



La capacità del sangue di trasportare l'ossigeno dipende dalla quantità di **emoglobina** circolante che, a sua volta, dipende dal numero di **globuli rossi** presenti e dalla concentrazione dell'emoglobina in ogni singolo globulo rosso.

Il termine **anemia** indica una diminuzione della quantità di emoglobina circolante, cioè della sua concentrazione ematica, dai normali livelli di 15 g/100 mL di sangue a meno di 13-12 g/100 mL (12 nella donna); conseguenza dell'anemia è la diminuzione della capacità del sangue di legare e trasportare l'ossigeno; se è di grave entità, può arrecare seri danni ai diversi tessuti del nostro organismo.

Poiché il colore rosso del sangue dipende dal suo contenuto emoglobinico e il colorito della pelle e delle mucose è influenzato dal sangue che circola in superficie, le anemie sono caratterizzate dalla presenza di un **pallore** della cute e delle mucose, più o meno marcato: si può ben vedere, ad esempio, osservando le labbra o la congiuntiva palpebrale, il padiglione auricolare, il palmo delle mani (a caldo) e il letto ungueale (che traspare guardando le unghie).

L'anemico spesso si sente debole, privo di forze, sintomo chiamato **astenia**, soprattutto se l'anemia si instaura

rapidamente, come dopo una forte emorragia. Spesso l'anemia comporta **tachicardia**, perché la minor quantità di emoglobina circolante costringe il cuore a pompare più velocemente. La minore viscosità del sangue (ovvero l'aumentata fluidità del sangue), legata al minor numero di cellule circolanti, può determinare la comparsa di un lieve soffio cardiaco (a livello della valvola polmonare), detto **soffio anemico**, dovuto ai vortici del sangue circolante. Se l'anemia è di grave entità causerà disturbi legati a danni a carico degli organi interni che non ricevono quantità sufficiente di ossigeno.

### Classificazione delle anemie

Le anemie possono essere classificate in base a **criteri morfologici**, ossia in base al numero e all'aspetto dei globuli rossi visti al microscopio, alla loro dimensione e al loro "colorito", ossia al contenuto di emoglobina (classificazione tradizionale), ma è più utile una distinzione delle anemie in funzione del meccanismo patogenetico (ossia del meccanismo che le ha generate); distinguiamo così:

- anemie da ridotta produzione e
- anemie da aumentate perdite o da aumentata distruzione dei globuli rossi.

Le anemie si distinguono, in **base al valore del MCV** (volume corpuscolare medio), in: **anemie normocitiche** (MCV normale), **microcitiche** (ridotto);

globuli rossi più piccoli del normale) e **macrocitiche** (MCV aumentato, globuli rossi ridotti di numero ma aumentati di volume).

In base al valore dell'**MCHC** (concentrazione emoglobinica corpuscolare media) si distinguono: **anemie normocromiche** (MCHC normale, perché il contenuto di emoglobina in ogni singolo globulo rosso è normale, ma si ha anemia perché l'emoglobina è complessivamente ridotta essendo i globuli rossi in numero inferiore alla norma) e **anemie ipocromiche**, quando l'MCHC è ridotto (anemie ipercromiche non sono possibili secondo questa definizione, perché il contenuto di emoglobina per singolo globulo rosso non può andare oltre il 33%; un tempo si utilizzava un altro parametro, il valore globulare, che poteva anche risultare aumentato e in questi casi l'anemia era definita ipercromica).



## L'esame emocromocitometrico

L'esame emocromocitometrico, spesso chiamato più semplicemente **emocromo**, attualmente realizzato in modo automatico da appositi macchinari, fornisce una serie di dati che riguardano le cellule del sangue: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. È pertanto un esame indispensabile per la diagnosi di anemia e per identificare il tipo di anemia e il trattamento da effettuare.

- Per i **globuli bianchi**, oltre alla **concentrazione** (valori normali circa 5.000/mm<sup>3</sup>, con un'oscillazione tra 4.000 e 8.000/mm<sup>3</sup>), è importante valutare la **Formula leucocitaria**: 60-65% granulociti neutrofili, 30-35% linfociti, 3-5% monociti, 3-5% granulociti eosinofili, 0-1% granulociti basofili.
- Le **piastrine** hanno una concentrazione normale di circa 200.000/mm<sup>3</sup> (150.000-400.000/mm<sup>3</sup>).

