

IL SANGUE

Tessuto connettivo il cui volume è costituito per il 45% da elementi cellulari (gl. rossi, gl. bianchi e pt) e per il 55% da fluido intercellulare (plasma).

FUNZIONI:

- Sistema di trasporto
- comunicazione
- Mantenimento omeostasi
 - Temperatura
 - pH
 - difesa
 - osmolarità

PROPRIETA' DEL SANGUE INTERO

VOLUME: 6-8% peso corporeo

♀ 4.5-5.5 L
♂ 5.0-6.0 L } **NORMOVOLEMIA**

PESO SPECIFICO (PS) : rapporto tra un dato V del liquido e il peso di un = V di acqua.

PS sangue = 1.050-1.060

VISCOSITA' (v): indice della resistenza al flusso di un fluido.

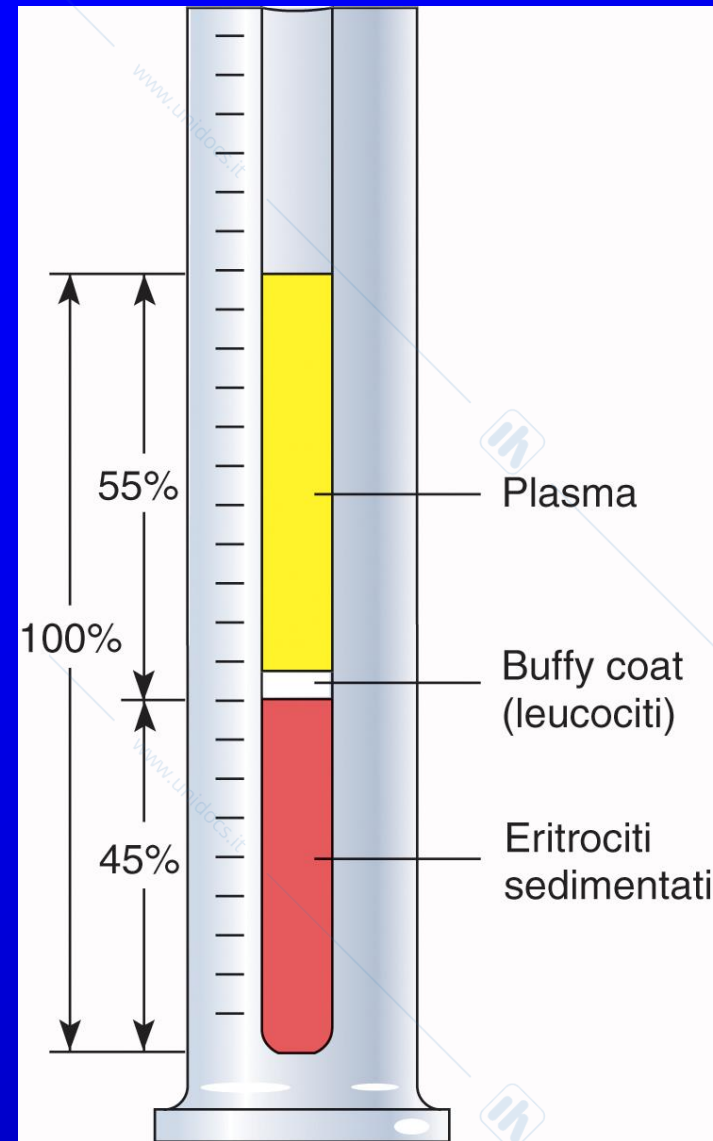
V sangue = 3.50-5.50

V plasma = 1.90-2.60

VES= velocità di eritrosedimentazione

♀ 2-10mm/h

♂ 2-8mm/h



- Infiammazione
- Inf. Croniche o acute
- Artrite
- Anemia
- Infarto del miocardio

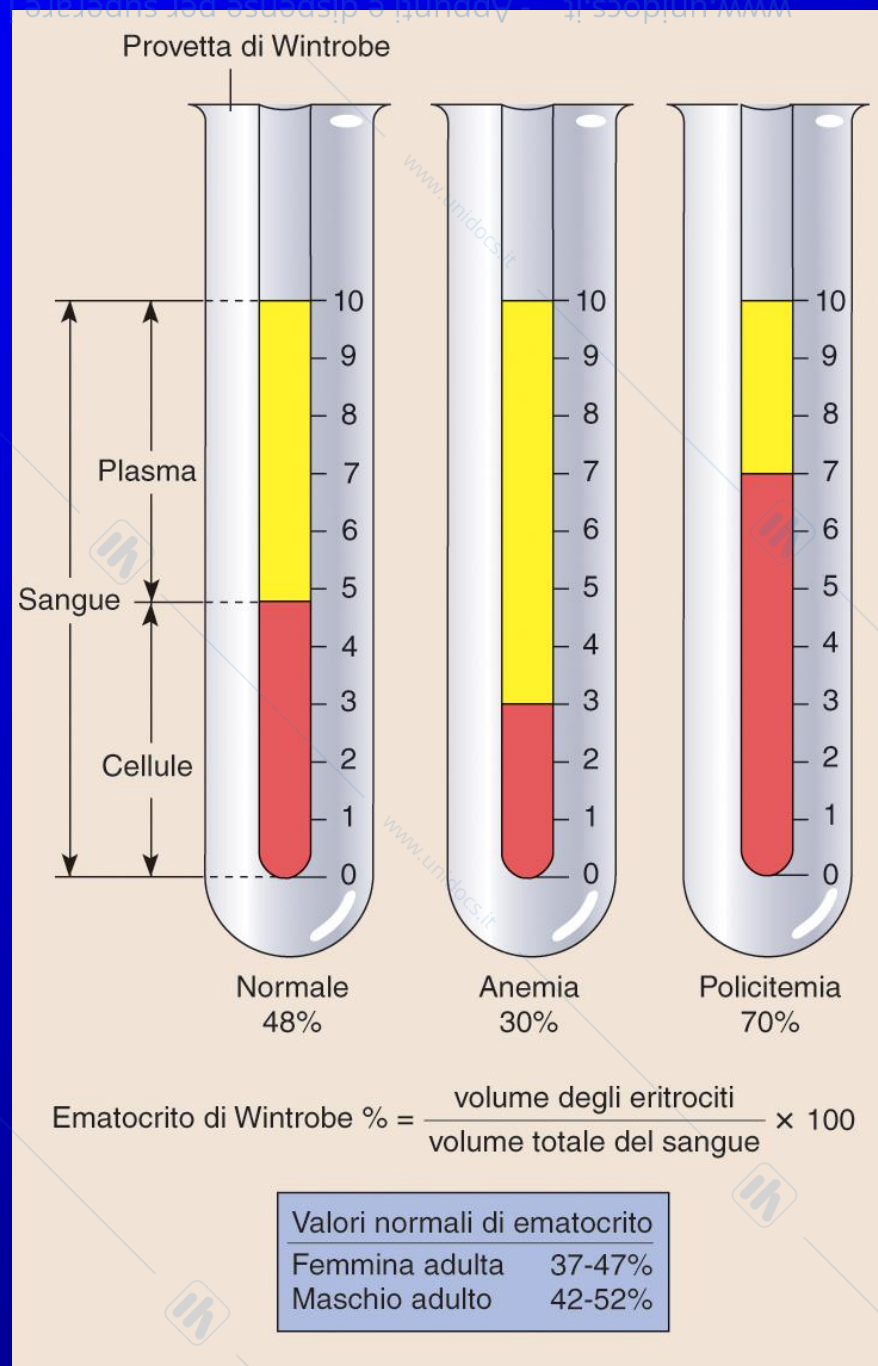


- leucemia
- policitemia,
- allergie
- iperglicemia
- anemia falciforme

EMATOCRITO: rapporto tra V occupato dai gl. rossi e il V del campione.

Dopo la centrifugazione il 4% del plasma rimane intrappolato nei gl. rossi, quindi per ottenere l'ematocrito corretto, bisogna moltiplicare l'ematocrito apparente per 0.96

In clinica viene usato un micrometodo con capillari eparinizzati di diametro 1 mm.



