

N.B. Info prese dal Sante Tura e da appunti di lezione, ma la classificazione è quella secondo Nola.

Manca la parte introduttiva sulla diagnostica, sull'emopoiesi e quella sulle anemie emolitiche isoimmuni, autoimmuni e indotte da farmaci è incompleta(ne parla anche Migliaccio nei suoi appunti sull'ipersensibilità)

Ricordate di studiare anche le variazioni di forma e dimensione dell'eritrocito, correlate specificamente alle anemie, e il test delle resistenze osmotiche.

ANEMIE POST-EMORRAGICHE.

-Acute ; -Croniche.

ANEMIE DA DIFETTO DI PRODUZIONE.

1. Aplastiche. Si tratta di quadri di insufficienza midollare che interessano particolarmente l'eritrono. Possono essere:

-PRIMARIE, come sindrome di Fanconi e anemia di Joseph Blackfan Diamond.

Anemia di Fanconi.

Si accompagna a neutropenia e piastrinopenia (la morte avviene soprattutto infatti per infezioni ed emorragie facilitate), nonché ad altri sintomi extra-ematologici come ritardo psico-motorio, alterazioni scheletriche, insufficienza ipofiso-surreno-gonadale e alterazioni renali; compare verso i 3-4 anni; dipende da una carenza nelle strutture riparatrici i danni del DNA. Il trapianto di midollo è l'unica cura.

Anemia di Joseph Blackfan Diamond.

Anemia cronica severa, si associa ad alterazioni scheletriche compare entro il primo anno di vita. Ha eziologia sconosciuta. Leucociti e piastrine quasi sempre normali, eritroblasti molto ridotti nel midollo. Raramente si associano alterazioni scheletriche, e avolte epatosplenomegalia.

-SECONDARIE O ACQUISITE, si realizzano per:

Insufficiente produzione di eritropoietina (come nel caso di insufficienza renale);

Distruzione cellule staminali (globale o eritroblastica pura, a seconda del tipo di staminale coinvolta) a causa di agenti fisici, chimici, biologici come il parvovirus umano B19;

Autoaggressione eritroblastica anticorpo-mediata e cellulo-mediata o ANEMIA ERITROBLASTICA PURA (si può verificare nel corso di linfomi maligni, leucemia linfatica cronica o neoplasie del timo);

Trasformazione leucemica delle cellule staminali;

Effetto inibitorio del TNF-beta sull'eritropoiesi (nei mielomi multipli, linfomi maligni e altre neoplasie).

Segni clinico-laboratoristici: anemia normocromica e normocitica, ridotto numero di eritrociti (per il ridotto numero di eritroblasti), emoglobina e reticolociti; aumento sideremia e ferritinemia.

2. Da carenza di fattori essenziali per l'emopoiesi.

-METALLI (ferro,rame,cobalto)

Carenza di rame.

Il rame è essenziale per l'enzima che ossida lo ione ferroso e permette il suo legame alla transferrina. Inoltre protegge dallo stress ossidativo le cellule permettendo la funzionalità della superossido dismutasi.

Carenza di cobalto

Esso è importante per la funzionalità della vitamina B12, della cui struttura fa parte.

Carenza di ferro(anemia sideropenica)

L'anemia più frequente(50% di tutte); la carenza marziale si riferisce a una condizione in cui le perdite di ferro superano le entrate, e quindi c'è progressiva diminuzione di esso nei depositi;quando è esaurito quello dei depositi, l'organismo sfrutta quello circolante nella transferrina, privilegiando innanzitutto la sintesi dell'emoglobina a quella degli altri enzimi contenenti ferro(si hanno così sintomi diversi dall'anemia); l'anemia insorge quando i livelli sono così bassi da non permettere nemmeno la sintesi adeguata di emoglobina. Possibili cause:

Insufficiente assunzione(dietetiche); difetti di assorbimento(per gastrectomia,ad esempio); aumentato fabbisogno fisiologico(accrescimento, mestruazioni, gravidanze, maggiore massa muscolare e quindi più mioglobina); aumentata perdita di ferro(ad esempio, per emorragie croniche e occulte del tratto gastrointestinale, oppure per attività sportiva intensa, che causa perdita di ferro attraverso il sudore, di eritrociti con le urine e le feci per microtraumi)

Nelle femmina le cause più frequenti sono fisiologiche; nel maschio, sono patologie del tratto gastrointestinale che determinano malassorbimento o perdita di sangue cronica; nel bambino, deficit di assunzione oppure piccoli depositi di ferro alla nascita. L'anemia da carenza marziale è più frequente tra i 6 mesi e i 3 anni, e anche nelle giovani adolescenti.

