

# Anemie macrocitiche

Luciano Masini

Ematologia

ASMN

Reggio Emilia

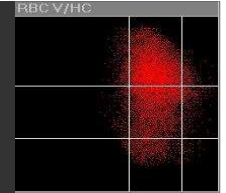
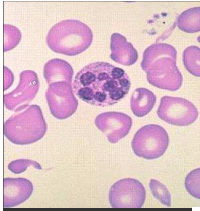
Maria Brini

Ordine dei Medici

Reggio emilia

16/4/2010

*Scuola Formazione  
Medicina Generale*



## Definizione

- Per anemia si intende una riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico

- **Criteri WHO**

maschi                      Hb <13 gr/dl

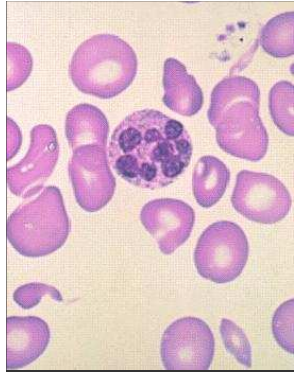
femmine                     Hb <12 gr/dl

- **Grado di anemia**

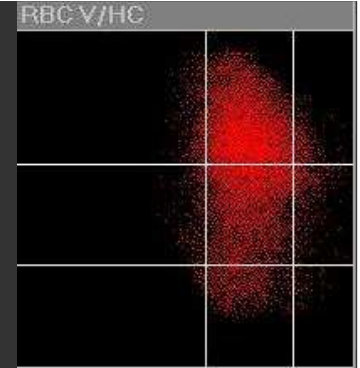
Lieve                         >10 gr/dl

Moderata                    8-10 gr/dl

Severa                        <8 gr/dl



# CLASSIFICAZIONE EZIOPATOGENETICA DELLE ANEMIE

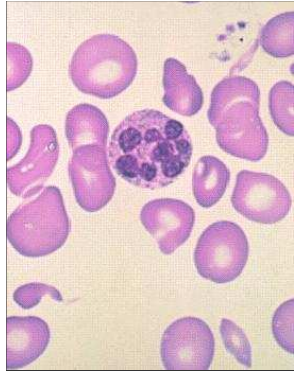


## Alterata produzione eritrocitaria

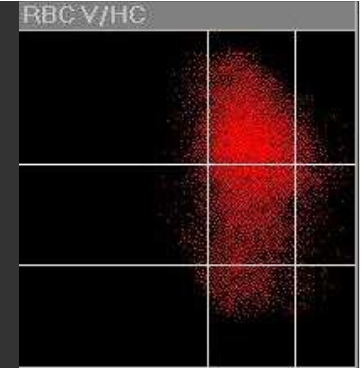
- a) Quantitativa
- b) Qualitativa

## Aumentata distruzione eritrocitaria

## Aumentate perdite ematiche



# ANEMIE DA ALTERATA PRODUZIONE



## DEFICIT QUALITATIVO

frequenti

meno frequenti

rare

a. sideropenica

a. da carenza cobalaminica

difetti del metabolismo  
purinico e pirimidinico

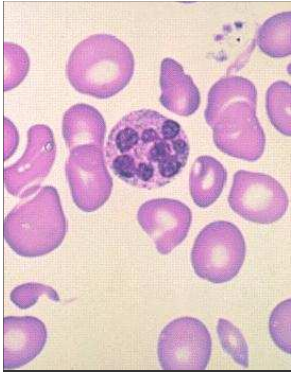
talassemie

a. da carenza di folati

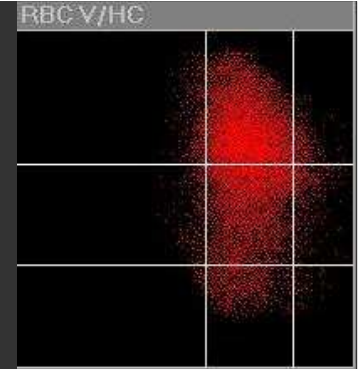
atransferrinemia

emoglobinopatie

porfirie



# LA DIAGNOSI DI ANEMIA E' ESTREMAMENTE SEMPLICE



$$ANEMIA = \downarrow HB$$

*(!! emodiluizione, emoconcentrazione, emorragia in atto)*

*LA DIAGNOSTICA SI ARTICOLA QUINDI IN SENSO  
PRETTAMENTE DIFFERENZIALE*

PARAMETRI PIU' FREQUENTEMENTE USATI

**RBC**

**HB**

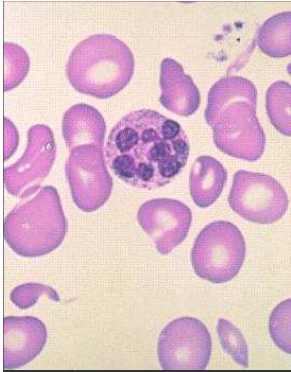
**HT**

**MCV**

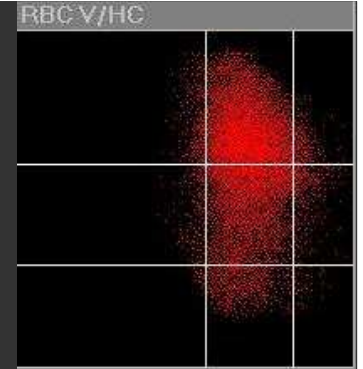
**MCH**

**MCHC**

reticolociti



# CARATTERISTICHE DEGLI ERITROCITI FRA



**MICROSCOPIA**

**AUTOMAZIONE**

**Alterazioni morfologiche**

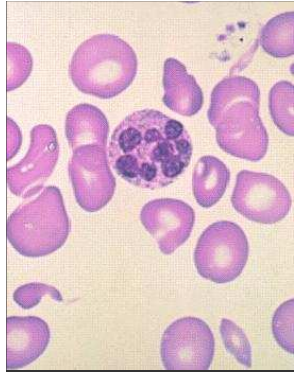
**Poichilocitosi**

**Inclusi eritrocitari**

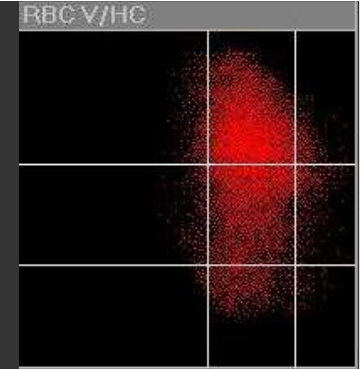
**Anisocitosi**

**Microcitosi – Macroцитosi**

**Ipocromia – Ipercromia**

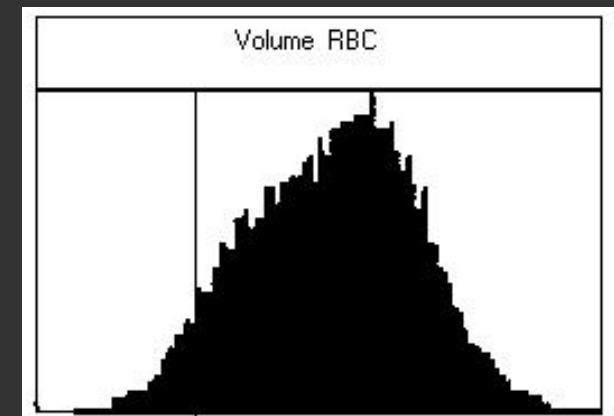
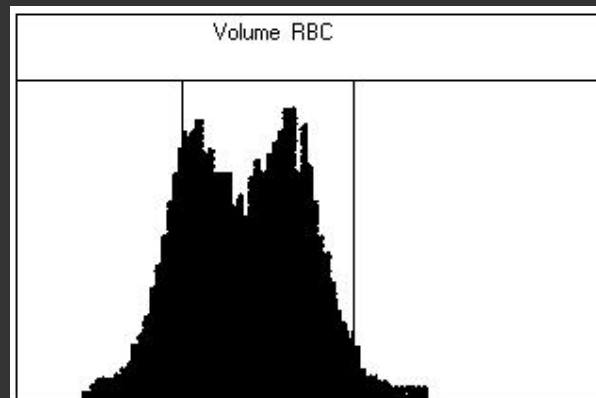
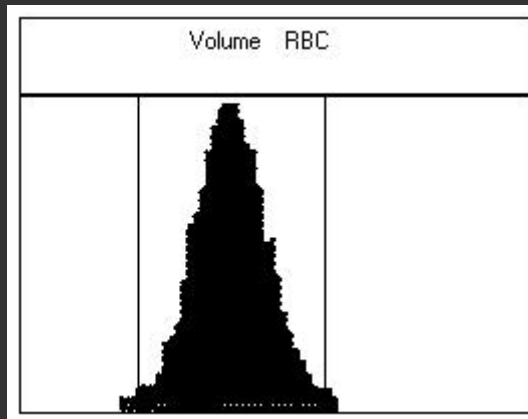


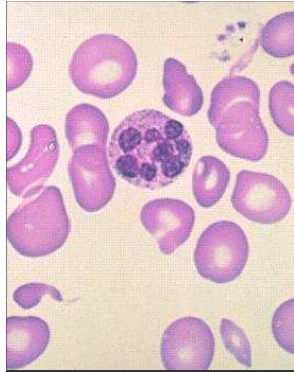
# VALUTAZIONE QUANTITATIVA DEGLI ERITROCITI



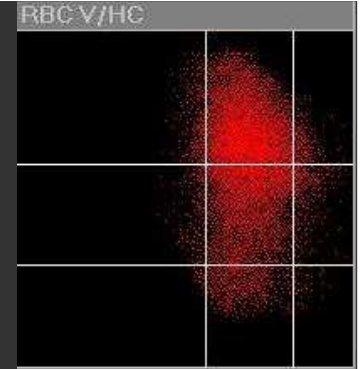
- *INDICI DI WINTROBE*
- *CURVE DI DISTRIBUZIONE VOLUMETRICA ERITROCITARIA*
- *CITOGRAMMA VOLUME/CONCENTRAZIONE DI EMOGLOBINA*