PLASMA: liquido complesso nel quale circolano le cellule ematiche e le piastrine

SIERO: composizione simile al plasma, manca delle proteine della coagulazione

Composizione del plasma:

•93% acqua

•7% soluti:

•Proteine

•Soluti inorganici (Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- , Ca^{2+})

•Glucosio, grassi, glicerolo

•Gas indisciolti (O_2 , N_2 , CO_2)

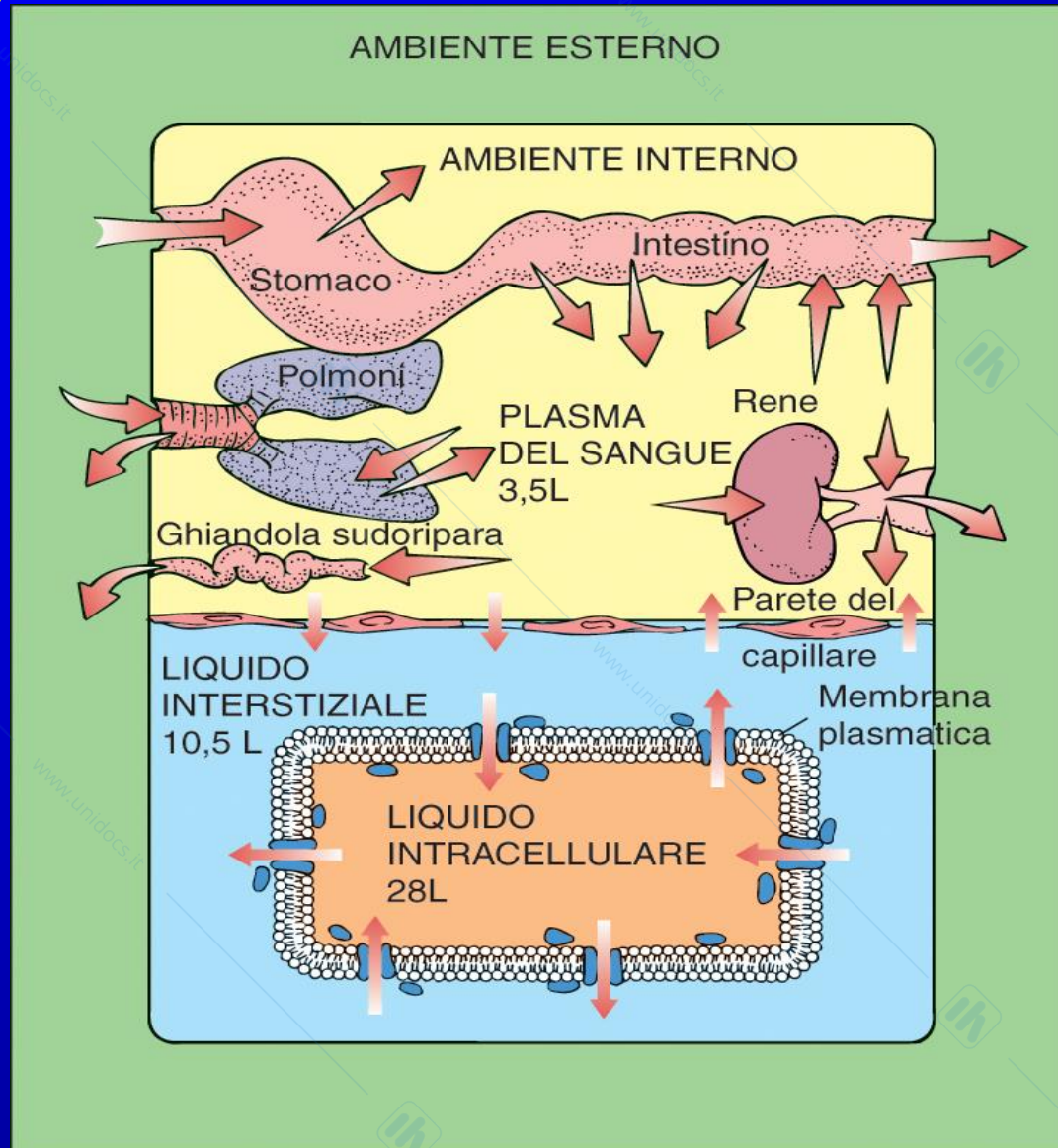
•Ormoni, enzimi, pigmenti, vitamine, a.a.

•Prodotti di rifiuto (urea, ac. Urico..)

L'ambiente interno è suddivisibile in 3 principali compartimenti idrici:

1. Plasma
2. Liq. Interstiziale
3. Liq. intracellulare

La maggiore concentrazione delle proteine nel plasma è responsabile della pressione oncotica, che crea un osmotico che regola la ripartizione dell'acqua tra sangue e liquido interstiziale



carboidrati

- Fruttosio: assorbimento passivo
- Glucosio, galattosio, trasporto attivo secondario (si sfrutta l'attrazione del sodio verso l'interno, come nel rene)

proteine

- 20 diversi aa di cui solo la metà si possono sintetizzare nel corpo umano
- Aminoacidi essenziali, da assumere con la dieta (presenti nelle uova, carne, pesce, latte), alcuni mancano nei vegetali (nel mais mancano lisina e triptofano)
- Sorgente endogena di proteine (50%)

PROTEINE PLASMATICHE:

- 6-8% del peso del plasma
- La quantità tot rimane costante

Funzioni:

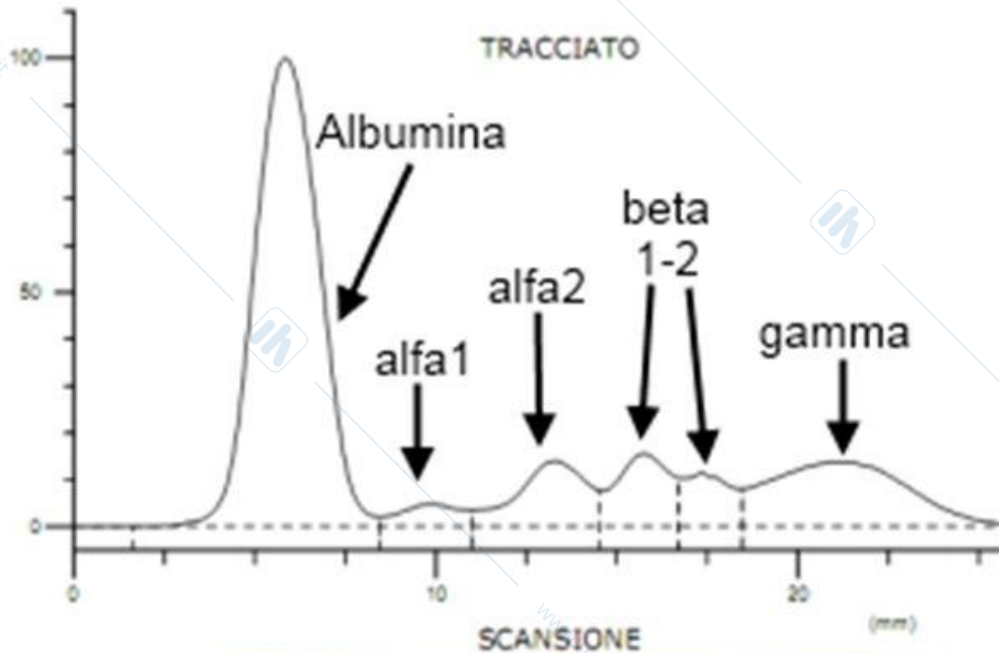
- riserva di a.a
- trasporto (ioni, ormoni, enzimi)
- sostanze tampone (anfotere a pH 7.4 funzionano da acidi deboli)
- coagulazione del sangue
- pressione colloidale osmotica (oncologica) = 28 mmHg

Il 99.5% della pressione osmotica totale del plasma è dovuta agli elettroliti, l'urea e il glucosio che passano facilmente la membrana dei capillari, insieme all'acqua. Le proteine contribuiscono per lo 0.5%, ma la P oncologica è importante nella regolazione della distribuzione dell'acqua tra liquido interstiziale e plasma.

TRACCIATO ELETTROFORETICO DELLE PROTEINE PLASMATICHE

P.M. tra 44.000 a 1.300.000

MIGRAZIONE ELETTROFORETICA



In soluzioni neutre o alcaline (pH=8.6) le proteine plasmatiche si caricano negativamente e migrano verso l'anodo

Albumina (60%)

Globuline (40%):