La sintomatologia può essere suddivisa in due gruppi:

- 1) Relativa all'anemia. Astenia(spesso comunque la carenza è asintomatica, e i livelli possono diventare molto bassi senza che se ne accorga; bisogna esaminare il colorito della mucosa orale o della congiuntiva per sicurezza)
- 2) Relativa alla carenza nei tessuti. Lesioni a mucose e ad annessi cutanei...in particolare le unghie appaiono fragili,con assottigliamento della scodellina bianca; lingua liscia e arrossata per atrofia papillare, che dà sensazione urente al contatto con cibi e bevande; stomatite angolare; gastrite e disfagia; riduzione di concentrazione, attenzione e memoria.

Segni clinico-laboratoristici. Ipoferitinemia, iposideremia, ipertransferritinemia insatura; iperplasia eritroblastica midollare. La diagnosi differenziale deve essere fatta con le talassemie e le anemie causate da infezioni o neoplasie(poiché si differenzia dalle altre per il carattere ipocromico e microcitico degli eritrociti) Vedi terapia sul libro.

METABOLISMO E FABBISOGNO FERRO

Dotazione marziale nelle varie età.

Il fabbisogno di ferro è direttamente proporzionale all'incremento ponderale durante l'accrescimento.

Nel primo anno di vita, sono necessari circa 200 mg.

Dai due anni alla pubertà, 100 mg per anno bastano.

Dalla pubertà in poi, il peso raddoppia in sette anni, e per questo bastano 0,5 mg/die nei maschi, fino a 1 mg/die nelle femmine (per reintegrare perdite mestruali).

SEDI nell'organismo.

Una piccola parte del ferro circola nel plasma legata alla transferrina; il resto o è legato in un anello porfirinico dell'emoglobina, mioglobina e degli enzimi emici, oppure come ferro nei depositi di ferritina ed emosiderina.

Ferro dei depositi

Si trova sotto forma di ferritina ed emosiderina. **La ferritina tissutale** ha un guscio proteico (l'apoferritina) che racchiude al suo interno fino a 1500 atomi di ferro trivalente sotto forma di idrossido ferrico; il ferro viene reso disponibile per riduzione. La sintesi di ferritina è stimolata da assunzione di ferro, ed esaltata nel fegato e negli eritroblasti da qualsiasi processo infiammatorio.

L'**emosiderina** deriva dall'aggregazione di varie molecole di ferritina, seguita dalla degradazione della parte proteica. Rimane una massa insolubile con altissimo contenuto in ferro; essa è più difficilmente mobilizzabile.

Ferro circolante

La transferrina lega il ferro, che può provenire dalla mucosa gastrointestinale oppure dalla degradazione dell'Hb nei fagociti; quasi tutto il ferro è trasportato al midollo osseo, il resto al fegato e agli altri tessuti. La transferrina è una glicoproteina sintetizzata soprattutto negli epatociti, è bilobata, e ciascun lobo contiene un legame per un atomo di ferro trivalente. Nel soggetto normale il valore di sideremia è di circa 100 dg/100 mL. La **ferritina sierica** è direttamente proporzionale all'entità dei depositi di ferro.

Assorbimento del ferro: meccanismi

Il ferro contenuto negli alimenti è liberato nello stomaco dalla digestione peptica, e si trova soprattutto in forma inorganica ionizzabile, oppure sotto forma di complessi emici.

Il ferro inorganico trivalente liberato nello stomaco, a mano a mano che aumenta il pH, tende a polimerizzare e a precipitare sotto forma di idrossido ferrico; questo non accade per il ferro bivalente, che è più solubile, perciò è più assorbibile.