## *CURVA DI DISTRIBUZIONE DEL VOLUME ERITROCITARIO*





# AP = ANEMIA MACROCITICA NORMOCROMICA



Anemia megaloblastica nel MO e macro-ovalociti e schizociti nel SP

Il deficit di vit.B12 in conseguenza della persistenza della sintesi di RNA e di proteine e della ritardata sintesi del DNA agisce soprattutto sulle cellule a rapido accrescimento; nel MO conduce a:

anemia macrocitica normocromica \*

pistrinopenia

leucopenia ed ipersegmentazione dei P. Neutrofili

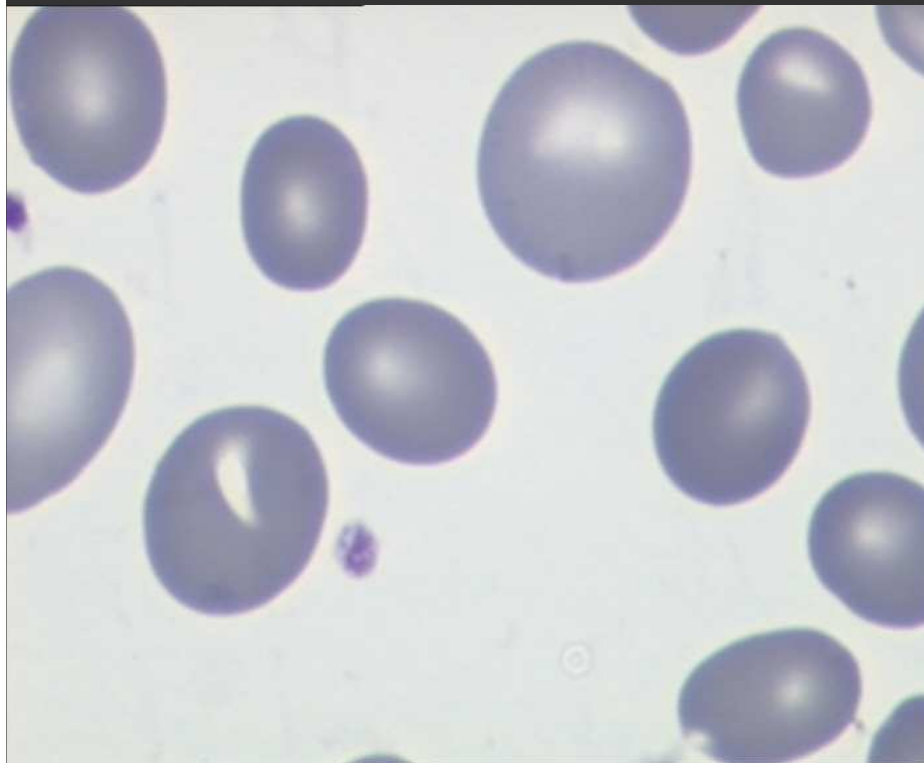
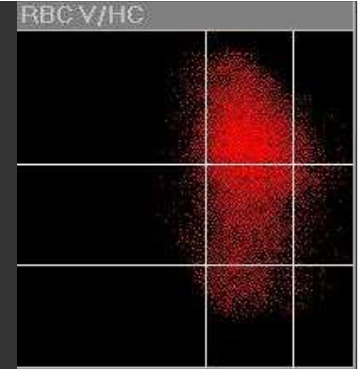
\*La Hb è sintetizzata in eccesso durante il periodo intermitotico, allungato per ridotta formazione di DNA. Quando la percentuale di Hb porta alla cessazione dell'attività nucleare, le emazie ed i Reticolociti avranno dimensioni superiori alla norma, concentrazione di Hb normale ed elevato contenuto di Hb

Questi reticulociti diverranno macrovalociti normocromici, e saranno presenti schizociti per lisi dei macroovalociti.





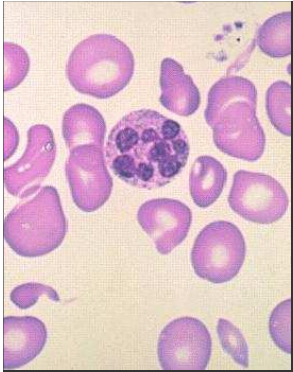
# DISERITROPOIESI PERIFERICA



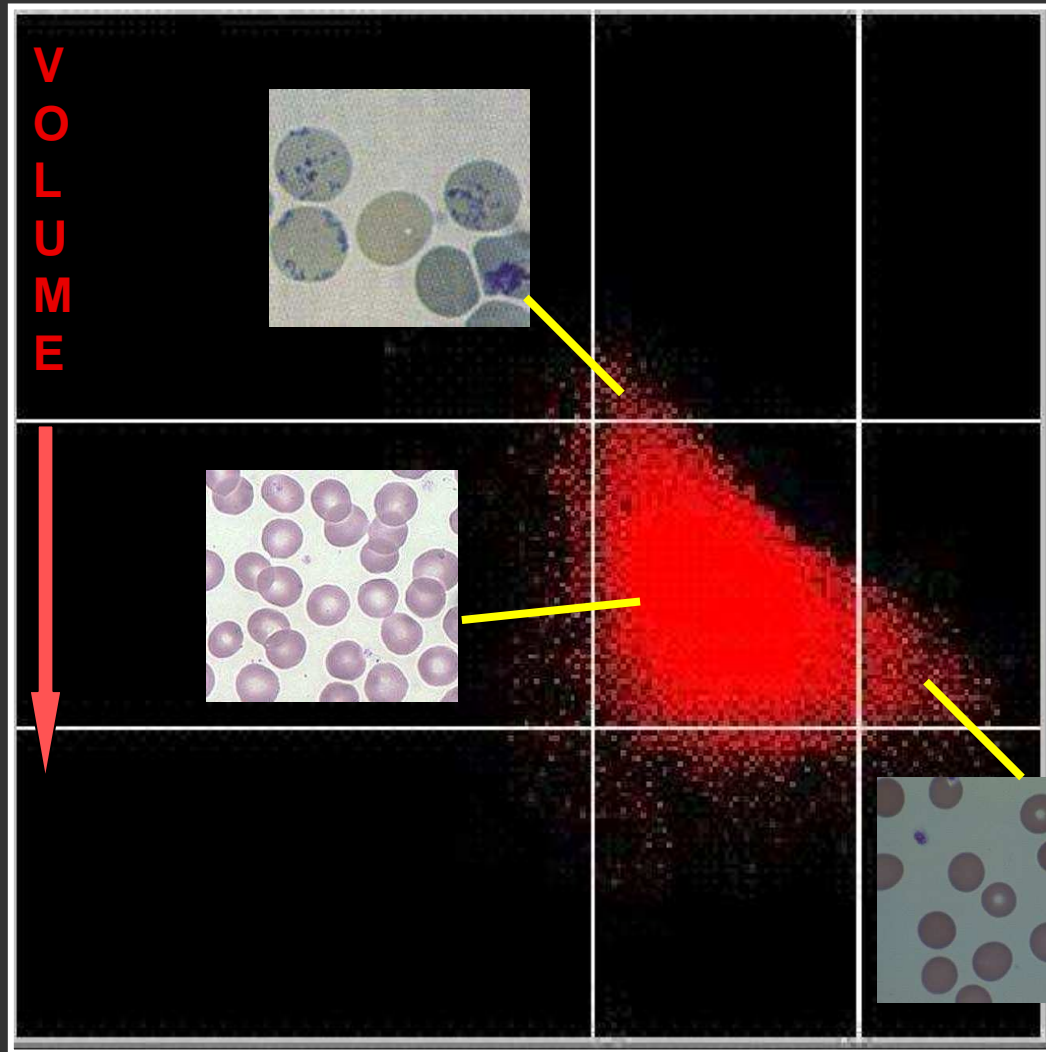
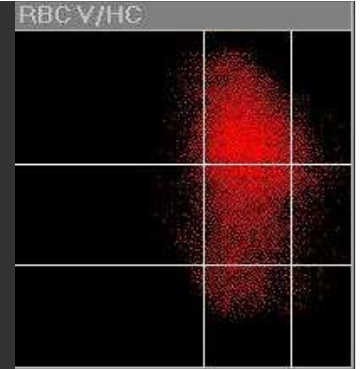
*MACROCITOSI*  
*MCV > 100*