**$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$,
 $\beta 2$ e γ**

anodo

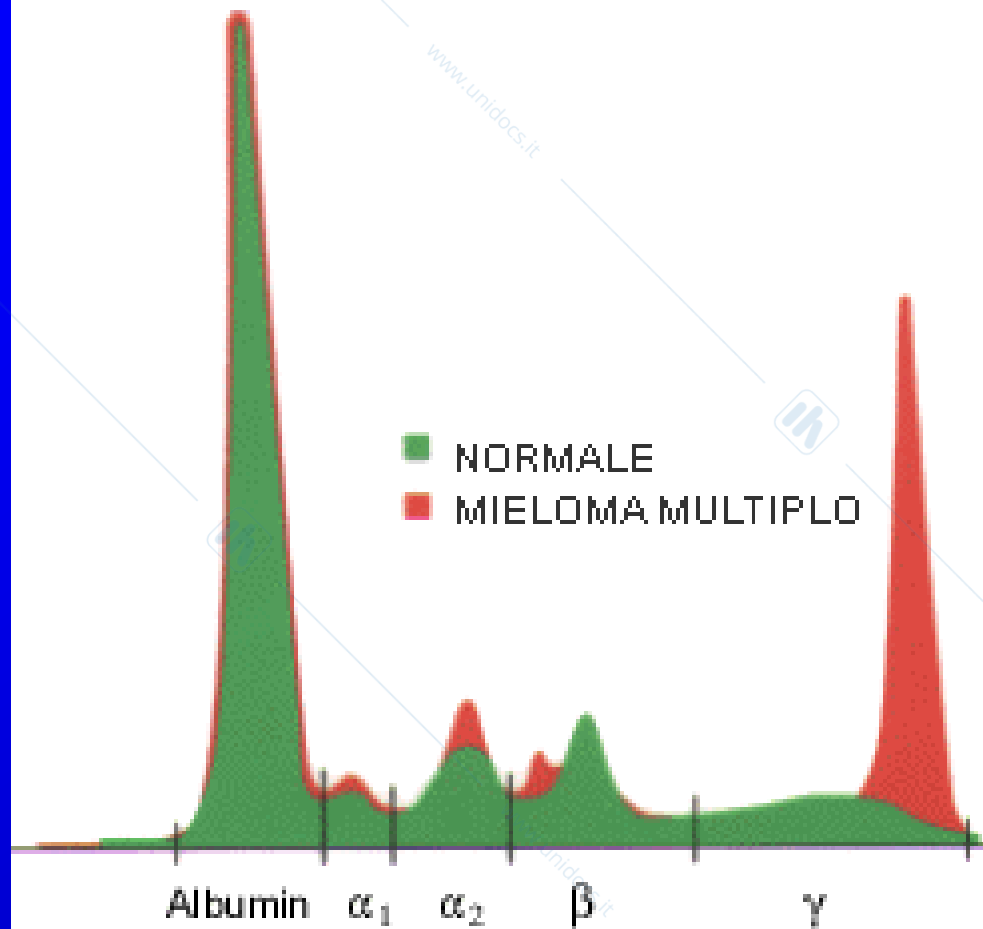


catodo



Le proteine sono evidenziate mediante una colorazione specifica, e la loro composizione percentuale è misurata mediante densitometria.

Elettroforesi delle Proteine plasmatiche



I pazienti con mieloma multiplo mostrano un "picco" nelle bande α_2 , β o γ della elettroforesi delle proteine del siero

PROTEINE PLASMATICHE: ALBUMINA

- forma ellittica;
- pM 69000;
- responsabile del 70-80% della π ;
- lega la bilirubina, alcuni ormoni, farmaci e ioni;
- filtrata e riassorbita dal rene, catabolizzata a livello epatico;
- ↓ relativa in caso di nefrosi,
- ↓ assoluta per scarso apporto alimentare, per diminuita o insufficiente sintesi, per aumentata perdita renale, enterico e cutanea (ustioni).

PROTEINE PLASMATICHE: GLOBULINE

- α_1 glicoproteine (α_1 glicoproteina acida; α_1 antitripsina)
 - lipoproteine (es HDL, trasporta i grassi alle cellule del fegato),
 - globuline leganti ormoni (tiroxina, cortisolo), e vit B12;
- α_2 ceruloplasmina
 - aptoglobina
 - protrombina
 - eritropoietina
 - angiotensinogeno

- β_1 , β_2 includono la maggior parte delle apolipoproteine, che trasportano i lipidi (VLDL, LDL, HDL) e la transferrina (trasporto Fe e Cu), e globuline che trasportano Vit liposolubili (A, D, E e K);
- γ globuline (IgG, IgM, IgE, IgA, IgD) sono formate da due catene leggere e due pesanti legate fra di loro da ponti disolfuro. In seguito a digestione con Papaina si formano 3 frammenti (2 Fab e 1 Fc).

FIBRINOGENO: prodotta dal fegato, durante la coagulazione e trasformato in fibrina, una proteina insolubile che forma la base del coagulo.

ENZIMI:

FOSFATASI ALCALINE metabolismo composti fosforici organici, l'80% delle fosfatasi proviene da fegato e ossa e un loro aumento può indicare danni a questi 2 tessuti

TRANSAMINASI si trovano all'interno delle cellule epatiche, indice di corretto funzionamento del fegato: glutammico piruvica (GPT, v.n. 10-45 u/l) aumenta in caso di epatopatie, cirrosi, distrofia muscolare, infarto, infezioni e glutammico ossalacetica (GOT, v.n. 5-40 u/l) aumenta in caso di epatopatie, cirrosi, distrofia muscolare, scompenso circolatorio, traumi e uso di farmaci.

CPK (creatina fosfokinasi): interviene nel metabolismo energetico associato alla creatina. Nei muscoli (MM), nel cuore (MB) e nel cervello (BB). Aumenta in caso di infarto del miocardio, infiammazioni

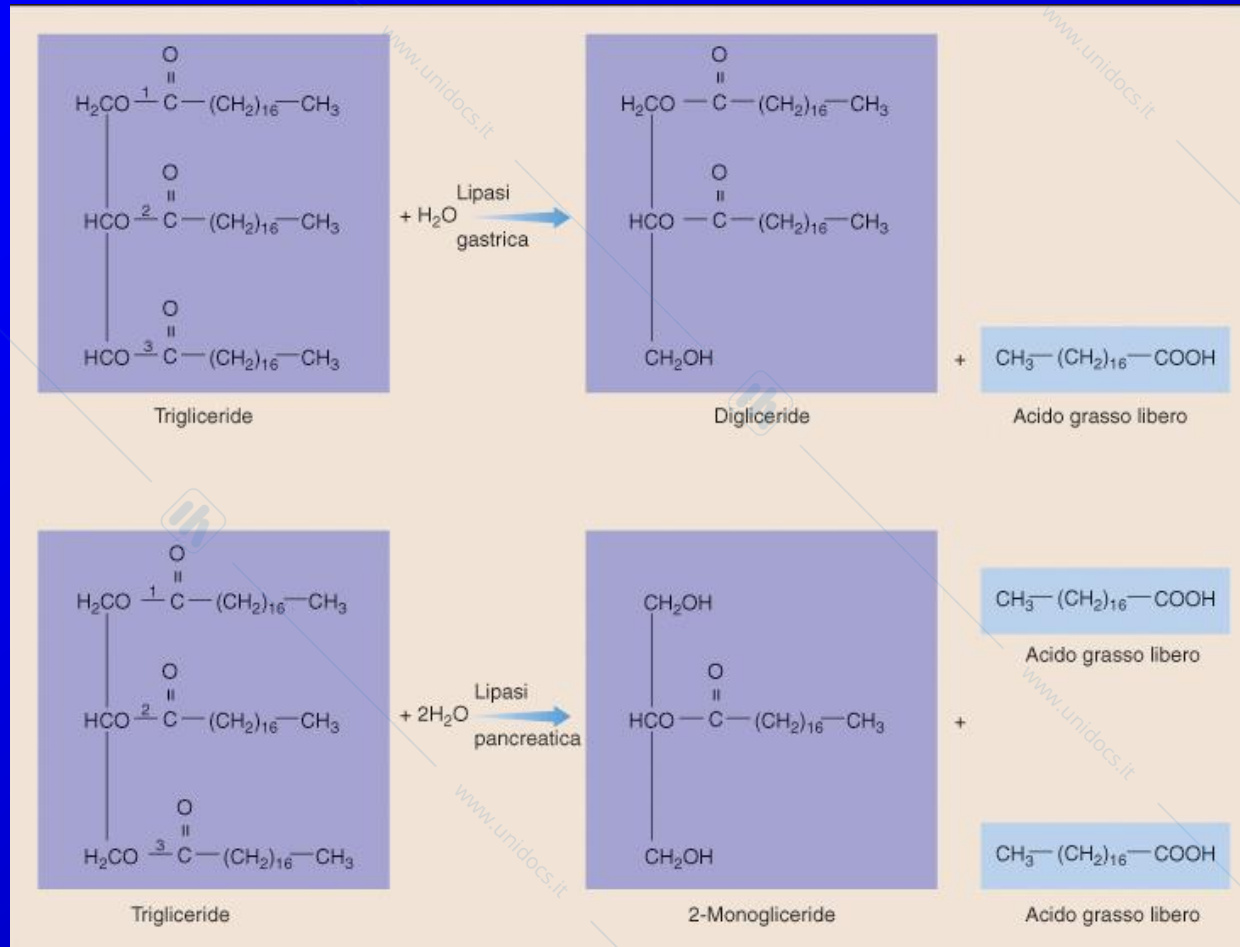
LIPIDI PLASMATICI

Rappresentano lo 0.6% del peso del plasma.

- colesterolo
- trigliceridi (90%)
- Esteri colesterolo, fosfolipidi, vitamine (10%)
- ac. grassi liberi.

I primi tre sono di solito legati a proteine (apoproteine) con le quali formano le lipoproteine (strutture a forma micellare con la funzione di trasportare i lipidi a livello intestinale e sintetizzati a livello epatico verso i siti di utilizzazione, e di interfaccia tra fase acquosa ematica e lipidi, rendendoli solubili.

