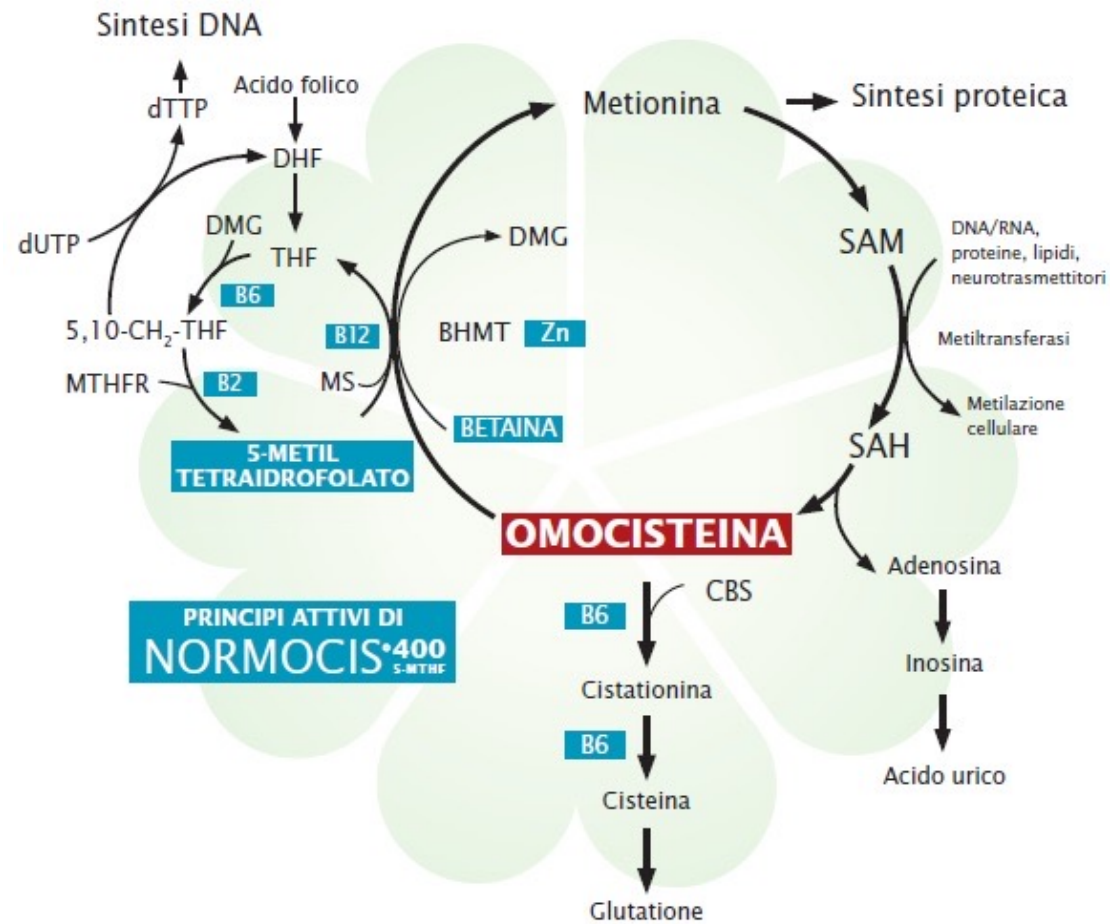
TRAPPOLA DEL FOLATO

**CARENZA SECONDARIA DI FOLATI IN PRESENZA DI
CARENZA DI VITAMINA B12**

N⁵-metilTHF deve essere convertito nella forma **THF** dall'enzima metionina sintasi per poter essere riutilizzato.

I folati hanno una biodisponibilità molto minore (del 50%) rispetto all'acido folico oltre ad essere anche molto termolabili (oltre il 50% dei folati vengono persi in cottura).





Metilazione del DNA =
Regolazione
epigenetica
dell'espressione genica

THF tetraidrofolato
MTHFR metil-tetraidrofolato-reduttasi
5,10-CH₂-THF metilentetraidrofolato
BHMT betaina-omocisteina-metiltransferasi
CBS cistationin-beta-sintetasi
SAM s-adenosil metionina
SAH s-adenosil-omocisteina
MS metionin sintetasi-reduttasi

Iperomocisteinemia da causa genetica

Deficit dell'enzima CBS

Difetto genetico dell'enzima MTHFR per mutazioni

Se manca il folato (o la vitamina B₁₂):

1) La carenza di folati compromette la sintesi delle basi azotate, interferendo sia con la formazione delle purine sia con la sintesi delle pirimidine.