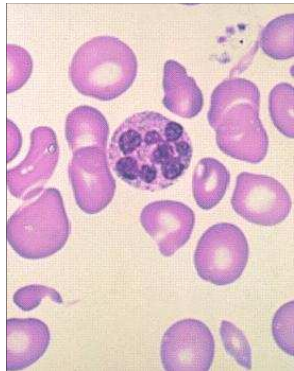
*ANISOPOICHILOCITOSI*



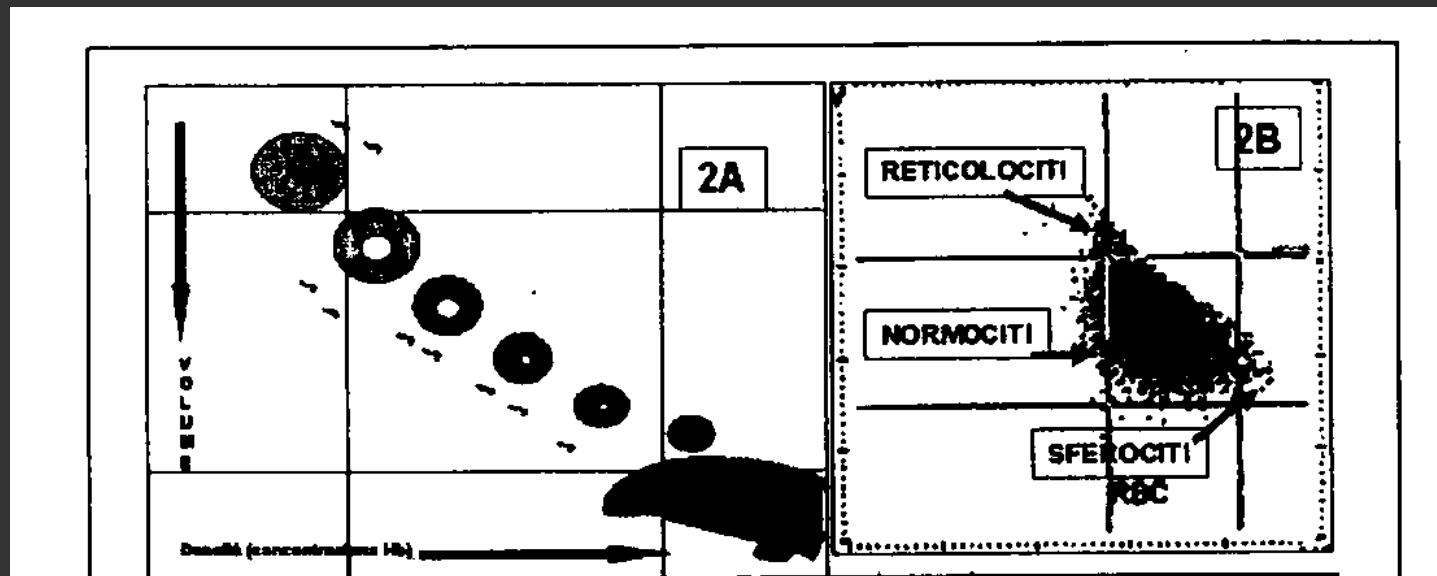
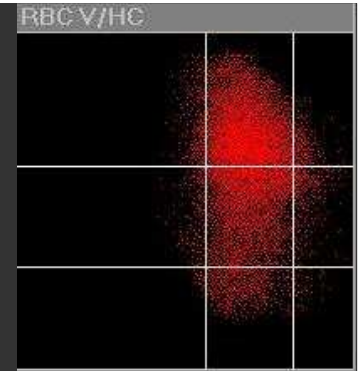
# CITOGRAMMA



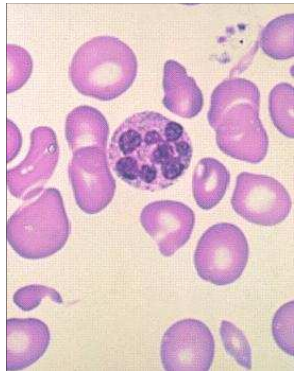
Densità (concentrazione Hb)



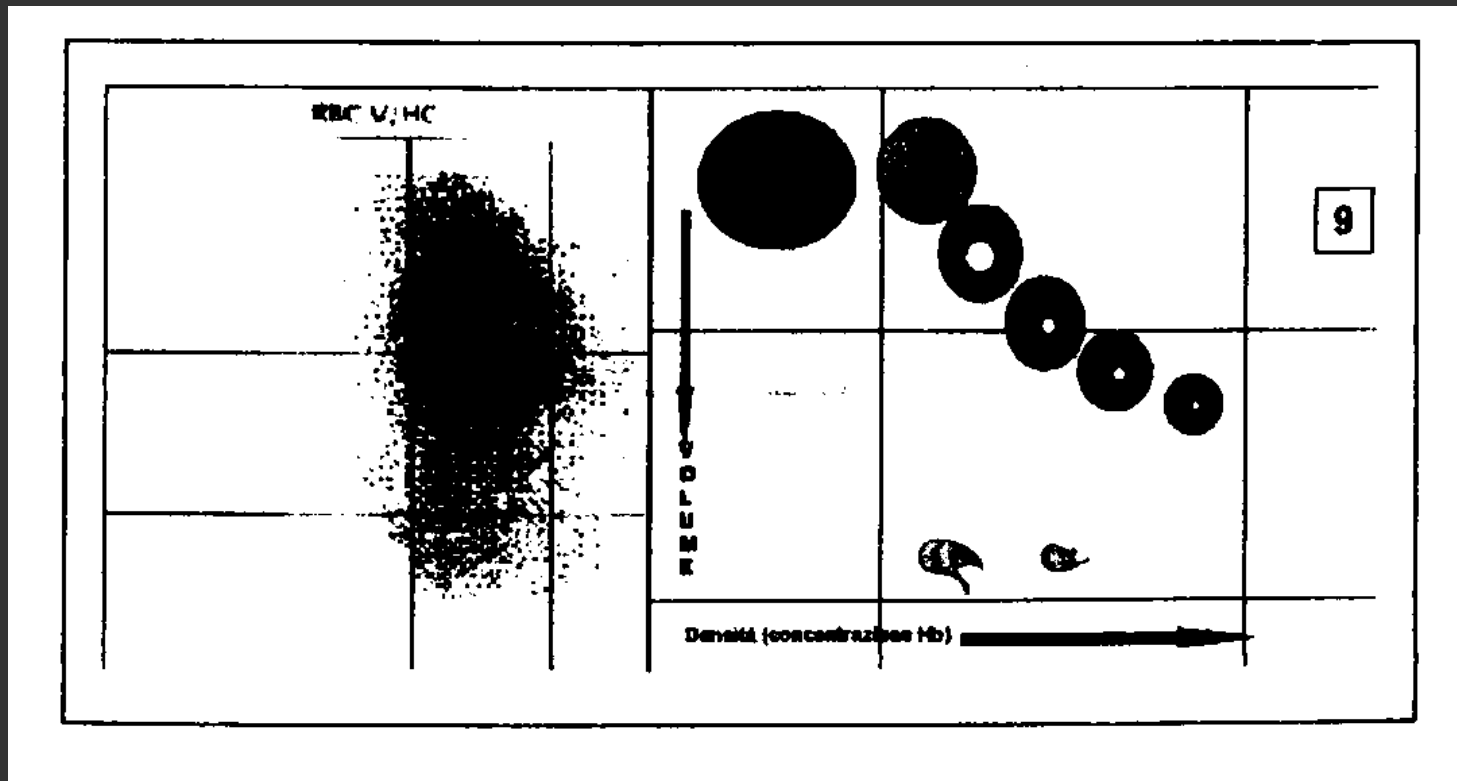
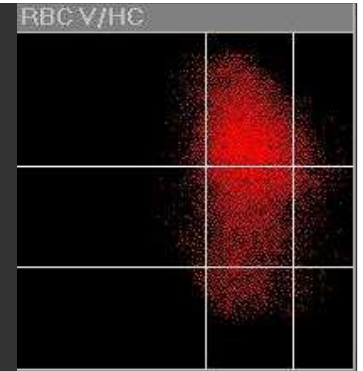
# CITOGRAMMA NORMALE



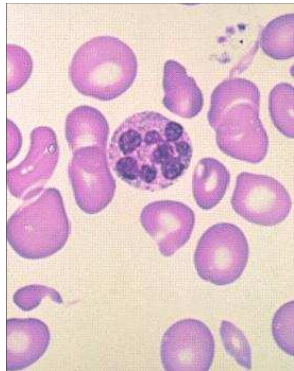
*Rocco V. e altri, 53° Congresso Nazionale AIPAC*



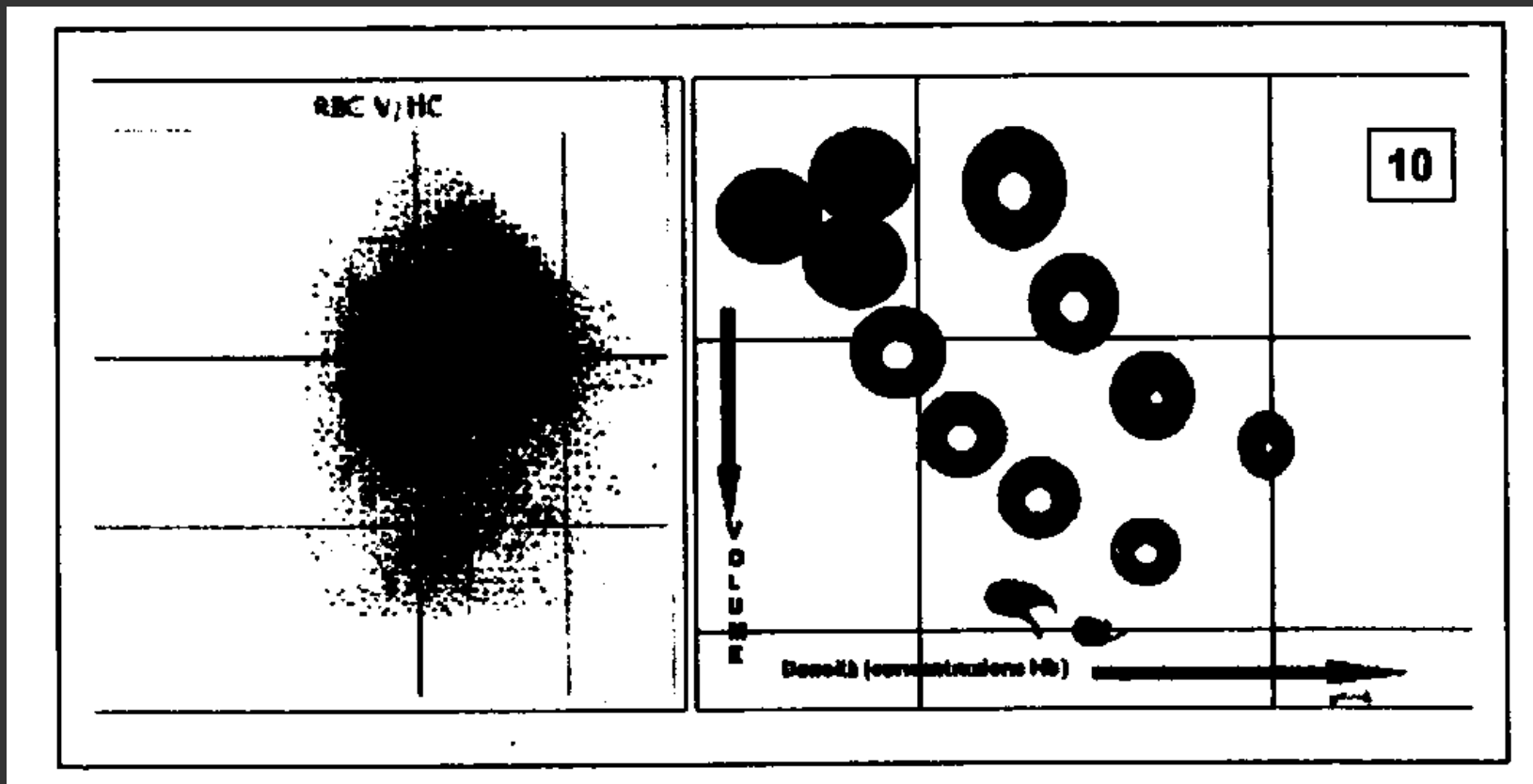
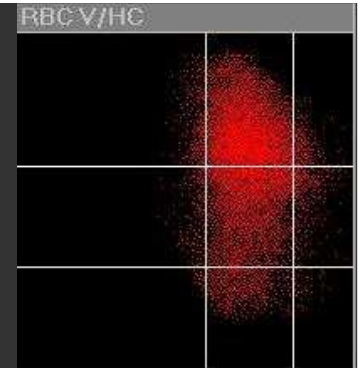
# CITOGRAMMA AP