Per i **globuli rossi** occorre valutare 3 parametri fondamentali:

- la **concentrazione ematica dell'emoglobina (Hb)**, espressa in grammi per 100 cm<sup>3</sup> (è equivalente a g/100 mL o g/dL);
- la **concentrazione dei globuli rossi** nel sangue (numero globuli rossi/mm<sup>3</sup>: valori normali intorno ai 5.000.000/mm<sup>3</sup>, un po' meno nella donna);
- l'**ematocrito (Ht)**, ossia il rapporto tra il volume dei globuli rossi e il volume totale del sangue, che si ottiene centrifugando un campione di sangue trattato con anticoagulante: la parte corpuscolata, più densa, si deposita sul fondo, mentre il plasma galleggia: normalmente l'Ht è del 45% (che significa che il 45% del volume del sangue è rappresentato dalla parte corpuscolata, quasi totalmente costituita da globuli rossi).

Da questi tre parametri si possono ottenere alcuni dati numerici importanti, chiamati **costanti corpuscolari**:

- **MCH (emoglobina corpuscolare media)**: è la concentrazione media di emoglobina in un singolo globulo rosso. Valore normale: circa **30 pg** (picogrammi, dove 1 pg = 10<sup>-12</sup> g).
- **MCV (volume corpuscolare medio)**: è il volume medio di un singolo globulo rosso (v.n.: circa **90 μm<sup>3</sup>** micrometri cubi o fL, femtolitri ossia 10<sup>-15</sup> L).
- **MCHC (Concentrazione emoglobinica corpuscolare media)**: si ottiene dividendo l'MCH (30) per il MCV (90): il valore normale è intorno al **33%** (33g/100 mL ossia 33g/dL).

Queste costanti corpuscolari sono molto utili per classificare le anemie.

In casi particolari, si valuta anche il numero dei **reticolociti** (globuli rossi "giovani"): un loro aumento indica che il midollo osseo sta attivamente producendo globuli rossi per compensare l'anemia (che sarà quindi da aumentata perdita o distruzione), mentre un numero di reticolociti ridotto è indice di una rallentata produzione di globuli rossi, tipico ad esempio, delle anemie aplastiche.

Valore normale dei reticolociti: **50.000/mm<sup>3</sup>** (ossia 10 per mille globuli rossi, l'1%).

## L'eritropoiesi

L'eritropoiesi è il processo che porta alla formazione di **globuli rossi maturi** a partire dai **precursori** situati nel midollo osseo. Nell'embrione l'eritropoiesi inizia già (nel sacco vitellino) dalla terza settimana di gestazione e dalla quarta settimana anche il fegato comincia a produrre globuli rossi (fino a fine gravidanza), mentre il midollo osseo inizia la sua attività ematopoietica solo a partire dal quinto mese di gravidanza, per diventare prevalente organo emopoietico intorno alla nascita e unico nell'adulto.

Dalle cellule staminali totipotenti presenti nel midollo osseo, si differenziano le prime cellule precursori della linea eritroide, i **pro-eritroblasti**, dai quali avranno origine, dopo 4-5 giorni di progressiva differenziazione, i reticolociti midollari, che, dopo ancora 1-2 giorni entrano in circolo per diventare, dopo un altro giorno ancora, globuli rossi maturi.

Possiamo riconoscere 5 stadi successivi dell'eritropoiesi, ciascuno caratterizzato da un particolare tipo cellulare:

1. **proeritroblasti**, grosse cellule nucleate, in attiva divisione cellulare (mitosi), ricche di ribosomi;
2. **eritroblasti basofili**, di dimensioni più piccole, ancora in attiva riproduzione, con citoplasma basofilo;
3. **eritroblasti policromatici**, con citoplasma a colorazione mista, nucleo più piccolo, privo di nucleolo;
4. **eritroblasti ortocromatici**, con citoplasma acidofilo per la presenza dell'emoglobina e nucleo progressivamente più piccolo.
5. **reticolociti**, così chiamati per la presenza di un reticolo generato dalla precipitazione dei ribosomi (ancora presenti: è un globulo rosso giovane, ancora non maturo) provocata dal colorante utilizzato (blu brillante di cresile) sono cellule prive di nucleo che vengono immesse anche nel sangue, dove rappresentano circa l'1% dei globuli rossi circolanti. I precursori nucleati dei globuli rossi non sono presenti in circolo in condizioni normali.