L'acido cloridrico prodotto dallo stomaco diminuisce il pH, rendendo possibile la liberazione del ferro dagli alimenti, e ostacolando la sua precipitazione.

Esistono anche sostanze chelanti che rendono più solubile il ferro (acido ascorbico, citrico, fruttosio), e altre con funzione opposta, perché formano con esso complessi insolubili (fitati dei cereali e fosfati del tuorlo d'uovo). Anche gli aminoacidi e i monosaccaridi favoriscono l'assorbimento del ferro; l'alcol, la pancreatite e la cirrosi ne diminuiscono l'assorbimento.

Il ferro emico è allo stato ferroso, e viene ossidato a ferrico, formando la molecola emica. Questa penetra intatta nella cellula intestinale, dove la xantina-ossidasi e l'eme-ossidasi spezzano l'anello porfirinico e liberano il ferro.

Probabilmente il passaggio attraverso la parete intestinale e poi attraverso l'endotelio dei vasi sono entrambi dovuti a meccanismi di trasporto attivo. La quota di ferro assorbita è direttamente proporzionale all'entità della eritropoiesi midollare.

Perdite parafisiologiche: mestruazioni e gravidanza.

-VITAMINE(B12, acido folico)

Anemie MEGALOBLASTICHE.

Per un difetto della sintesi del DNA, si ha aumento dell'eritropoiesi inefficace: per riduzione del numero delle divisioni cellulari vengono prodotti eritroblasti più grandi, che muoiono facilmente, e quelli che riescono a maturare danno origine a eritrociti di dimensioni aumentate (macroцитi).

Da carenza di vitamina B12

Cause possibili:

-Insufficiente apporto (dieta vegetariana);

-Deficit di assorbimento (*deficit di fattore intrinseco per anemia perniziosa***, gastrectomia o distruzione mucosa gastrica; *patologia ileale*; *aumentato consumo da parte dei microrganismi* (infestazione da botriocefalo, che si ingerisce mangiando pesce crudo)

-Farmaci (ossido di azoto, gas anestetico che può ossidare l'atomo di cobalto della vitamina B12.

**L'anemia perniziosa è causata dall'autoaggressione anticorpale delle cellule parietali di mucosa gastrica e del fattore intrinseco, dipende da una predisposizione genetica e colpisce soprattutto gli anziani, è spesso associata ad altre malattie autoimmuni.

Tutte le altre cause da carenza di vit. B12 danno origine alle anemie perniciosiformi.

I segni clinici principali, a parte l'anemia, sono la patologia gastrointestinale (lingua ipotrofica senza papille, diarrea, malassorbimento) e le lesioni neurologiche (per demielinizzazione delle fibre nervose periferiche).

Segni al laboratorio: megalociti normocromici, iperplasia megaloblastica, reticolociti ridotti in circolo. Una volta riscontrata la carenza di B12, se ne cerca la causa (test di Schillino, basato su somministrazione di B12 radiomarcata per vedere se è assorbita, o rilevazione di autoanticorpi anti-cellule parietali e anti-fattore intrinseco)

Da carenza di acido folico

Cause possibili:

- Insufficiente introduzione
- Aumentato consumo (per gravidanza, allattamento, accrescimento, emolisi cronica, eritropoiesi inefficace, neoplasie)
- Deficit di assorbimento (sprue tropicali, farmaci, alcolismo)
- Alterato metabolismo (farmaci inibitori della diidrofolato reductasi come il metotrexato; intrappolamento dei folati in forma metilata, a causa della carenza di B12).

Stessi segni al laboratorio della carenza da B12, eccetto che per i sintomi neurologici.

Da farmaci.

Si tratta di farmaci che inibiscono la sintesi di DNA, appartenenti alla classe degli antineoplastici e antivirali (analoghi purine e pirimidine, ad esempio).

-AMMINOACIDI (triptofano, istidina, metionina)

Triptofano e istidina vengono utilizzati per la sintesi delle catene globiniche; la metionina è importante per una corretta emopoiesi(?)