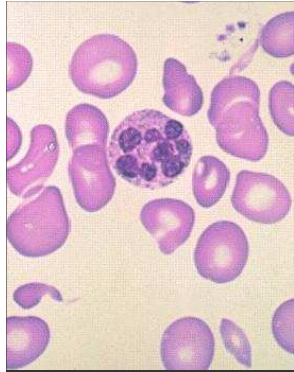
***Rocco V. e altri, 53° Congresso Nazionale AIPAC***



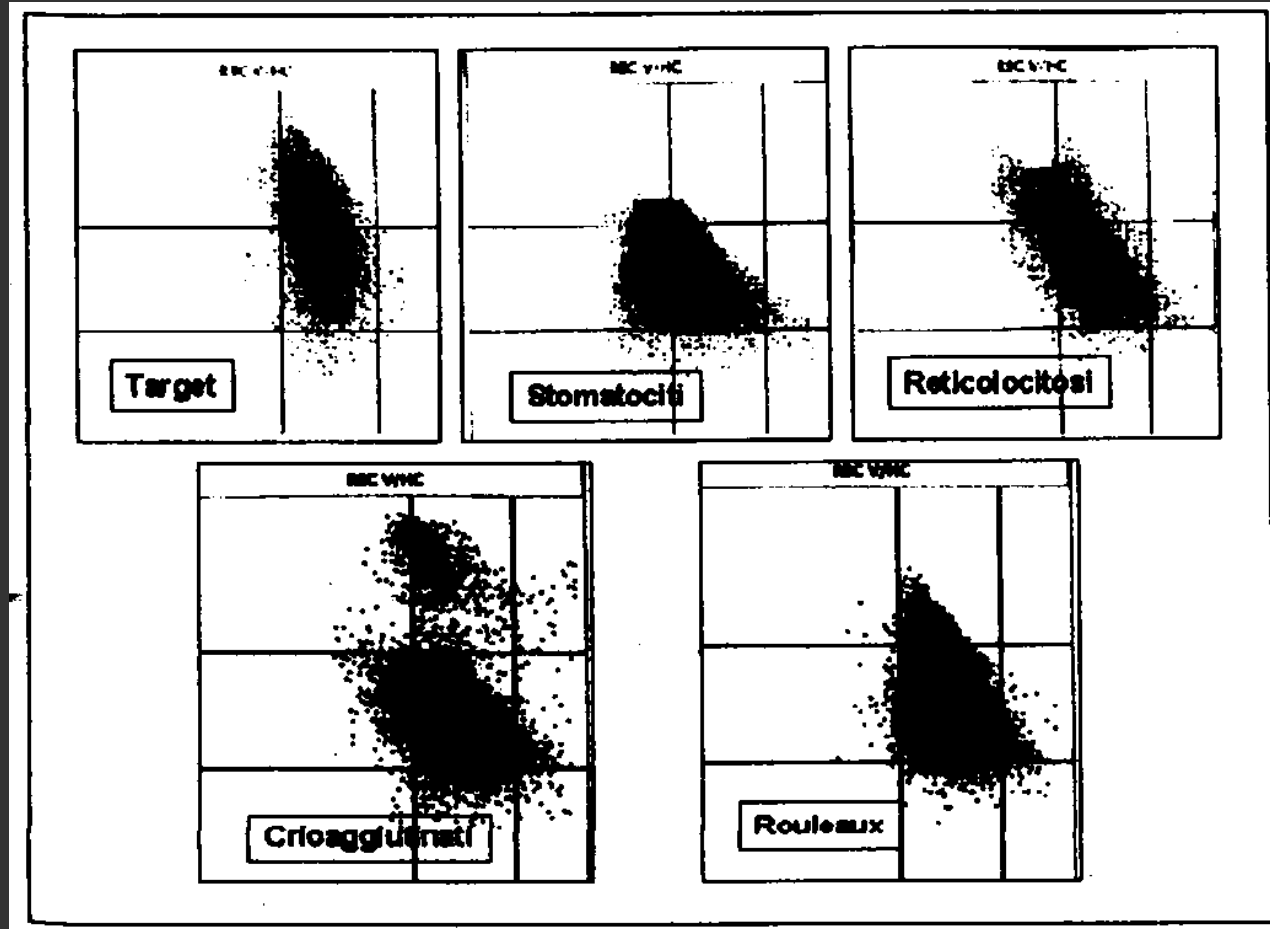
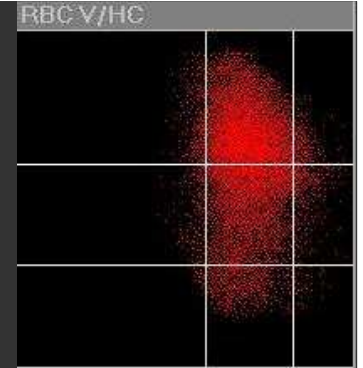
# CITOGRAMMA AP IN TERAPIA



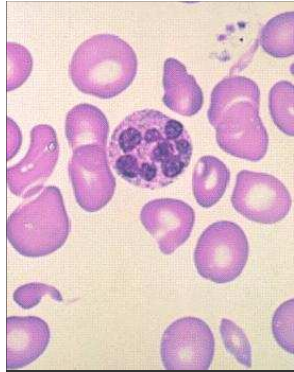
*Rocco V. e altri, 53° Congresso Nazionale AIPAC*



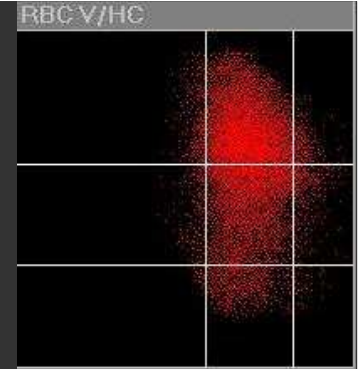
# ALTRI CITOGRAMMI







# PATOGENESI AUTOIMMUNE DELLA AP



Infiltrati infiammatori nella mucosa gastrica

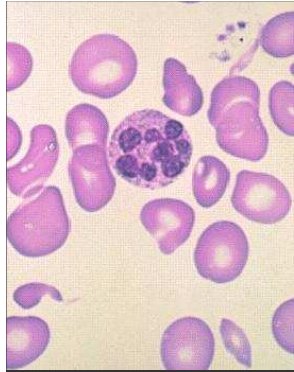
Autoanticorpi anti -cellule parietali ( APCA)

Autoanticorpi anti -FI (siero 50 % e succo gastrico 75%)

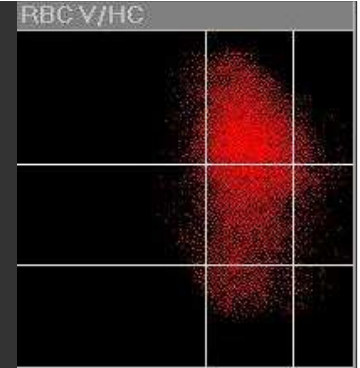
Linfociti T-CD4+reattivi per H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasi

Rigenerazione delle cellule parietali dopo terapia corticosteroidica o immunosoppressiva

Predisposizione genetica familiare (APCA, PA clinica, prevalenza di HLA A2, A3, A7)



# PREVALENZA DI APCA

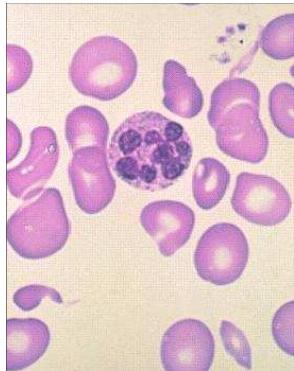


RIMeL / IJLaM 2009; 5

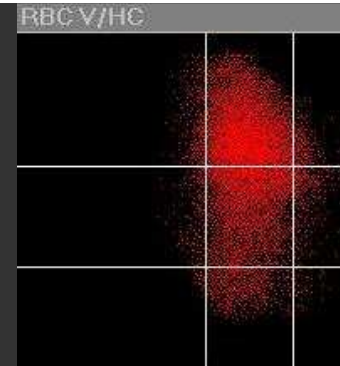
**Tabella II.** Prevalenza di autoanticorpi anti cellule parietali gastriche.