Trigliceridi: glicerolo + 3 ac. grassi



**I TG sono completamente insolubili in acqua:
emulsione in particelle 1 micron; emulsione,
stabilizzazione da parte dei Sali biliari**

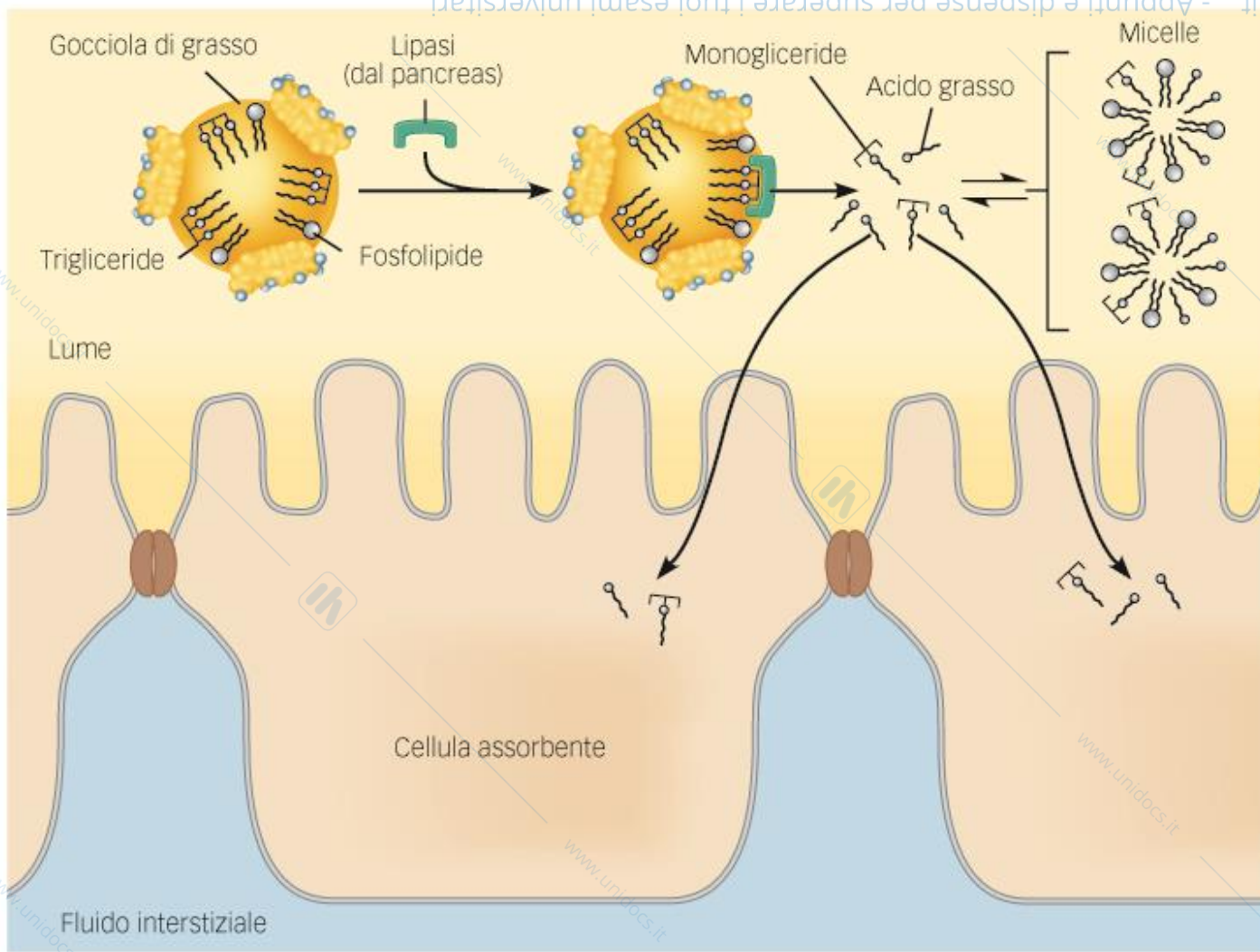
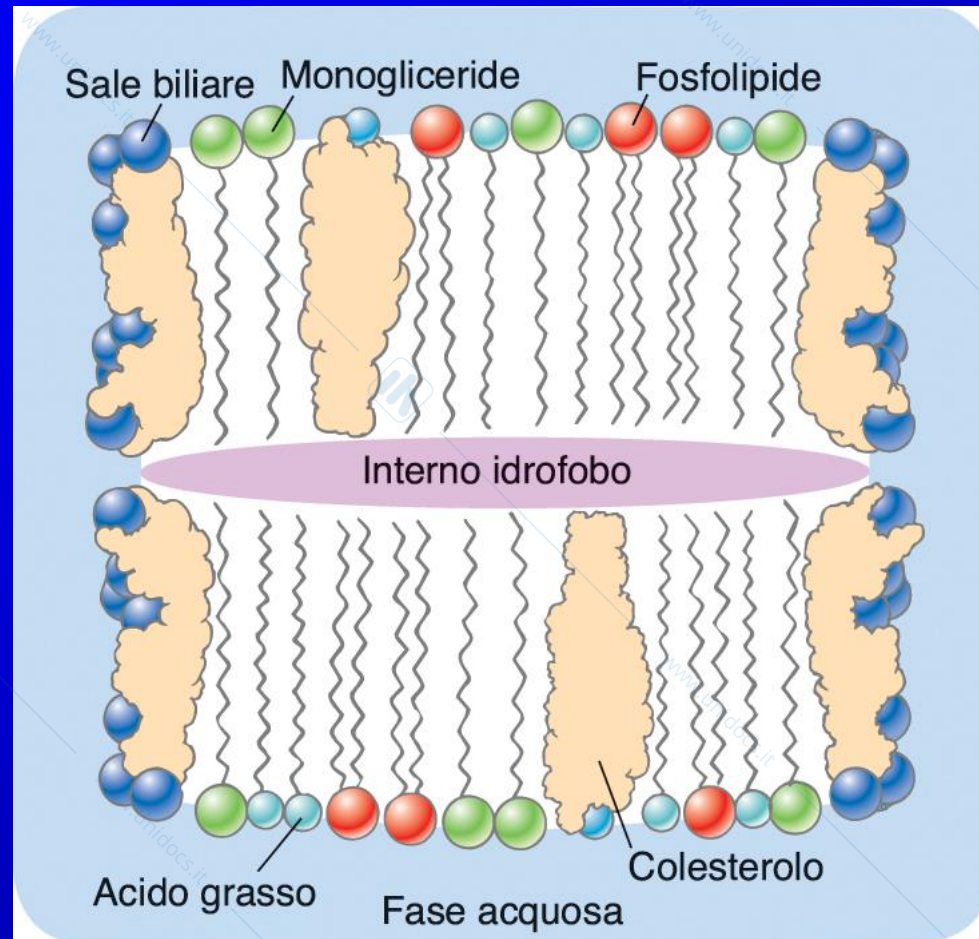


Fig. 21.18 Liberazione di acidi grassi e monogliceridi dalle gocciole di grasso da parte delle lipasi. È da sottolineare che questi prodotti finali della digestione dei grassi si aggregano in micelle, che sono in equilibrio con le molecole disciolte. Alcune molecole disciolte versano la membrana apicale delle cellule dell'epitelio intestinale per semplice diffusione.

Germann, Stanfield
Fisiologia, II Ed.
EdiSES

Micelle miste: aggregati di Sali biliari, ac grassi, monogliceridi



Le molecole dei vari componenti sono in equilibrio dinamico con le singole molecole libere e funzionano da deposito

LIPOPROTEINE PLASMATICHE

- **CHILOMICRONI** particelle sferiche, costituite prevalentemente da trigliceridi, sintesi nella mucosa intestinale, trasportano i trigliceridi alimentari dall'apparato digerente al tessuto adiposo e al fegato;
- **VLDL** trasportano i trigliceridi e il colesterolo di sintesi epatica al tessuto adiposo e ad altri tessuti;
- **LDL** le cellule adipose staccano i trigliceridi dalle VLDL e si hanno le LDL, che sono i maggiori vettori di colesterolo ai tessuti dove vengono utilizzati nella sintesi di ormoni steroidei e nella costruzione di membrane cellulari, ma favoriscono anche la formazione di depositi di colesterolo nelle pareti delle arterie (colesterolo cattivo);
- **HDL** trasportano il colesterolo dai tessuti periferici al fegato, dove è rimosso dal sangue (colesterolo buono), rimuovendolo dalle pareti delle arterie.