Il blocco di entrambe queste vie determina una ridotta produzione e riparazione del DNA, con conseguente rallentamento della proliferazione e della differenziazione cellulare. Durante lo sviluppo embrionale precoce, questo si traduce in **un'insufficiente replicazione delle cellule del tubo neurale, aumentando il rischio di difetti di chiusura del tubo neurale (come spina bifida e anencefalia).**

2) L'omocisteina non viene convertita in metionina e si accumula nel sangue → iperomocisteinemia.

L'omocisteina in eccesso è tossica per l'endotelio e per le cellule embrionali; inoltre è **alterata la metilazione del DNA** (poiché non viene rigenerata la metionina e di conseguenza non si forma S-adenosilmetionina, essenziale per le reazioni di metilazione tramite l'enzima SAM-metiltransferasi) e induce stress ossidativo e apoptosi.

Il **tubo neurale** risente più di altri tessuti della carenza di folati perché, durante la sua formazione (si forma e si chiude tra il 21° e il 28° giorno post-concepimento), richiede **replicazione cellulare rapidissima, regolazione epigenetica precisa e integrità cellulare elevata** — tutti processi che **dipendono dai folati**.

I folati si trovano in abbondanza in alcuni alimenti come le verdure a foglia verde (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), le arance, i legumi, i cereali, frutta come limoni, kiwi e fragole e nel fegato. **Il processo di cottura però distrugge la grande maggioranza di folato presente nei cibi.**

La vitamina B12 si trova in fegato, rognone, carne, pesce, crostacei, frutti di mare, pollame, latte, uova.

Il Vegetariano non mangia questo



il Vegano non mangia neanche questo



Tabella 1 – MODELLI ALIMENTAZIONE VEGETARIANA PIU' SEGUITI

TIPO DI DIETA	NATURA DELLA DIETA (tutte senza carne e pesce)
VEGETARIANA	Nel linguaggio comune si utilizza il termine "vegetariana" per intendere la "latto-ovo-vegetariana". Può includere o meno uova e latticini
LATTO-OVO-VEGETARIANA	Include uova, latte e derivati
LATTO-VEGETARIANA	Include i latte e latticini, ma non le uova.
OVO-VEGETARIANA	Include le uova e i loro derivati, ma non i latticini.
VEGANA	Esclude le uova, i latticini e il miele
VEGANA CRUDISTA	Si basa sul consumo di verdure, frutta, frutta secca e semi oleaginosi, legumi e cereali germogliati. La percentuale di alimenti consumati crudi può variare dal 75% al 100%

Emopatie maligne

I criteri classificativi delle emopatie maligne sono:

1) andamento clinico:

Leucemie acute : rapidità di insorgenza dei sintomi e della progressione della malattia che, se non curata, può condurre a morte in breve tempo

Leucemie croniche: decorso in genere molto meno tumultuoso

2) affiliazione di linea cellulare

Linea linfoide B o T

Linea mieloide

3) sito primario di localizzazione:

Leucemia: origina nel midollo emopoietico e invade il sangue periferico

Linfoma: origina nei linfonodi e tende a formare più “massa neoplastica” localmente, che diffondere nel sangue periferico dando iperleucocitosi

LEUCEMIE

ORIGINANO DA ESPANSIONE CLONALE DI CELLULE STAMINALI NON ANCORA ORIENTATE O DI PROGENITORI ORIENTATI VERSO UN FENOTIPO MIELOIDE O LINFOIDE, BLOCCATI IN UN PARTICOLARE STADIO DEL PROCESSO DIFFERENZIATIVO.

LA MAGGIOR PARTE DELLE LEUCEMIE MOSTRA ALTERAZIONI CROMOSOMICHE E/O MUTAZIONI GENICHE CHE ALTERANO LA PRODUZIONE O L'ATTIVITA' DI PROTEINE REGOLATRICI DELLA PROLIFERAZIONE E DIFFERENZIAZIONE.