Situazioni cliniche	Prevalenza (%)
Pazienti di anemia perniciosa	90
Pazienti con atrofia gastrica	60
Parenti di primo grado non anemici di pazienti con PA	30
Soggetti normali (3° decade)	2.5
Soggetti normali (8° decade)	9.6





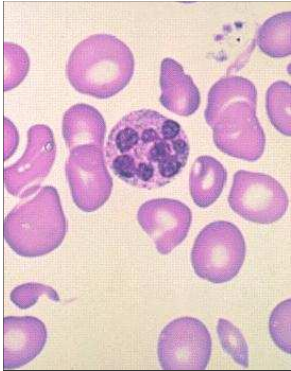
# PRO E CONTRO DEI TEST DI LABORATORIO



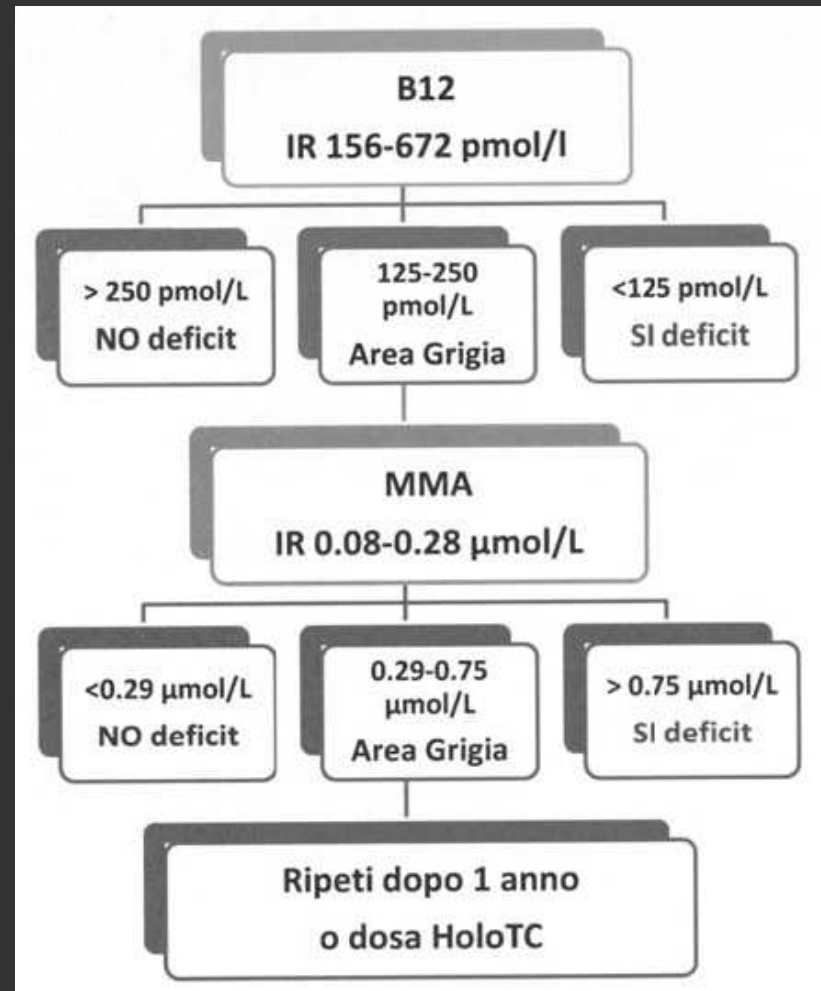
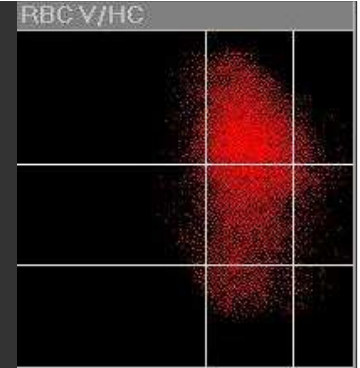
RIMeL / IJLaM 2009; 5

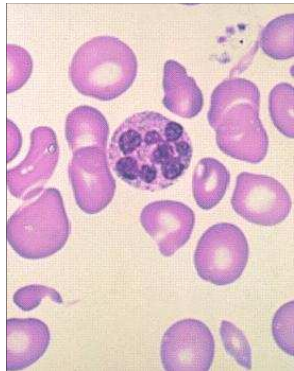
**Tabella III.** Vantaggi e svantaggi dei test per la diagnosi di deficit di vitamina B12.

Test	Vantaggi
Cobalamina	↓ nel deficit di B12; facilmente disponibile e non costoso
Acido metilmalonico (MMA)	↑ nel deficit di B12; molto sensibile
Omocisteina (HcY)	↑ nel deficit di B12; molto sensibile
Olotranscobalamina (HoloTC)	↓ nel deficit di B12; molto sensibile

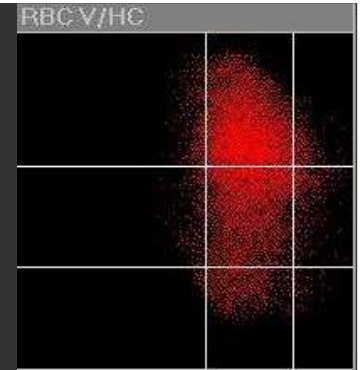


# FLOW CHART NEI TEST DI LABORATORIO





# CONSIDERAZIONI ATTUALI



22

RIMeL / IJLaM 2009; 5

**Tabella IV.** Esami per definire la causa di deficit di vitamina B12.

Esame	Pro	Contro
Anticorpi anti-IFI	Patognomonici per PA; specificità ~100%	Sensibilità relativamente bassa (~70%); forti differenze metodologiche
ACPA	Presenti 35-40% dei casi	Specificità molto bassa
Pepsinogeno	Riflette l'atrofia gastrica; molto sensibile	Specificità bassa
Gastrina	Riflette l'atrofia gastrica; relativamente sensibile	Fase preanalitica (digiuno); specificità bassa
Schilling	Altamente specifico	Indaginoso (somministrazione B12 marcata e IFI; raccolta urine); difficoltà a reperire B12 marcata e IFI; FP in insufficienza renale
CobaSorb	Altamente specifico (da confermare)	Richiede il test per HoloTC

## Acido Folico

Apporto giornaliero consigliato 200 mcg/die

Apporto consigliato in gravidanza 400 mcg/die almeno fino alla 12° settimana di gestazione

### Fonti Alimentari

Fegato

Lievito

Verdure di colore verde scuro (broccoli, spinaci, etc.)

Frutta secca

legumi

Solo ½ dell'acido folico presente nei cibi viene assorbito

### Stati carenziali

- Diete che contengono pochi alimenti freschi: con la cottura viene persa la maggior parte dell'acido folico
- Ridotto assorbimento causato da malattie dell'intestino tenue (morbo celiaco)
- Ridotta utilizzazione in seguito a trattamento con farmaci specifici (antiepilettici)
- ridotta utilizzazione in seguito all'abuso di alcool

## Vitamina B12

Apporto giornaliero consigliato 2 mcg/die negli adulti

### Fonti Alimentari

È presente negli alimenti di origine animale

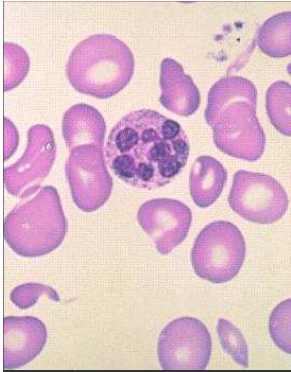
Per essere assorbita deve legarsi a una glicoproteina (fattore intrinseco) prodotta dallo stomaco, che la protegge nel suo tragitto fino all'intestino

Qualunque dieta contenente proteine di origine animale dovrebbe fornirne un apporto adeguato

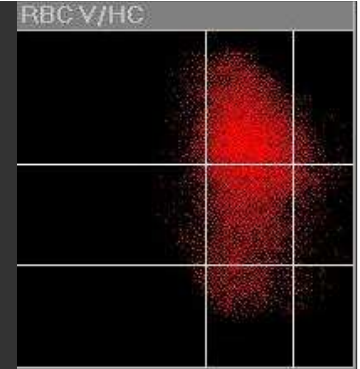
I vegetariani di solito ne ottengono a sufficienza da uova e latticini, mentre i veganisti possono venir colpiti da carenza a meno che non assumano integratori o alimenti che ne siano stati arricchiti

### Stati carenziali

- Incapacità di produrre il fattore intrinseco



# ANEMIA PERNICIOSA



Anemia cronica per ridotta produzione eritrocitaria da deficit di vitamina B12 causata da meccanismi autoimmunitari.  
È il prototipo delle anemie megaloblastiche.