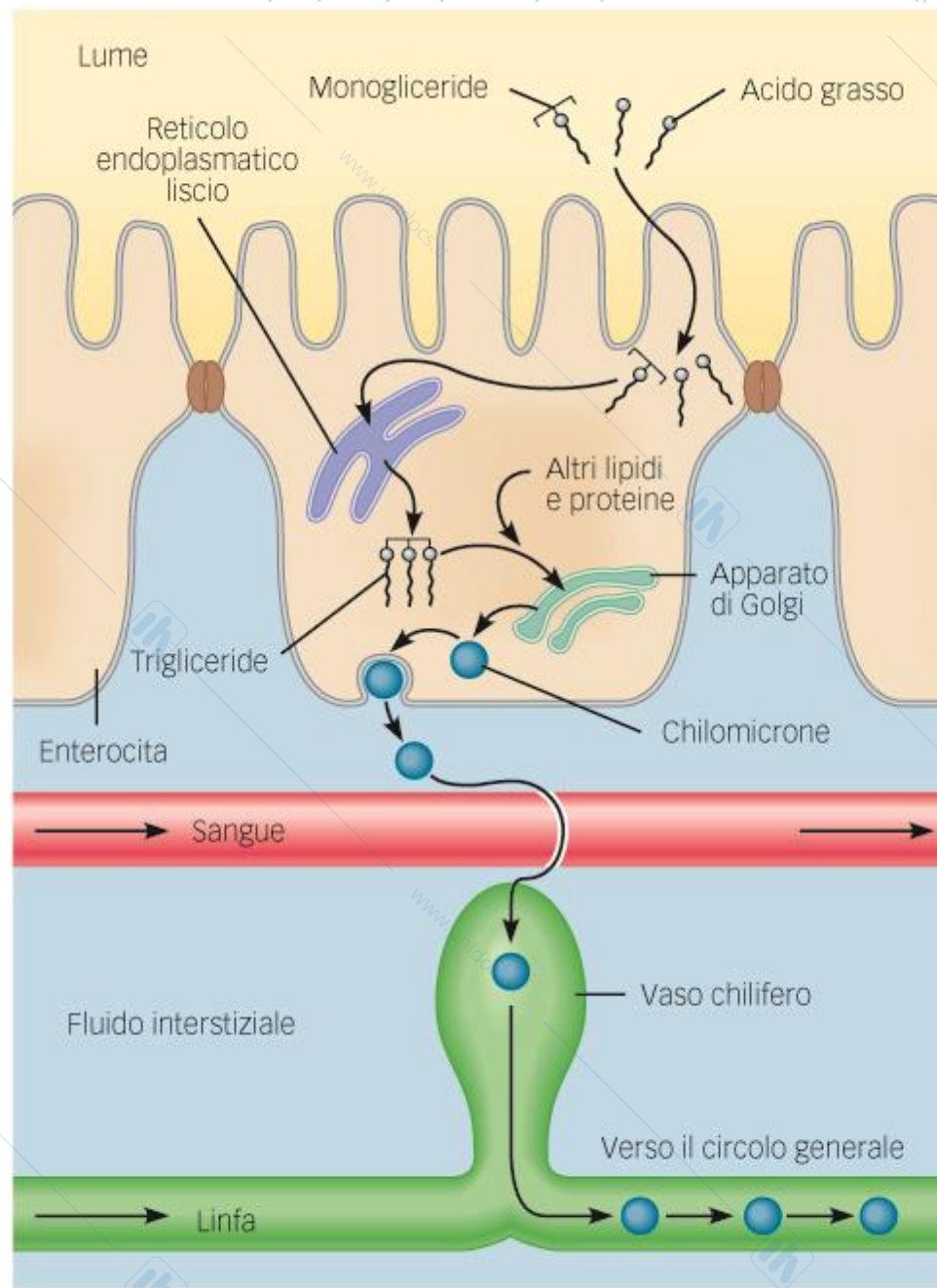
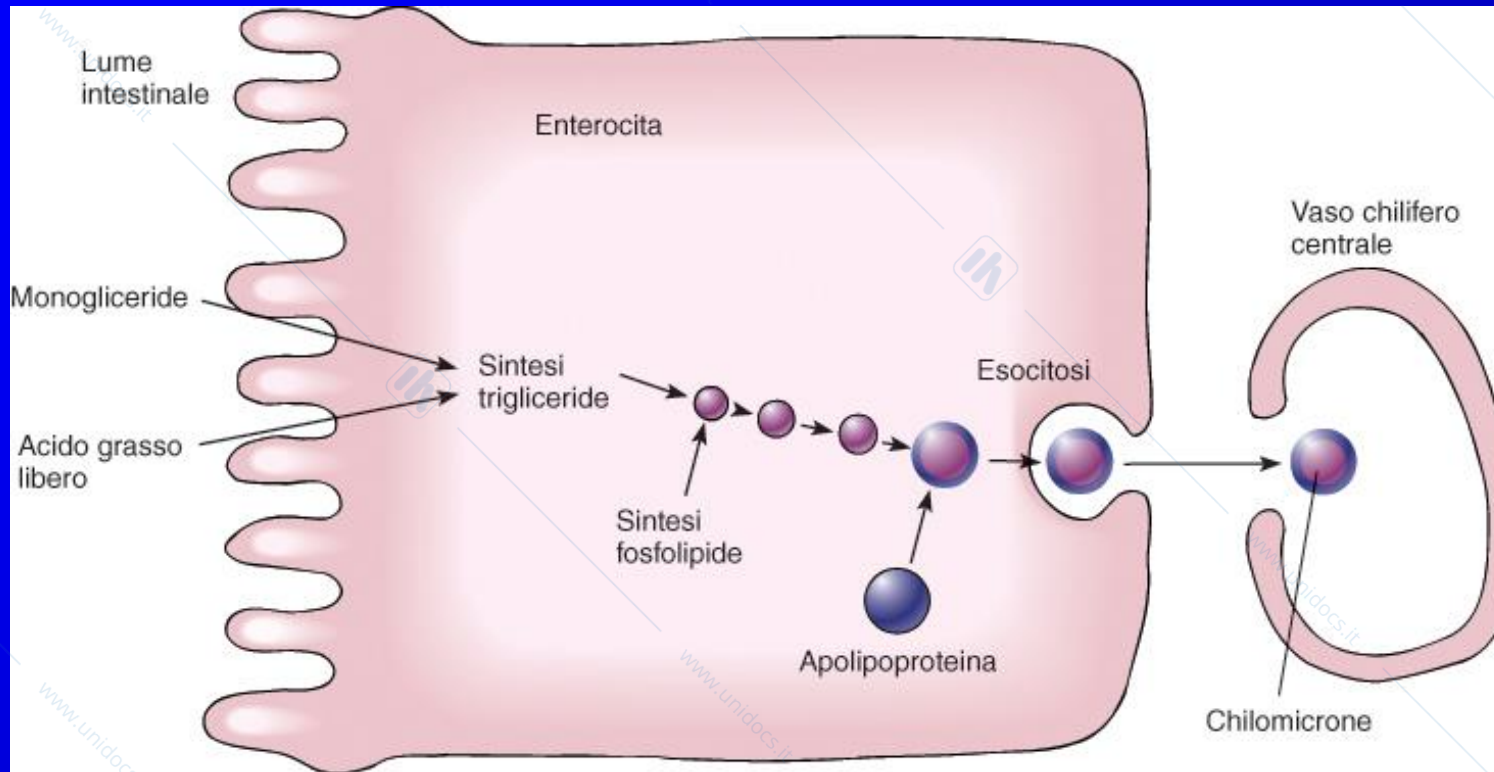


Figura 21.20 Fasi dell'assorbimento dei grassi. Gli acidi grassi

Diffusione passiva attraverso la membrana degli enterociti



Chilomicroni espulsi dall'enterocita per esocitosi
(Non passano nei capillari ma nella linfa - dotto toracico - succlavia)

IL COLESTEROLO PLASMATICO: ASPETTI CLINICI

Il colesterolo plasmatico è uno dei principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari; infatti l'eccesso di colesterolo tende a depositarsi sotto forma di placche ateromatose a livello della superficie interna dei vasi, con diminuzione del flusso sanguigno e quindi dell'apporto di ossigeno ai tessuti e aumento della possibilità di coagulazione all'interno dei vasi (trombosi).