3. Anemie associate a disendocrinopatie.

- A **IPOTIROIDISMO** (eziologia sconosciuta, raramente grave)
- A **IPOPITUITARISMO**(?)
- A **IPOGONADISMO**(?)

ANEMIE EMOLITICHE

Quando la durata della vita degli eritrociti (120 giorni) è ridotta, si parla di **emolisi**. Essa può essere **compensata** (quando l'eritronormale, aumentando la sua produzione anche fino a 6 volte il normale, riesce a evitare l'anemia) o **scompensata** (quando la vita media delle emazie diminuisce fino a meno di un sesto del normale, cioè 20 giorni, oppure quando la riserva funzionale dell'eritronormale è ridotta).

Sono **normocitiche e normocromiche**; il livello emoglobinico totale e il numero degli eritrociti è ridotto.

Segni di emolisi:

1. Aumento bilinogeno fecale e urobilinogeno nelle urine;
2. Aumento bilirubinemia non coniugata;
3. Riduzione aptoglobina (proteina plasmatica che forma un complesso con

l'Hb, favorendone l'inglobamento e la digestione nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale); 4. Riduzione della vita media delle emazie.

Segni di iperfunzione compensatoria dell'eritrono:

1.Reticolocitosi; 2.Iperplasia eritroblastica; 3.Aumentato turnover del ferro plasmatico.

L' aumento della bilirubina non coniugata può essere compensato dall'aumento dell'attività di captazione ed eliminazione da parte del fegato, al punto che l'ittero può anche non comparire, a meno che non ne venga liberata troppa.

Associata all'iperbilirubinemia è l'emissione di **urine ipercromiche** per iperurobilinuria.

Se l'emolisi è cronica, è prevalentemente **extravascolare**(gli eritrociti sono captati e distrutti dai macrofagi); se acuta, prevalentemente **intravascolare**(gli eritrociti si rompono in circolo e saturano i sistemi di trasporto dell'Hb del siero,che diventa rosso).

Cause intrinseche al globulo rosso

SFEROCITOSI EREDITARIA(o ittero emolitico costituzionale)

Malformazione congenita che si trasmette come fattore autosomico dominante a penetranza variabile, oppure come fattore autosomico recessivo. A seconda dei casi, l'anemia può presentarsi fin dall'infanzia,oppure solo in età adulta,ed essere di più o meno elevata gravità. Un'altra condizione simile alla sferocitosi ereditaria è l'**ellissocitosi costituzionale**.

Un'alterazione dei lipidi di membrana e della proteina intrinseca di membrana spectrina,che ha una interazione alterata con la proteina 4.1; ciò porta a una aumentata permeabilità passiva al sodio, e ad un alterato cotrasporto sodio-potassio ;quindi, l'accumulo di sodio nella cellula attiva la pompa espulsiva dei cationi,con maggiore bisogno di ATP e aumento della glicolisi.

A livello della milza il flusso del sangue è lento, la disponibilità di glucosio si riduce e la pompa sodio-potassio diventa insufficiente; il sodio si accumula nell'emazia rigonfiandola, rendendola più rigida e favorendo il sequestro splenico.

Clinicamente si osserva pallore, episodi itterici ricorrenti e coliche biliari dovute a precipitazione dei pigmenti bilirubinici nelle vie biliari,ma soprattutto, **splenomegalia**.

La complicanza più grave è la crisi aplastica,per cui è consigliabile la splenectomia.

Osservazioni laboratoristiche: **gli sferociti** non presentano l'alone chiaro al centro al microscopio ottico, e hanno resistenza osmotica ridotta,come si vede **nel test dell'autoemolisi(test di Dacie)**: normalmente l'emolisi di sangue incubato sterilmente a 37 gradi per 48 ore non dovrebbe superare il 2%; se il test è positivo, lo supera!

DEFICIT ENZIMATICI.