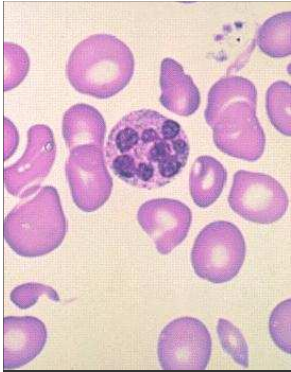
T. Addison 1849

A. Biermer 1872

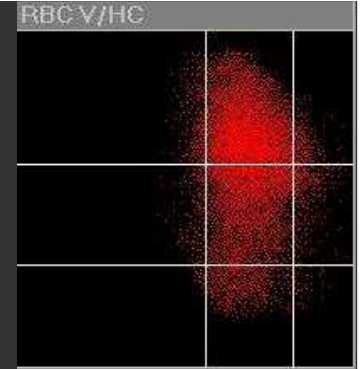
G. H. Wipple , G. R. Minot , W.Murphy Nobel 1934

W.W.Castle 1953

I.R. Mackay , E.M.Burnet 1963



# PREVALENZA



Prevalenza della PA 0,2 %

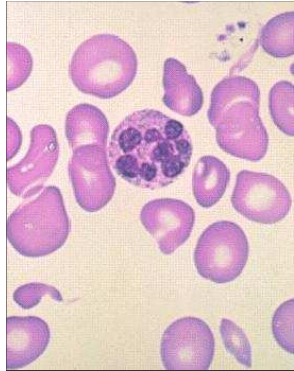
Prevalenza nella Popolazione Anglosassone e Scandinava  
del NE > al SE e Asia

Prevalenza più elevata = 80 casi su 100.000

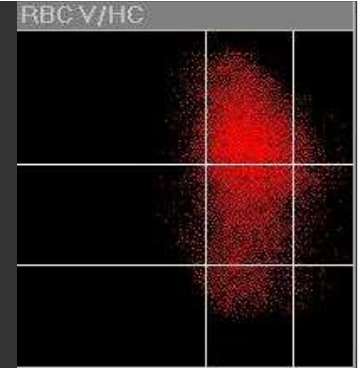
Anziani > 40 anni = 1,9 % di PA non diagnosticate

Donne = 2,8 %

Donne afroamericane = 4,3 %



# LA TRIADE CLASSICA NELLA AP



Anemia = 30-60%

Glossite e sintomatologia gastro-intestinale = 15%

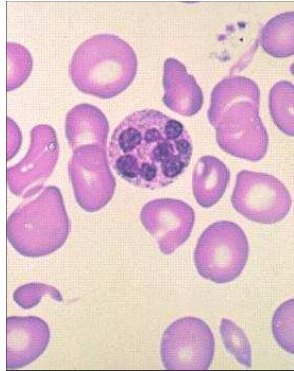
Parestesie e sintomi neurologici = 10-28%

Spesso sintomi di esordio

La PA può essere considerata la complicanza della fase terminale della GAI di tipo A (secondo la classificazione Sydney-System con coinvolgimento del corpo e del fondo gastrico) che provoca:

- acloridria quindi riduzione della gastrina sierica
- iperplasia delle cellule gastriche secernenti gastrina
- diminuzione del pepsinogeno sierico

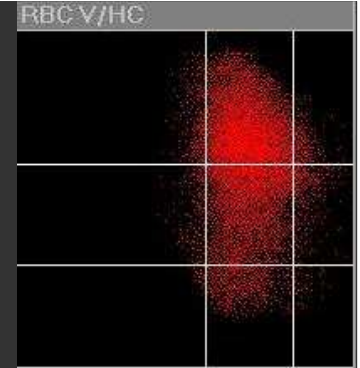




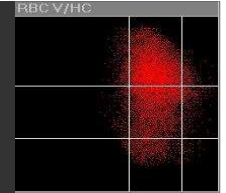
# CLASSIFICAZIONE ANEMIE

## MACROCITICHE

### (MCV > 100 fL)

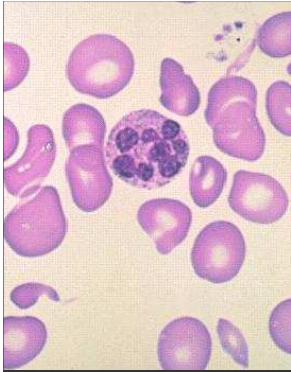


NON MEGALOBLASTICHE	MEGALOBLASTICHE
<p><u>Accelerata eritropoiesi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia emolitica</li> <li>• Anemia post-emorragica</li> </ul> <p><u>Epatopatia</u></p> <p><u>Ittero ostruttivo</u></p> <p><u>Post-splenectomia</u></p> <p><u>Mielodisplasia</u></p> <p><u>Alcolismo</u></p> <p><u>Gravidanza</u></p>	<p><u>Deficit di vitamina B12</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficiente apporto (carenze alimentari, vegans)</li> <li>• Malassorbimento               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Food-cobalamin malabsorption (FCM)</li> <li>- Cause gastriche, gastrite autoimmune (GAI)</li> <li>- Cause intestinali (chirurgiche, ileiti, M. di Crohn, Celiachia, ecc.)</li> </ul> </li> <li>• Anomalie metaboliche (FI anomalo, malassorbimento selettivo, deficit TCO II, ecc.)</li> <li>• Farmaci (inibitori pompa protonica antagonisti Rec H2, biguanidi)</li> </ul> <p><u>Deficit di folati</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insufficiente apporto alimentare (anziani, neonati, etilisti)</li> <li>• Malassorbimento per cause gastriche o intestinali</li> <li>• Aumento fabbisogno o perdita (cause fisiologiche, malattie ematologiche, neoplasie, insufficienza cardiaca e renale)</li> <li>• <u>Antifolici</u> (inibitore della diidrofolato-reduttasi, antiepilettici, sulfamidici)</li> </ul> <p>Farmaci che interferiscono con la sintesi di DNA (antiblastici, azotioprina, tioguanina)</p>

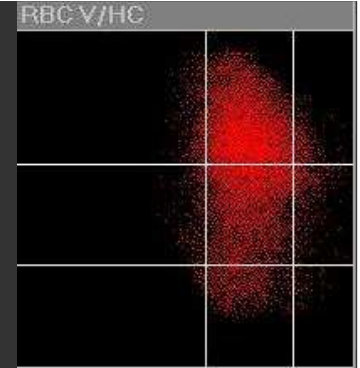


## Cause di deficit di B12 e folati

- **Malassorbimento**
  - acloridria gastrica
  - gastrectomia parziale
  - inibitori pompa protonica
- **Insufficiente produzione F.I.**
  - Anemia perniciosa
  - Gastrectomia totale
- **Malattie dell'ileo terminale**
  - M. celiaca
  - Enterite regionale
  - Resezione intestinale
- **Competizione per la B12**
  - Parassitosi
  - S. dell'ansa cieca
- **Insufficiente apporto**
  - etilisti
- **Aumentato fabbisogno**
  - neoplasie maligne
  - anemie emolitiche croniche
  - malattie desquamanti della cute
  - emodialisi
- **Farmaci**
  - neomicina
  - fenitoina
  - fenobarbital



# UPDATE ON VITAMIN B12



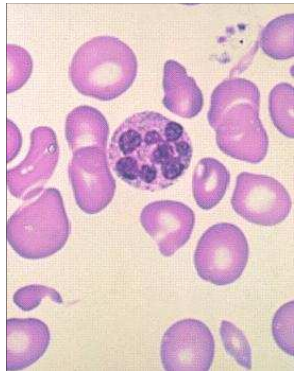
*Disorders of Erythropoiesis • Trends in Hematology*

## **Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update**

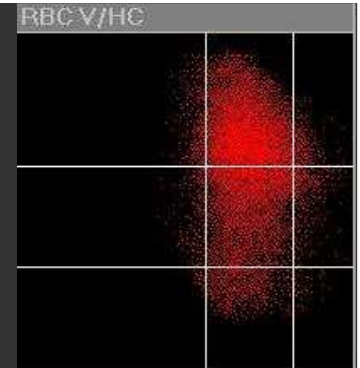
Anne-Mette Hvas  
Ebba Nexø

We present an update on the diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. Vitamin B12 deficiency should be suspected in all patients with unexplained anemia and/or neurological symptoms, as well as in patients at risk of developing vitamin B12 deficiency such as the elderly and patients with intestinal diseases. Measurement of plasma cobalamins is suggested as the primary analysis followed by measurement of plasma methylmalonic acid in uncertain cases. Accumulating evidence indicates that measurements of the biologically active cobalamin, plasma holotranscobalamin (holoTC), may be superior to plasma cobalamins, and these are currently being introduced into the clinical setting. No consensus exists concerning evaluation of the cause for vitamin B12 deficiency, and the pros and cons of the different tests mainly aiming at evaluation of the function of the gastric mucosa are presented. Once the diagnosis of vitamin B12 deficiency has been confirmed efficient treatment can be ensured either by injections every 2-3 months or by a daily dose of 1 mg vitamin B12.

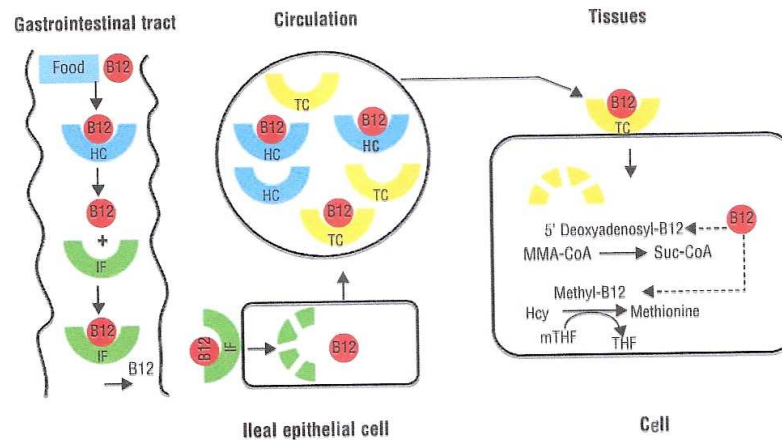
Key words: cobalamins, vitamin B12 deficiency, holotranscobalamin, methylmalonic acid.