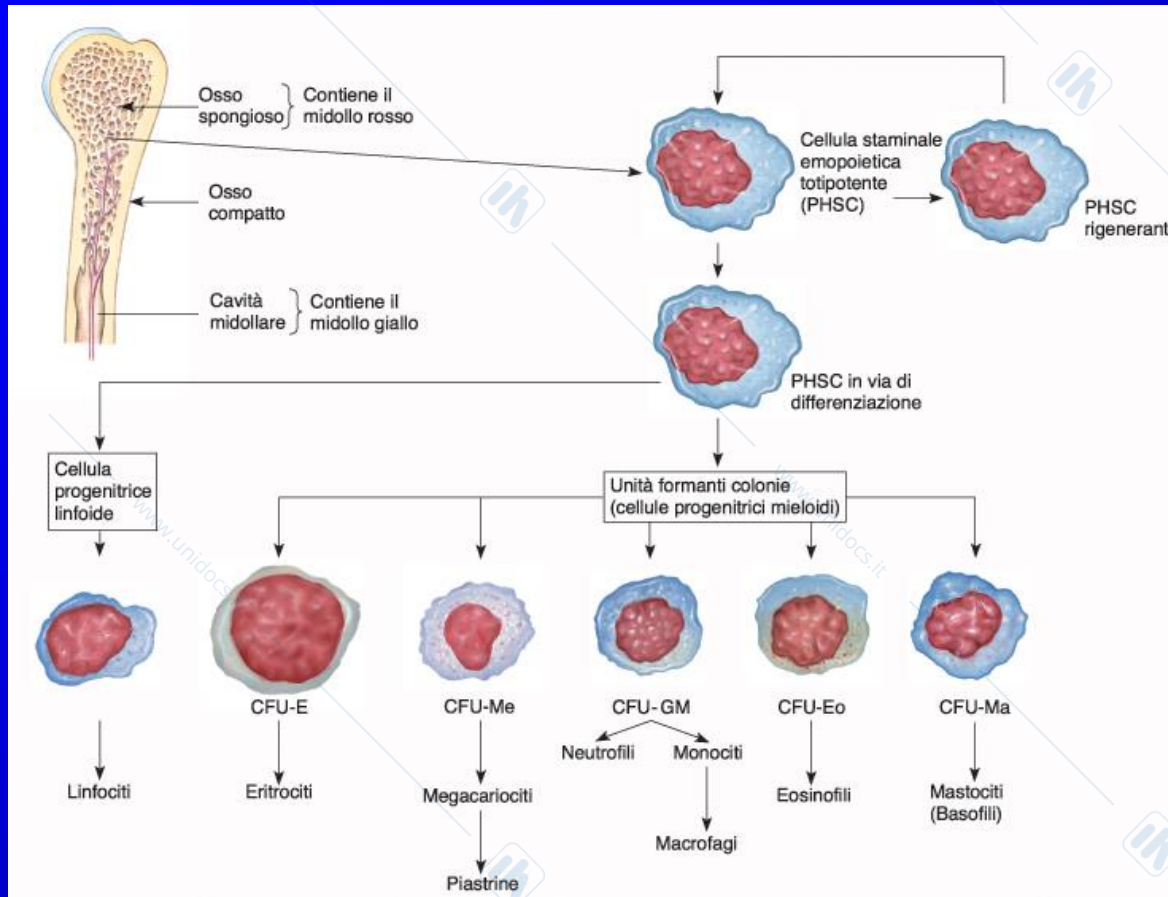
Per diminuire il rischio di malattie cardiovascolari si cerca di:

1. ↓ colesterolemia tot (<200mg/dl);
2. ↓ colesterolo-LDL (<120mg/dl);
3. ↑ colesterolo-HDL, in modo da ↓ LDL/HDL.

EMOPOIESI: formazione delle cellule ematiche

Nell'adulto: nel M.O. di certe ossa piatte

Nel feto: nel sacco vitellino (prime settimane); poi placenta, fegato e alla fine nel M.O.



Fino a 5 anni di età si ha in tutte le ossa, poi scompare in quelle lunghe

Il fegato può diventare un tessuto emopoietico in caso di inadeguato funzionamento del M.O.

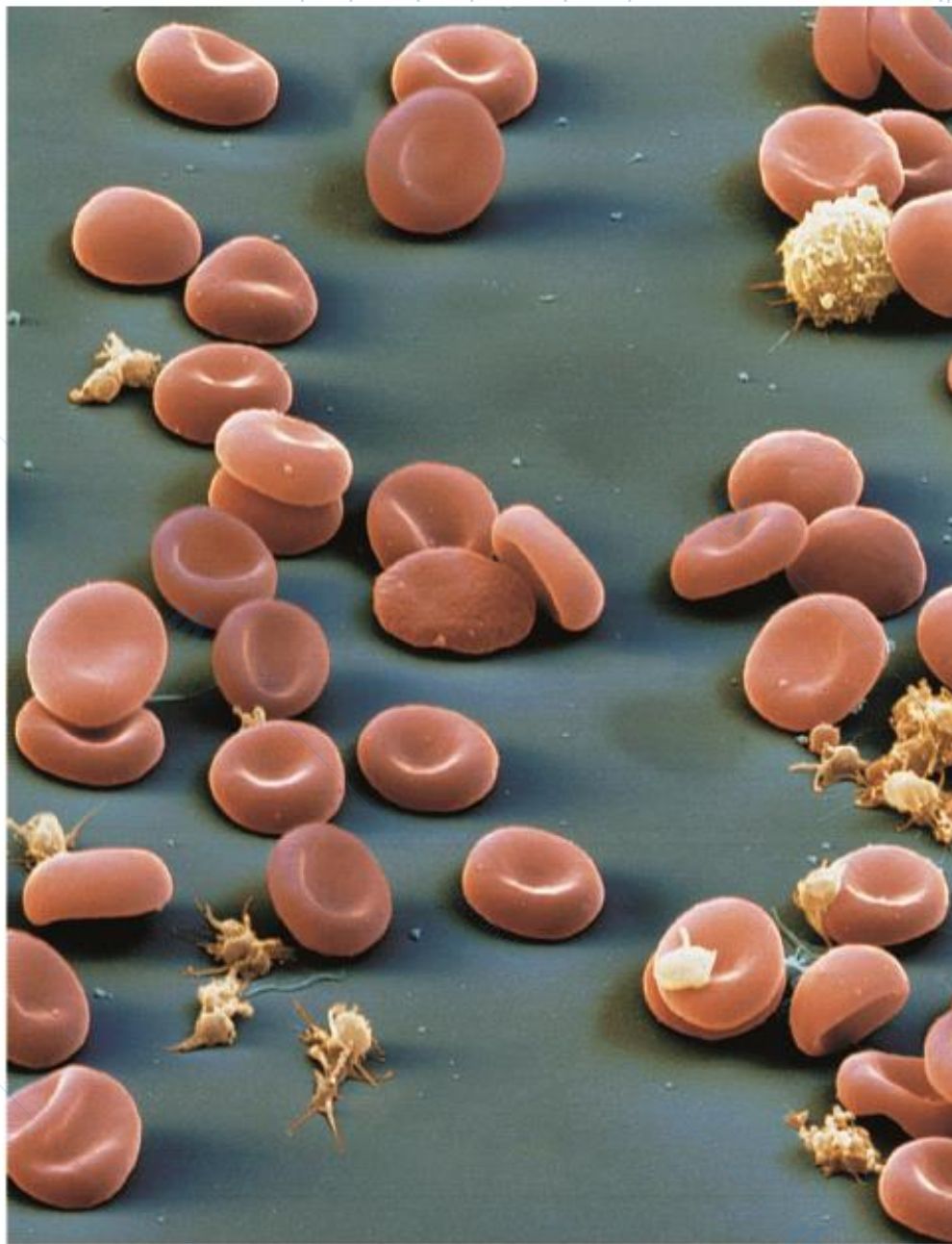


Figura 16.1 Elementi maturi del sangue. (Microscopia elettronica 3000×).

ERITROCITI:

Funzione principale: trasporto O_2 e CO_2

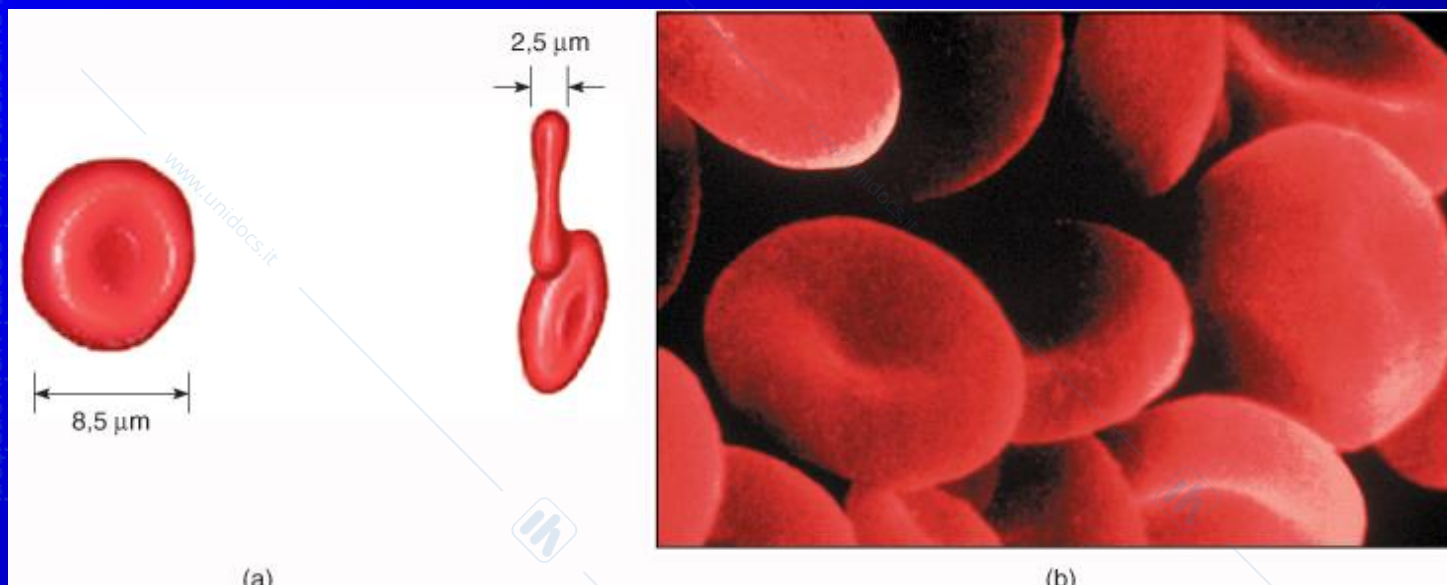
➤ no nucleo né organuli

➤ Citoscheletro: anomalie: sferocitosi, ellissocitosi

RESISTENZA GLOBULARE

➤ enzimi glicolitici (no fosforilazione ossidativa) e anidrasi carbonica

Vita media eritrocita 120gg, rimosso dal sangue e distrutto dai macrofagi splenici, epatici e midollari