Deficit di piruvato-chinasi

Si trasmette come carattere autosomico recessivo. Il difetto può essere sia quantitativo, sia qualitativo dell'enzima piruvato-chinasi. La sua carenza comporta riduzione della capacità di sintesi di ATP, e la glicolisi anaerobia diventa inefficiente. L'anemia è cronica e di gravità variabile. I sintomi più consueti sono pallore, astenia, subittero, feci e urine ipercromiche, e splenomegalia. Quest' anemia emolitica è l'unica in cui **non vi è né reticolocitosi, né accorciamento della vita media** delle emazie! Questo si spiega perché probabilmente gli eritrociti con maggior difetto di PK muoiono prestissimo, già in fase reticolocitaria. **Test dell'autoemolisi positivo**, ma a differenza di quello che accade per la sferocitosi, non l'aggiunta di glucosio, bensì di ATP, corregge la situazione. La splenectomia è obbligatoria nei casi gravi.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi(G-6-PDH)

Il deficit si trasmette come un carattere recessivo legato al cromosoma X(quindi colpisce di più i maschi), ma non si ha emolisi se gli eritrociti non sono esposti a stress ossidativi. Ve ne sono due isoforme principali: tipo A, presente nei bianchi caucasici, e tipo B, presente nelle persone di colore.

Il deficit è sia quantitativo(ridotta sintesi) sia qualitativo(sintesi di proteina alterata). Esso limita l'utilizzo del glucosio nella **via dei pentosi**, via essenziale per la rigenerazione del **NADPH**, **importante per ricreare GSH** dal GSSG; il GSH protegge dall'ossidazione i gruppi sulfidrilici di Hb e della membrana. **In carenza di GSH** l'Hb precipita e forma i **corpi di Heinz** sulla membrana, cosicché l'eritrocito soccombe facilmente ai macrofagi, e si ha anemia cronica.

FAVISMO.

Alcuni soggetti mediterranei con difetto di G-6-PDH possono andare incontro a emolisi acuta(con rapida anemia, febbre, diarrea, nausea e vomito) dopo 6-24 ore dall' ingestione di fave; questo episodio dura anche 3-4 giorni. La sostanza responsabile non è stata ancora individuata(si pensava fosse la L-Dopa, e infatti il dopachinone, derivato dalla sua ossidazione, catalizza l'ossidazione del glutatione; tuttavia la sua somministrazione non produce emolisi in individui fobici).

Frequente in Sardegna

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

Può manifestarsi a qualsiasi età, con gravità variabile(l'anemia è cronica, con crisi emolitiche soprattutto notturne, con emissione di urine molto scure al mattino); è basata su una aumentata suscettibilità alla **lisi complemento-mediata** della membrana eritrocitaria, granulocitaria e piastrinica, sia a livello dei precursori midollari che delle cellule mature. Oltre all'anemia dunque è presente anche **leucopiastrinopenia**. Le possibili cause:

-Carenza del DAF(Decay Accelerating Factor) che favorisce la dissociazione di C3b dalla membrana, impedendo l'attivazione del complemento su eritrociti;

-Carenza di altre proteine regolatrici del complemento su eritrociti, granulociti, piastr.

Il test diagnostico specifico è il **test di Ham(o dell'emolisi acida)** che consiste nell'incubare le emazie in siero normale compatibile, e osservare se vanno incontro a lisi. Anche la riduzione dell'acetilcolinesterasi eritrocitaria è un altro marker specifico.

ANEMIA EMOLITICA DA FARMACI o PRIMACHINA-SENSIBILE

Detta anche primachina-sensibile perché la primachina fu il primo farmaco (un antimalarico) individuato come causa scatenante dell'emolisi (ma si ricordano anche aspirina, sulfamidici, vitamina K, ecc.).

Il farmaco interagisce con l'Hb generando perossido di idrogeno, e in seguito disolfuri misti di glutatione con una cisteina dell'emoglobina. Ciò comporta la perdita di eme dalla globina, che precipita sulla membrana, con formazione dei **corpi di Heinz**, i quali rendono la membrana troppo rigida e favoriscono l'emolisi extravascolare.