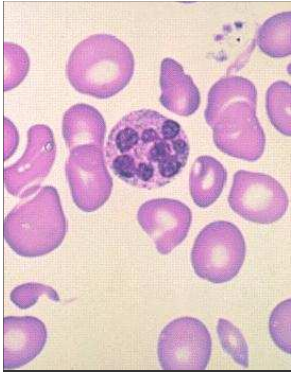
# ASSORBIMENTO, TRASPORTO E FUNZIONE DELLA VITAMINA B12



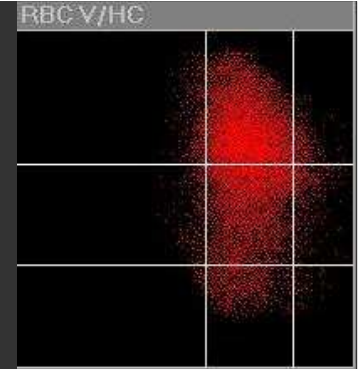
Update on vitamin B12



**Figure 1.** Vitamin B12 absorption, transport in the circulation, and function within the cell. Vitamin B12 is supplied by animal products (Food B12). After ingestion, dietary vitamin B12 enters the stomach bound to animal proteins and is released from the proteins by pepsin and hydrochloric acid. The free vitamin B12 is then bound to haptocorrin (HC, light blue) released from the salivary glands. In the small intestine, haptocorrin is degraded by pancreatic enzymes, and vitamin B12 is transferred to intrinsic factor (IF, green), a protein synthesized in the gastric parietal cell and secreted into the gastric juice. The IF-vitamin B12 complex is internalized in the distal part of the small intestine by the IF-vitamin B12 receptor-complex cubilin-amnionless<sup>53,54</sup> and thereafter IF is degraded by proteolysis.<sup>12,65</sup> Subsequently, only vitamin B12 enters the systemic circulation. Approximately 1% of the ingested vitamin B12 is believed to be taken up by passive diffusion in its free form,<sup>12</sup> a fact that explains why vitamin B12 deficiency can be treated by a large dose of oral vitamin B12. In the circulation, vitamin B12 is bound to two proteins, transcobalamin (TC, yellow) and haptocorrin (HC, dark blue). Vitamin B12 attached to transcobalamin is referred to as holotranscobalamin (holoTC). HoloTC represents the biologically active fraction that is delivered to all tissues of the body<sup>66,67</sup> whereas the function of haptocorrin is unknown. After cellular uptake of holoTC, transcobalamin is degraded,<sup>67</sup> and vitamin B12 functions as a co-enzyme for two enzymatic reactions: the conversion of methylmalonyl-CoA (MMA-CoA) to succinyl-CoA (Suc-CoA), and the conversion of homocysteine (Hcy) to methionine, which is accompanied, in the same enzymatic reaction, by the conversion of methyltetrahydrofolate (mTHF) to tetrahydrofolate (THF). Because THF is needed for normal DNA synthesis, vitamin B12 deficiency results in impaired synthesis of DNA.



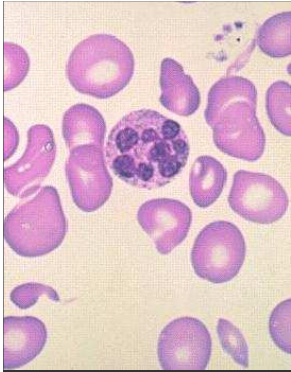
# MECCANISMI BIOCHIMICI



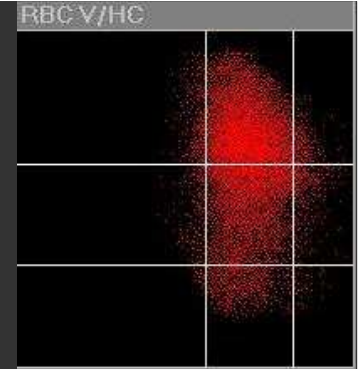
Ridotta disponibilità di B12 a livello cellulare

- Cofattore sintesi metionina  $\Rightarrow$  DNA  $\Rightarrow$  *rallentamento divisione cellulare su cellule a turn-over elevato (sangue, cellule gastriche)*
  
- Cofattore MMA-CoA  $\Rightarrow$  Suc-CoA  $\Rightarrow$  *mancata metilazione della proteina basica della mielina (alterazioni neurologiche)*





# I TEST DI LABORATORIO NELLA AP



Anemia normocromica macrocitica (  $MCV > 100 \text{ fL}$  )

Ovalocitosi (++) e anisopoichilocitosi (+)

Popolazione eritrocitaria dimorfica

Microciti in 5% dei casi o di frequente presentazione (Jalobe OMP 2007)

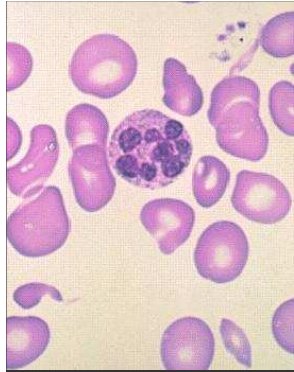
Ipersegmentazione dei P. Neutrofili (+++)

Leucopenia

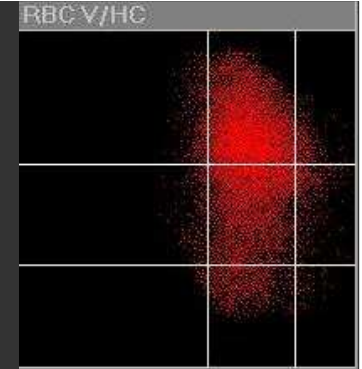
Piastrinopenia

Reticolocitopenia con  $MCr > 150 \text{ fL}$

Iperplasia eritropoietica megaloblastica, spostamento a Sn dell'I. maturazione eritroide → midollo blu (il quadro MO sovrapponibile tra deficit di B12 e di folati), eritropoiesi inefficace. Vi è contrasto sull'obbligatorietà del MO nell'iter diagnostico di PA



# I TEST DI LABORATORIO NELLA PA - II



LDH molto elevato ( LDH-1 )

Bilirubina diretta aumentata (eritropoiesi inefficace)

Sideremia aumentata

Urobilina urinaria

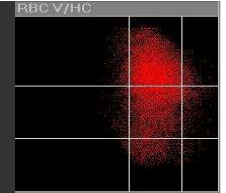
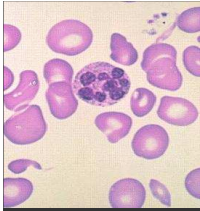
Aptoglobina pressochè assente

Riduzione marcata della vit B12 sierica

Folati sierici nella norma

MMA molto aumentati

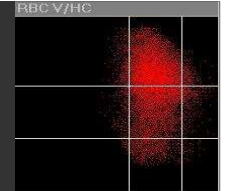
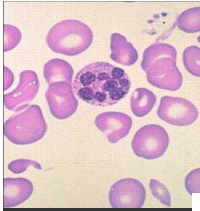
Omocisteina e Holo TC



## Prevalence and etiology of anemia in an institutionalized geriatric population JAGS 2002

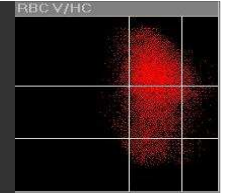
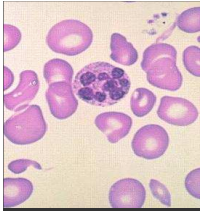
- 481 pazienti d'età media 81.4 anni
- Prevalenza anemia 31.4%
- Lieve in oltre la metà dei casi
- Disordine cronico 65.6%
- IRC 13.2%
- Deficit ferro B12 o folati 4%
- Da causa sconosciuta **15.9%**
- Lo stato funzionale era significativamente correlato allo stato anemico





## Cause principali di anemia negli anziani ospedalizzati JAGS 2003

Malattie croniche	35%
Cause sconosciute	17%
Carenza di ferro	15%
Post emorragiche	7%
Insuff. Renale, epatica, endocr.	6.5%
Mielodisplasie, leucemia acuta	5.5%
Carenza B12 e folati	5.5%
Emolisi	5.5%



# Valutazione anemia nell'anziano (1) JAGS 2003

**Anemia (f. <12 g/dl m.<13 g/dl)**

Anamnesi es. obiettivo, VALUTARE  
perdite ematiche gastroenteriche o genitourinarie



trattare le cause

Emocromo, ind. Reticolocitario,  
striscio periferico

Indice reticolocitario  
(inadeguata risposta)

indice reticolocitario  
(risposta adeguata)  
sospettare perdite  
ematiche o emolisi