L'eritropoiesi è stimolata dall'ormone **eritropoietina** prodotto dal rene in risposta all'ipossia, che può verificarsi in caso di anemia. Numerose altre sostanze intervengono nella regolazione di questo processo.

## Classificazione delle anemie

### 1 Anemie per difetto di produzione

- Anemia aplastica (circa l'8-9% di tutte le anemie).
- Mielofiosi (distruzione dei precursori ematopoietici midollari da parte di tessuti patologici – metastasi tumorali, leucemie ecc.).
- Anemia megaloblastica da carenza di:
  - fattore intrinseco (anemia perniziosa);
  - Vitamina B12;
  - acido folico.
- Anemia sideropenica (anemia microcitica ipocromica), spesso conseguente ad aumentate perdite croniche di sangue (da sola rappresenta circa il 30% di tutte le anemie).
- Anemie sideroblastiche (difficoltà di incorporazione del ferro per disturbo nella sintesi del gruppo eme): forme ereditarie e forme acquisite (in corso di malattie infiammatorie e neoplastiche, nelle intossicazioni da piombo, alcolismo cronico).
- Anemia da carenza di EPO (per danni renali).

### 2 Anemie per aumentata distruzione (emolisi)

- 1 Anemie emolitiche intracorporeali: da difetti interni degli eritrociti (sono quasi tutte ereditarie);
  - difetti di membrana: sferocitosi ereditaria; ovalocitosi; emoglobinuria parossistica notturna (non è ereditaria);
  - difetti enzimatici: frequente in Italia il deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, che causa il favismo (intolleranza alle fave che causa emolisi);
  - difetti dell'emoglobina (drepanocitosi o anemia falciforme; alfa e beta talassemie: in queste si verifica un certo grado di eritropoiesi inefficace, poiché una quota più o meno elevata dei precursori emopoietici midollari non riesce ad arrivare a maturazione completa e ad entrare in circolo).
- 2 Anemie emolitiche extracorporeali: da fattori extraeritrocitari:
  - agenti fisici (ustioni e radiazioni);
  - traumi meccanici (ad esempio l'emoglobinuria da marcia);
  - protesi di valvole cardiache;
  - trombi intravascolari, come nella coagulazione intravascolare disseminata (CID);
  - autoanticorpi (che si legano agli eritrociti e ne favoriscono la distruzione).
  - farmaci come la fenilidrazina;
  - malattie infettive;
  - tossici come alcuni veleni di serpente.

### 3 Anemie per perdite (17,5% delle anemie) emolitiche (circa il 17,5% delle anemie)

- Sanguinamenti cronici (da emorroidi, ulcera gastro-duodenale, colite ulcerosa, morbo di Crohn, polipi vescicali, metrorragie, ecc.).
- Emorragie interne ed esterne.
- Sequestro di cellule sanguigne nella milza: ipersplenismo.

### 4 Anemie nelle malattie croniche (27% di tutte le anemie)

In corso di malattie croniche quali neoplasie, malattie infettive croniche, collagenopatie (malattie autoimmuni), l'anemia si instaura con meccanismi complessi, diversi dai precedenti (emorragie, emolisi, insufficienza midollare...): sono coinvolte alcune citochine liberate in conseguenza di uno stato infiammatorio cronico (TNF, IL 3 ecc.), che determinano un alterato utilizzo del ferro da parte dei progenitori delle cellule eritroidi, una ridotta sopravvivenza dei globuli rossi maturi, un'adeguata produzione di Eritropoietina, una più o meno marcata soppressione della eritropoiesi.