I sintomi di astenia, dolori lombari, febbre, subittero, feci e urine ipercromiche sono scatenati dalla somministrazione del farmaco (per emolisi degli eritrociti più vecchi, che hanno meno G-6-PDH), ma piano piano questi si attenuano anche se si continua a prendere la sostanza (gli eritrociti giovani sono più resistenti), ma ricompaiono se si raddoppiano le dosi.

Emoglobinopatie.

QUALITATIVE (produzione catene globiniche anomale)

HbS (anemia falciforme); HbC. Queste emoglobine precipitano facilmente, essendo meno solubili, favorendo l'emolisi extravascolare.

QUANTITATIVE (anomala produzione di catene globiniche) o

TALASSEMIE (chiamate così perché diffuse nell'area mediterranea, tra le persone vicine al mare).

Beta-talassemie.

Sono particolarmente frequenti nell'area mediterranea (**anemia mediterranea**) e, all'interno di queste, in Italia. Su una popolazione di circa 50 milioni di abitanti, vi sono in Italia circa 3 milioni di beta-talassemici. In base alla severità del quadro clinico, si possono distinguere Talassemia Maior (o Morbo di Cooley), Talassemia Minor, e Talassemia Intermedia.

Talassemia maior (morbo di Cooley)

Nei soggetti affetti, omozigoti per il difetto genetico implicato (che hanno una sintesi ridottissima o assente di catene beta), le numerosissime **catene alfa libere** precipitano danneggiando la membrana degli eritroblasti, determinandone la morte, oppure riducendo la sopravvivenza degli eritrociti maturi.

I pochi eritroblasti in cui non si ha soppressione delle catene gamma, sono favoriti rispetto agli altri perché producono **HbF**, una emoglobina di solito presente in tracce nell'adulto, e che invece **aumenta nei talassemici gravi** per ridurre l'anemia.

L'anemia congenita è grave, cronica, con ittero ed epatosplenomegalia (sia per l'aumentata emocateresi, sia per la ripresa compensativa dell'emopoiesi), sviluppo somatico e sessuale incompleto.

Dati di laboratorio: eritrociti ipocromici e con forma alteratissima (cellule a bersaglio, anisopoichilocitosi, ecc.), vi è iperplasia eritroblastica e molta emosiderina nel midollo osseo. La diagnosi certa si pone con l'elettroforesi della Hb (l' HbF risulta quella prevalente)

Terapia su libro.

Talassemia intermedia (minor per classif. italiana)

I soggetti affetti sono doppi eterozigoti per geni talassemici "lievi", cioè ancora capaci di produrre una discreta quantità di proteine beta, oppure sono contemporaneamente alfa-talassemici e beta-talassemici omozigoti (in tal caso, la riduzione della sintesi di catena alfa riduce la gravità dei sintomi).

I soggetti hanno splenomegalia, non hanno bisogno di trasfusioni, con sviluppo somatico normale e normale raggiungimento età adulta; il midollo è iperplastico.

Talassemia minor (minima per classif. italiana)

Questa forma è la più frequente, ed è tipica degli eterozigoti; comporta una condizione senza anemia o altri sintomi, diagnosticabile solo in laboratorio.

L'eritropoiesi inefficace è solo lievemente aumentata.

All'analisi elettroforetica oppure una lieve diminuzione di HbA, un aumento di HbA2 e raramente di HbF. Inoltre, il numero di eritrociti è molto aumentato, si rileva microcitosi, ipocromia, poichilocitosi, aumento delle resistenze osmotiche.

Utile la diagnosi a fini eugenetici.

Alfa-talassemie.

Causate da difettiva sintesi di catene alfa, regolata da due loci genici posti entrambi sul cromosoma 16 (che come tutti gli altri è in duplice copia, quindi i geni in totale sono 4). La gravità della talassemia dipende dalla quantità di loci genici mancanti.

Alfa-talassemia 1

Entrambi i loci genici alfa di un cromosoma sono mancanti; i sintomi sono diversi però negli eterozigoti e negli omozigoti.

Allo stato eterozigote, il quadro clinico è simile a quello della beta-talassemia minor.