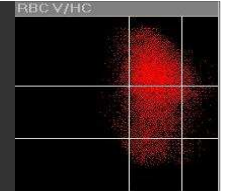
MCV >100

MCV <100

Alcolismo, ipotiroidismo Insuff. Epatica

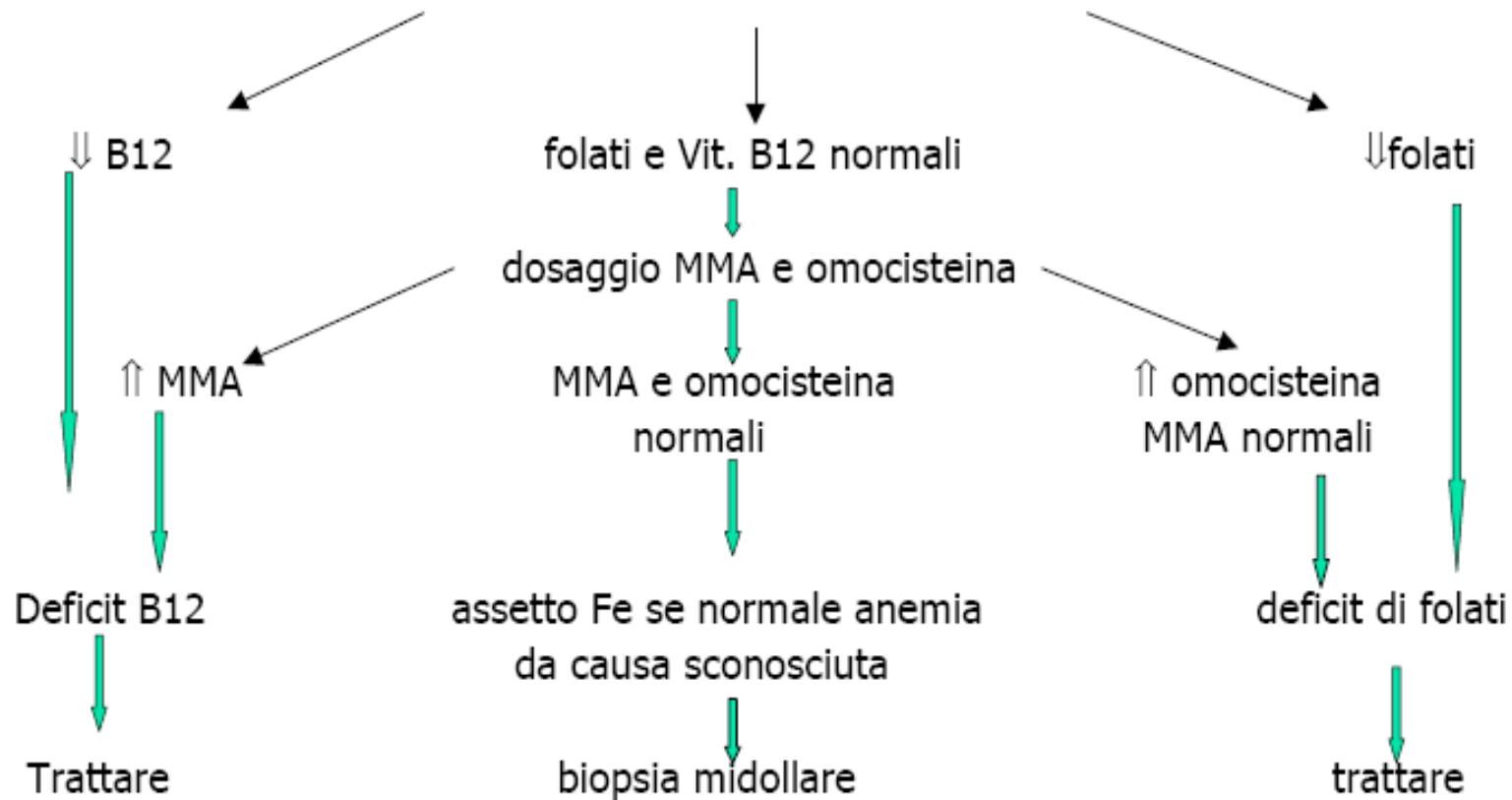
considerare insufficienza renale

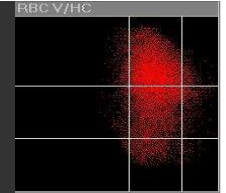
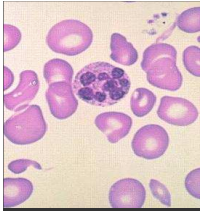




## Valutazione anemia nell'anziano (2) JAGS 2003

### Dosaggio vit. B12 e folati





## Valutazione anemia nell'anziano (3) JAGS 2003

Assetto del ferro: sideremia, saturazione, ferritina, TIBC

Ferro < 60 mcg/dl

TIBC < 250 mcg/dl

Sat. < 20%

Ferritina > 100 ng/ml



Malattia cronica

ferro > 60 mcg/dl

TIBC 250-400 mcg/dl

Sat. > 20%

ferritina 15-100 ng/ml



sospetta anemia da deficit di ferro  
dosaggio Vit. B12 e folati se normali  
trattare per carenza di ferro



considerare biopsia midollare  
se non risposta alla terapia marziale

ferro < 60

TIBC > 400 mcg/dl

Sat. < 16%

ferritina < 15 ng/ml

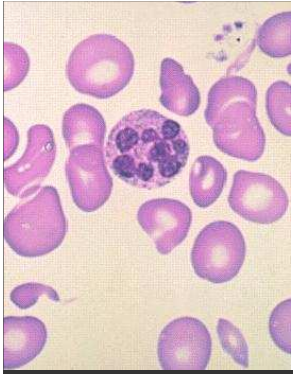


anemia  
sideropenica

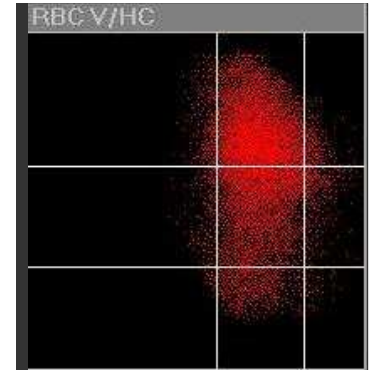


trattamento





# ANEMIA MACROCITICA: CASI CLINICI

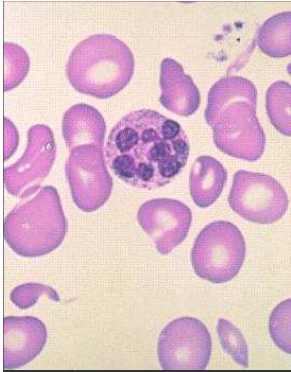


*Luciano Masini*  
U.O.C. Ematologia  
Azienda Ospedaliera  
S.M.N

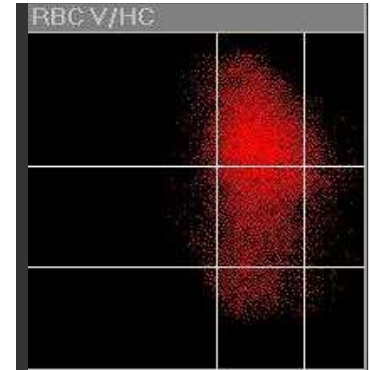
*Maria Brini*  
Ordine dei Medici  
Reggio Emilia

*Reggio Emilia, 23/10/09*

*Società Medica  
L. Spallanzani*

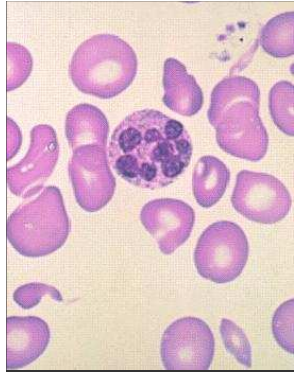


# ANEMIA MACROCITICA: CASO CLINICO (1a)

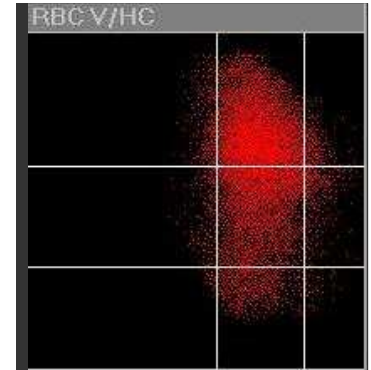


R.V.,  aa 38

- Anamnesi remota negativa
- Anamnesi recente:  
da due mesi astenia, calo ponderale, sudorazioni notturne,  
alvo irregolare, febbre
- EMOCROMO: Hb 4,8 g/dl; MCV 109,4 fl; GB 1540; N 26%; L 70%; M 2%;  
Blasti 1%; Metamielociti 1%; Eritroblasti 2%
- MORFOLOGIA ERITROCITARIA: marcata anisopoichilocitosi
- LDH 5300 U/l; Bilirubina tot. 1,1 mg/dl; aptoglobina 2,0 mg/dl; retic. 16 x1000;  
ferritina 249 ng/dl; Test diCoombs neg.
- Dosaggio Vit.B12: 39 pg/ml; folati normali; Ab anti-fattore intrinseco: pos



# ANEMIA MACROCITICA: CASO CLINICO (1b)

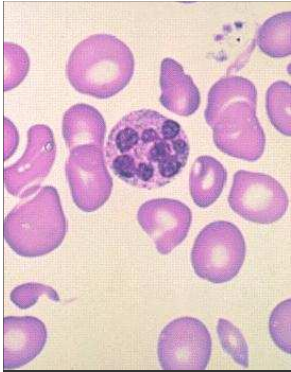


## **MIELOGRAMMA:**

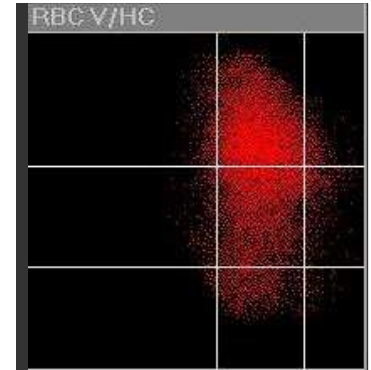
**Quadro citomorfologico di anemia megaloblastica da carenza Vitaminica.**

**DIAGNOSI: ANEMIA PERNICIOSA**

**TERAPIA: Vit. B12 parenterale sine die.**



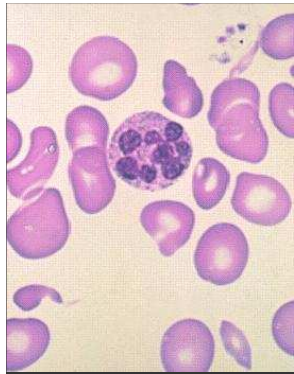
# ANEMIA MACROCITICA: CASO CLINICO (2a)



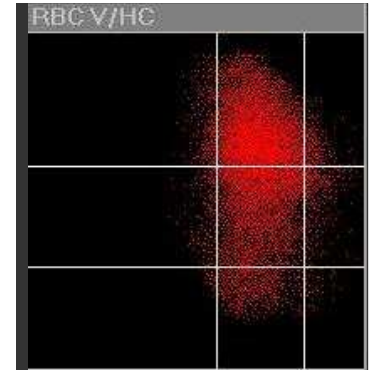
G.L.,  aa 52

- Anamnesi remota negativa
- Anamnesi recente:  
da 2/3 sett. astenia, modesti edemi retibiali, stomatite erpetica linguale
- EMOCROMO: 10,2 Hb g/dl; MCV 117 fl; GB 3220; N 4%; L 63%; M 30%;  
E 2%; Blasti 1%
- LDH 292 U/l; Bilirubina tot. 0,3 mg/dl; aptoglobina 116 mg/dl; retic. 25 x1000;  
ferritina 364 ng/dl; folati 5,3 ng/ml, Test diCoombs neg.
- Dosaggio Vit.B12: 377 pg/ml,





# ANEMIA MACROCITICA: CASO CLINICO (2b)



## **MIELOGRAMMA:**

**Quadro citomorfologico compatibile con diagnosi di leucemia acuta mieloide (FAB M1).**

**TERAPIA: chemioterapia**