♀ 4.2-5.4
milioni/μL

♂ 4.6-6.2
milioni/μL

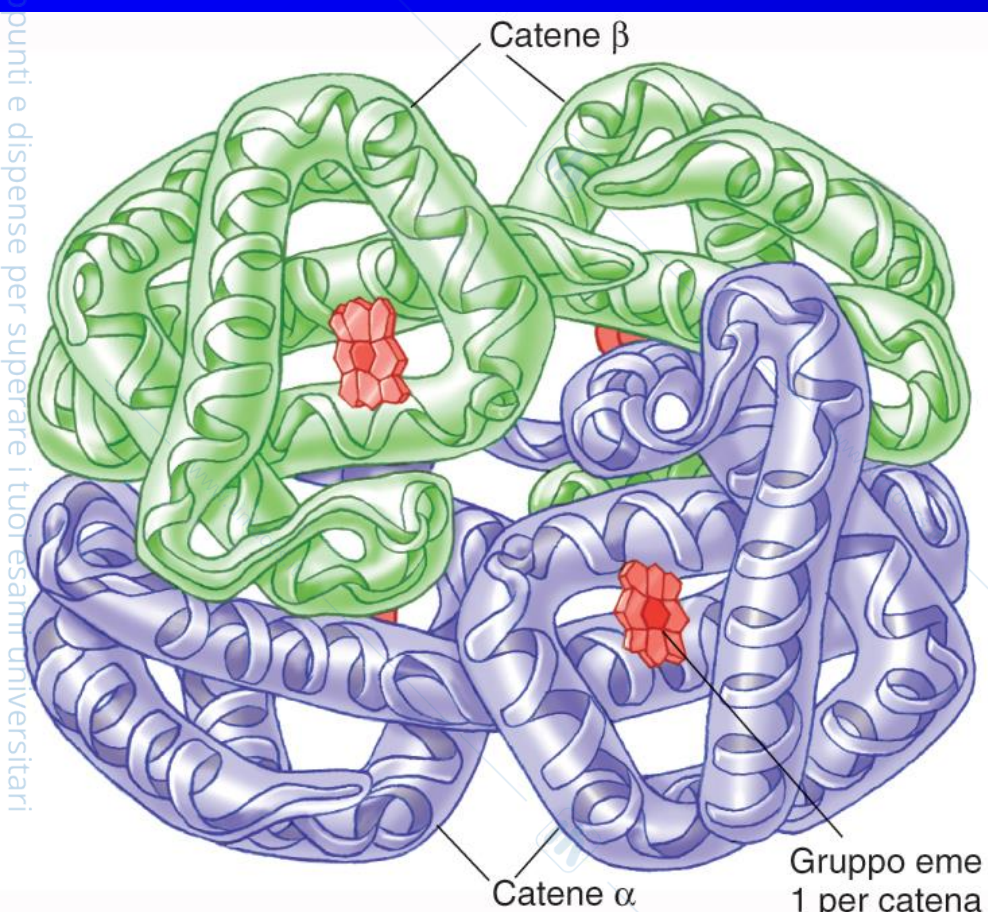
EMOGLOBINA: pigmento che conferisce il colore rosso, si lega e dissocia rapidamente con O_2 e CO_2 , formata da globina e 4 gruppi EME. Lega anche H^+ , CO ed NO .

♀ 12-16 g/dL

♂ 14-18 g/dL

Tipi di Hb:

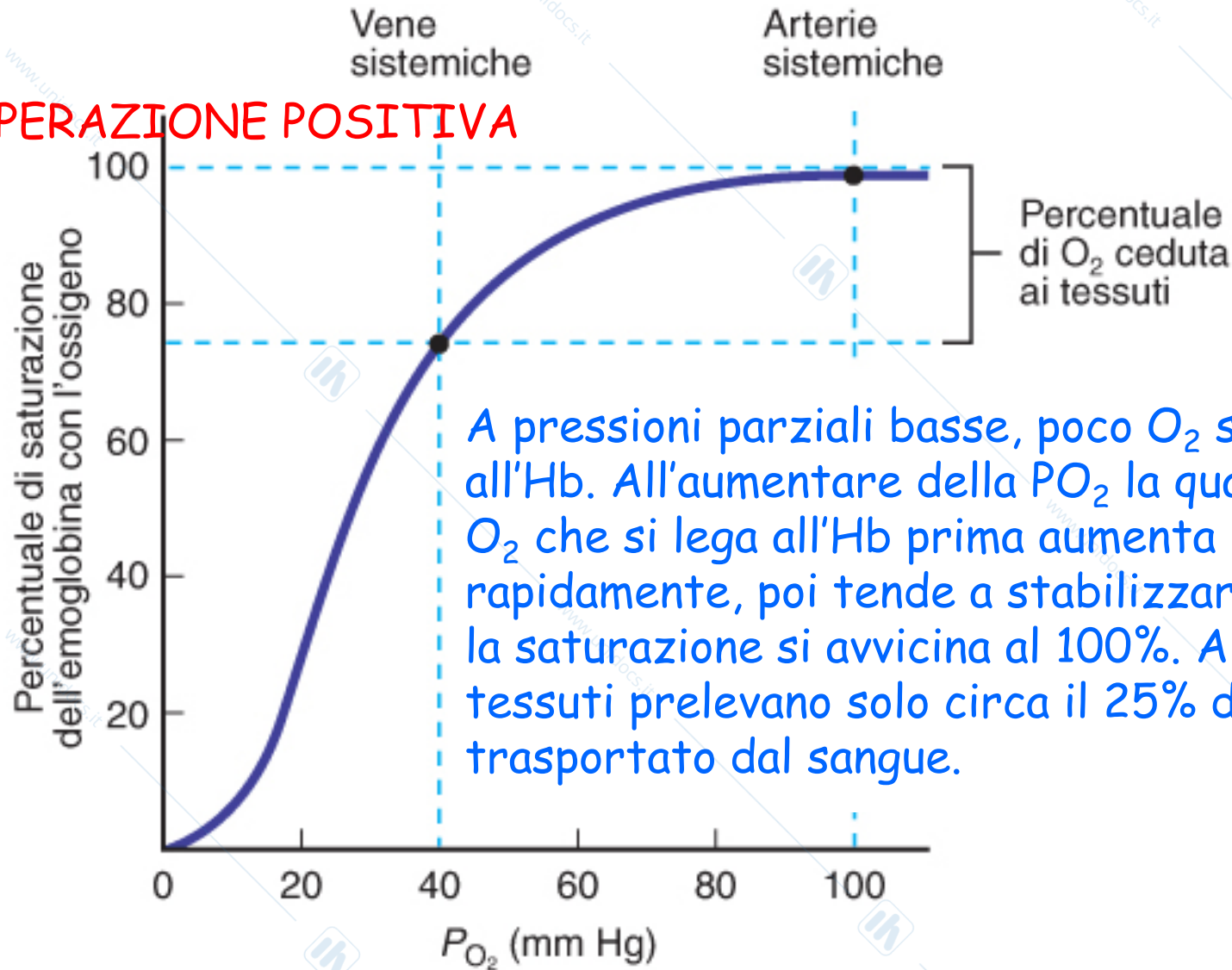
- A (adulti) A1 (96%) 2 α e 2 β
A2 (4%) 2 α e 2 δ
- F (fetale) (2%) 2 α e 2 γ
- S (falciforme) 1 $\alpha\alpha$ diverso nelle catene β : si formano precipitati fibrosi che modificano la forma dell'eritrocita; restano incastrati nei capillari: ipossia



Curva di dissociazione dell'emoglobina

Pressione parziale di un gas: è la quota di P della miscela di gas dovuta alla presenza di quel gas.