LE MUTAZIONI INFLUISCONO SUL CICLO CELLULARE E SULLA MORTE CELLULARE PROGRAMMATA DELLE CELLULE EMOPOIETICHE A VARI LIVELLI MATURATIVI, DANDO ORIGINE AD UN CLONE CHE SI ESPANDE IN MANIERA AUTONOMA PRODUCENDO CELLULE CON LE STESSA CARATTERISTICHE FENOTIPICHE E MOLECOLARI.

EZIOPATOGENESI

Generalmente sconosciuta. Cause ritenute in grado di favorire una trasformazione leucemica sono:

- Radiazioni ionizzanti
- Sostanze chimiche (Benzene, pesticidi)
- Precedenti chemio o radioterapia
- Virus Le infezioni da EBV e HTLV-1 (il virus umano T-linfotropico 1) sono state collegate all'insorgenza di tumori del sangue, leucemie e linfomi.
- Coloranti Alimentari (evidenze ma non dimostrato)
- Fumo

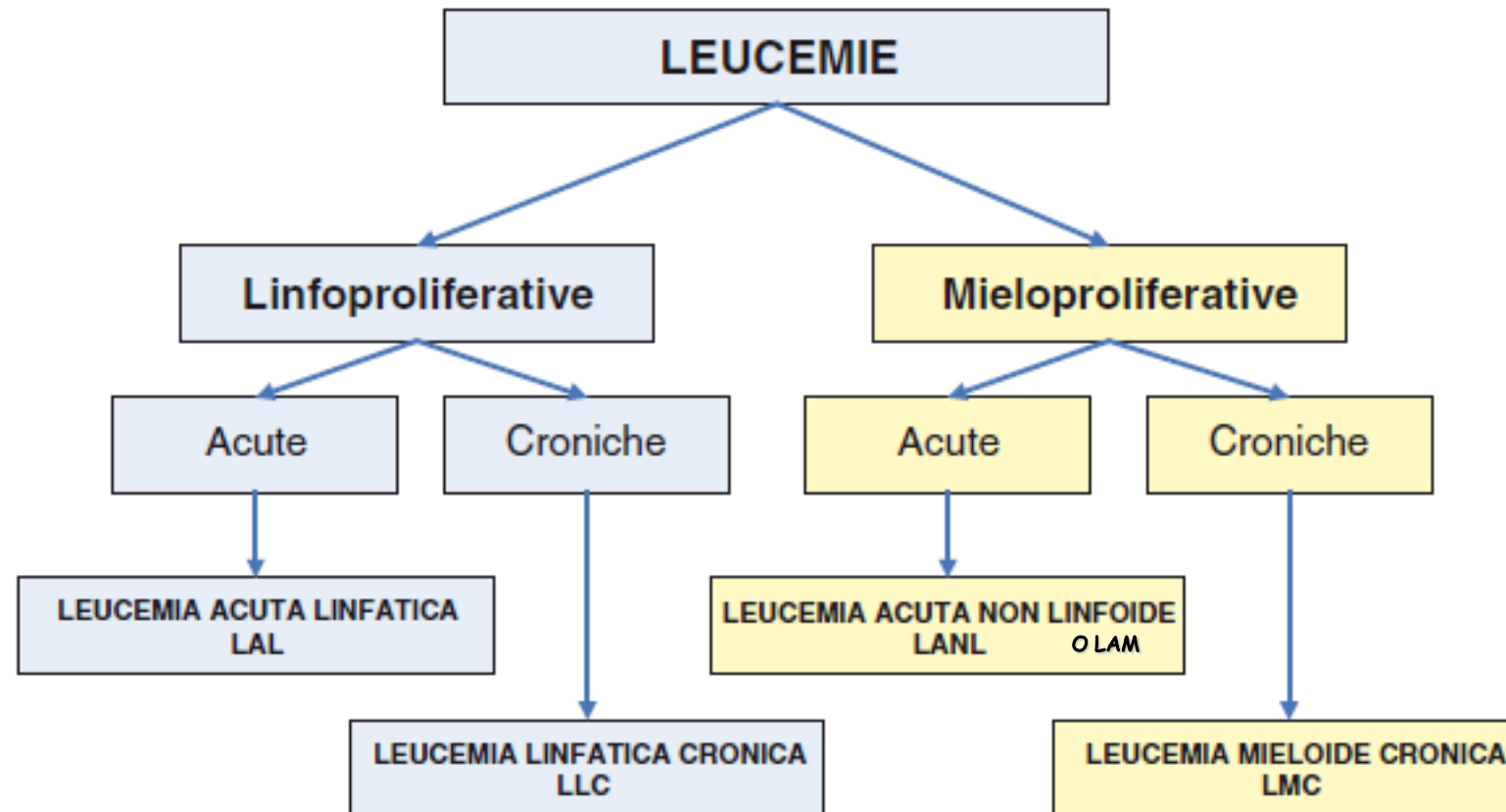


Figura 25.25

Classificazione generale delle leucemie.

Le leucemie vengono classificate in funzione del grado di maturità delle cellule leucemiche stesse.