Alla nascita, il difetto di sintesi di catena alfa fa sì che le catene gamma libere formino un tetramero patologico gamma₄ (**Hb Bart**);

invece nell'adulto non vi sono Hb anormali, e la diagnosi viene fatta per esclusione, o misurando la quantità di catene alfa che il paziente può sintetizzare.

Lo stato omozigote è incompatibile con la vita, perché non può essere fabbricata nessuna Hb normale; l'Hb Bart è l'unica emoglobina prodotta dal feto, e poiché questa ha affinità per l'ossigeno di 10 volte maggiore rispetto a quella dell'Hb normale, ne cede poco ai tessuti. Si ha idrope ascite fetale, con morte intrauterina.

Alfa-talassemia 2.

Solo uno dei due loci genici alfa di un cromosoma è mancante. Sia l'eterozigote sia l'omozigote non sviluppano grave anemia, anzi il primo spesso non è nemmeno anemico e ha solo emazie piccole e ipocromiche.

Malattia da HbH

Essa è dovuta a **doppia eterozigosi** per alfa-talassemia 1 e 2, quindi il paziente ha un solo gene alfa.

Alla nascita il paziente presenta HbBart per eccesso di catene gamma libere.

Dopo la nascita vi è un eccesso di catene beta libere, che formano un altro tetramero patologico, **beta4(HbH)**, emoglobina che precipita facilmente nell'eritrocito, favorendo l'emolisi extravascolare. L'anemia è microcitica e ipocromica, può essere grave o moderata, spesso con splenomegalia.

Hb Lepore

Emoglobina con formula globinica $\alpha_2 \delta \beta_2$.

Il peptide $\delta \beta_2$ è formato per metà da catene delta e per metà da catene beta, ed è il prodotto di un gene di fusione (**gene Lepore**) derivato da un processo di crossing-over ineguale durante l'anafase meiotica. L'altro gene che si forma è quello **anti-Lepore** ($\beta \delta$) e si trova su un cromosoma dove c'è anche quello per le catene beta, quindi se viene ereditato questo gene, può essere sintetizzata Hb normale.

Allo stato omozigote, poiché non possono essere prodotte catene beta, il quadro clinico è simile a quello del morbo di Cooley.

Allo stato eterozigote, il quadro clinico è simile a quello della talassemia minor.

Persistenza ereditaria di emoglobina fetale

Gruppo di affezioni caratterizzate da presenza di HbF in tutti gli eritrociti, per compensare la mancata sintesi di catene beta e delta.

Deltabeta talassemia.

Detta anche F-talassemia, per gli elevati livelli di HbF negli eterozigoti, e di sola HbF negli omozigoti. Essa è necessaria per sopperire alla mancata sintesi delle catene beta e delta. Si distingue dalla persistenza ereditaria di emoglobina fetale perché la compensazione è minore.

Cause estrinseche al globulo rosso.

ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI.

-CRONICHE

Idiopatiche

Associate a malattie linfoproliferative

associate ad altre patologie autoimmuni

associate a farmaci

-ACUTE, in genere associate a infezioni.

Tipi di anticorpi antieritrocitari(in genere IgM e IgG):

-Naturali: anti-gruppo A e anti-gruppo B, presenti nei soggetti che sono privi di questi antigeni; **-acquisiti:** anti-Rh acquisiti con gravidanza e trasfusioni (questi due reagiscono contro antigeni eritrocitari presenti su eritrociti estranei); **-autoanticorpi**, diretti contro gli antigeni dei propri eritrociti.

-Emolisine: determinano lisi complemento-mediata degli eritrociti; **-agglutinine:** agglutinano le emazie senza lisarle.

Genesi autoanticorpi, ipotesi:

1. Modificazione antigeni eritrocitari, per agenti infettivi o fisici.

2. Cross-reattività (formazione anticorpi che reagiscono contro antigeni estranei simili a quelli self)

3. Esaltata capacità dell'organismo a produrre anticorpi durante condizioni patologiche come LES.

4. Produzione di linfociti autoreattivi (frequente in individui affetti da linfomi e leucemia linfatica cronica)

Meccanismo d'azione autoanticorpi eritrocitari (vedi libro)

MEN (Malattia emolitica del neonato)