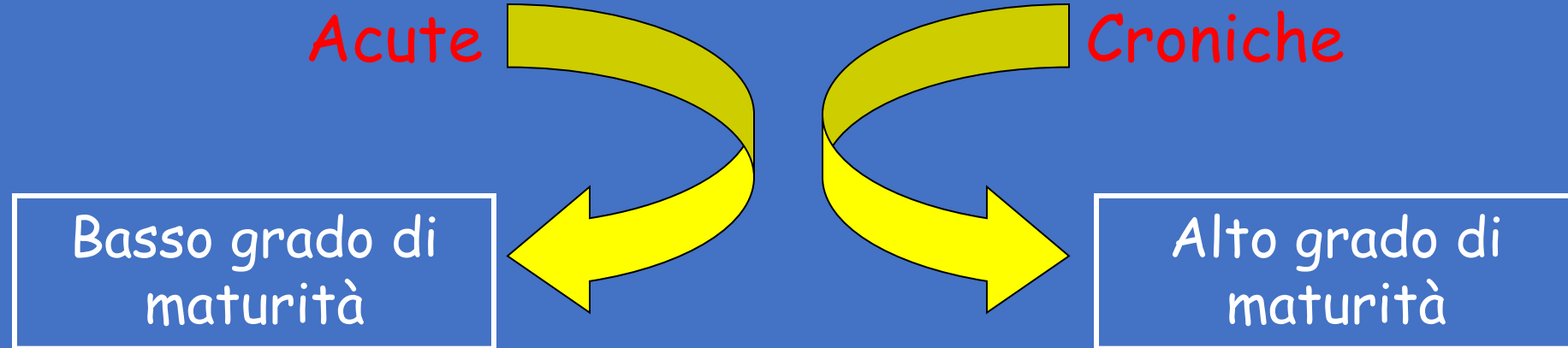


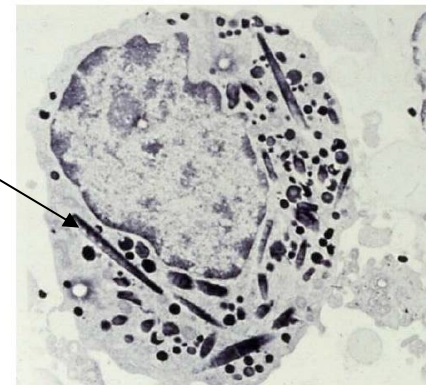
Tabella 25.21

Classificazione delle leucemie in base al decorso clinico

Caratteristiche	Acute	Croniche
Esordio clinico	Improvviso	Lento
Progressione	Rapida	Lenta
Sintomi	Severi	Moderati
GB numero	Variabile	Elevato
GB tipologia	Immaturo	Più maturi
Bastoncelli di Auer*	Possibili	Mai osservati
Epatosplenomegalia**	Assente - moderata	Usualmente severa
Anemia e trombocitopenia	Presente	Presenza variabile

*Sono granuli azzurrofili (lisosomi anomali) fusi fra loro a formare strutture bastoncellari. Tipicamente alti nella leucemia mieloide acuta

** per accumulo di cellule leucemiche in milza e fegato



Sangue periferico di una donna di 22 anni che mostra un grosso aumento del buffy coat (= globuli bianchi + piastrine)