COOPERAZIONE POSITIVA

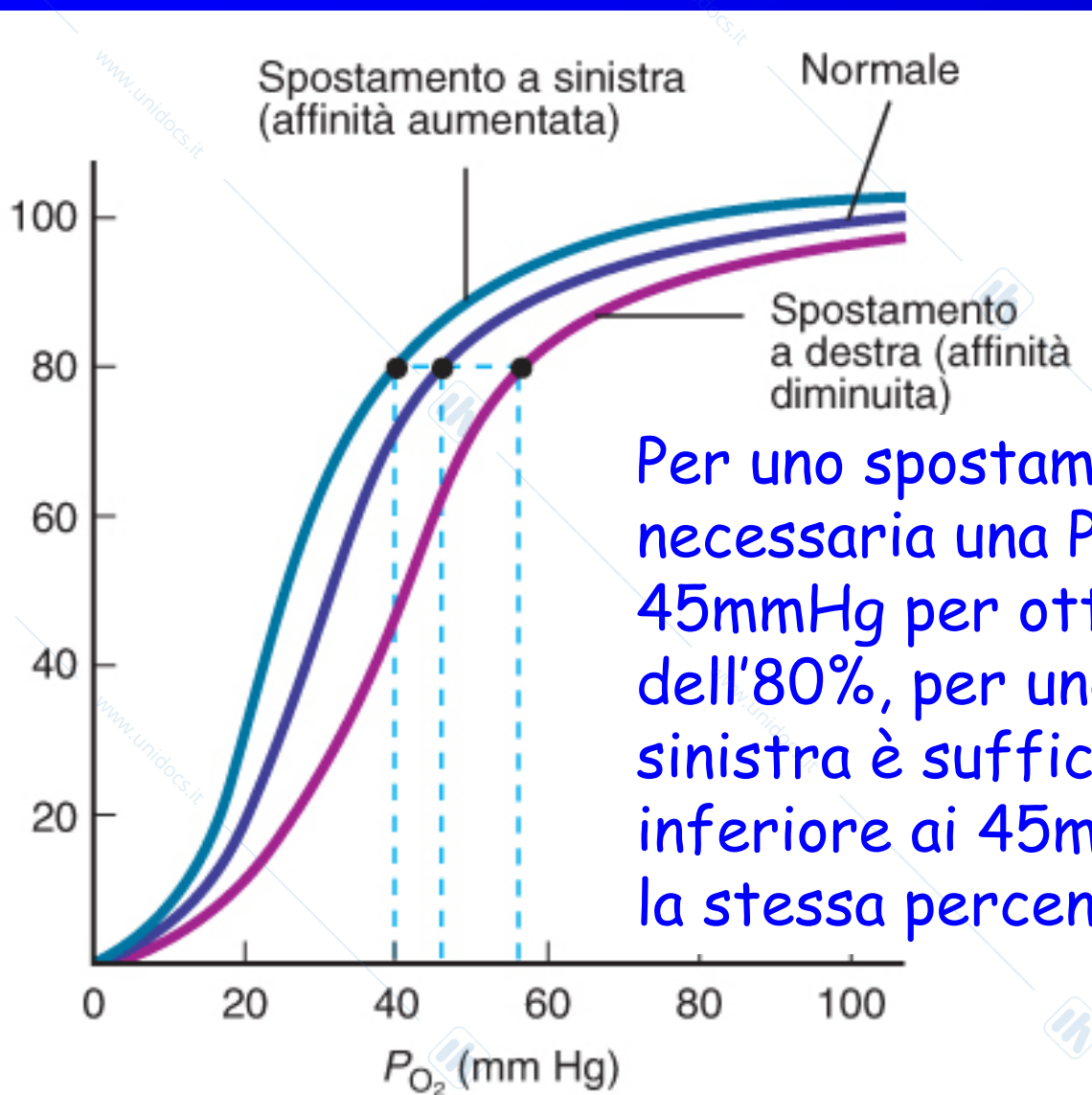


A pressioni parziali basse, poco O_2 si lega all'Hb. All'aumentare della P_{O_2} la quantità di O_2 che si lega all'Hb prima aumenta rapidamente, poi tende a stabilizzarsi quando la saturazione si avvicina al 100%. A riposo i tessuti prelevano solo circa il 25% dell' O_2 trasportato dal sangue.

Variazioni dell'affinità dell'Hb per l'O₂

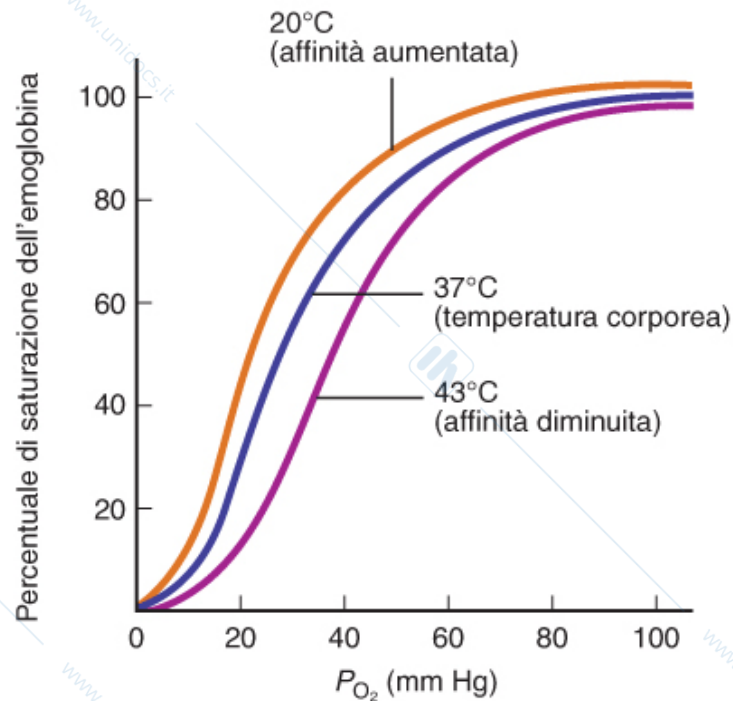
Fattori che possono influenzare l'affinità dell'Hb per l'O₂: T, pH, 2,3-DPG, PCO₂

Percentuale di saturazione dell'emoglobina



Per uno spostamento verso destra è necessaria una PO₂ più alta di 45mmHg per ottenere una saturazione dell'80%, per uno spostamento verso sinistra è sufficiente una PO₂ inferiore ai 45mmHg per determinare la stessa percentuale di saturazione

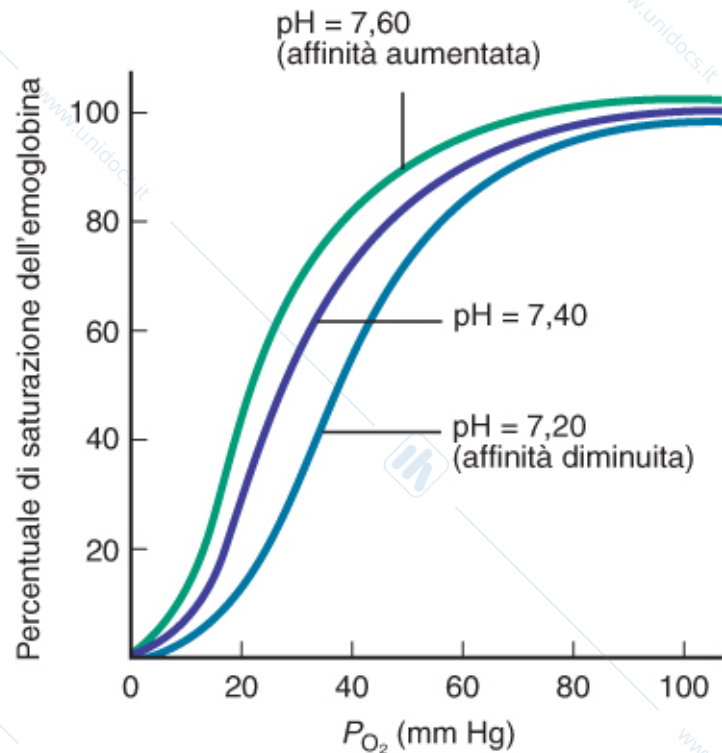
Il legame emoglobina- O_2 è influenzato dalla Temperatura



(a) Effetti della temperatura

La T influenza l'affinità dell'Hb per l' O_2 alterando la struttura dell'Hb. Poiché all'aumentare del metabolismo la T aumenta, diminuendo l'affinità dell'Hb per l' O_2 , l' O_2 viene rilasciato più facilmente ai tessuti, soprattutto se molto attivi. Viceversa, la diminuzione della T del sangue durante il passaggio nei polmoni, promuove il legame tra Hb e O_2 .

Il legame emoglobina-O₂ è influenzato dal pH



(b) Effetti del pH

EFFETTO BOHR: Quando l'O₂ si lega all'Hb alcuni aa rilasciano H⁺ causando una diminuzione dell'affinità dell'Hb per l'O₂.

Nei TESSUTI ATTIVI il pH tende a diminuire e quindi l'effetto Bohr promuove la liberazione di O₂.

Il legame emoglobina-O₂ è influenzato dalla PCO₂

EFFETTO CARBAMINICO: la P_{CO₂} influenza l'affinità dell'Hb per l'O₂ legandosi reversibilmente a gruppi amminici dell'Hb a formare carbamminoemoglobina (HbCO₂) e determinando una diminuzione dell'affinità dell'Hb per l'O₂ con suo maggiore rilascio (in caso di aumento dell'attività metabolica).

EFFETTO HALDANE: diminuzione dell'affinità dell'Hb per gli H⁺ e la CO₂ quando l'O₂ si lega alla Hb.

Nei TESSUTI (bassa PO₂ e alta PCO₂) l'effetto Haldane promuove il legame della CO₂ all'Hb, l'effetto Bohr e l'effetto carbaminico promuovono la liberazione di O₂.

Nei POLMONI l'effetto Haldane promuove il rilascio della CO₂, l'effetto Bohr e carbaminico promuovono il legame dell'O₂.

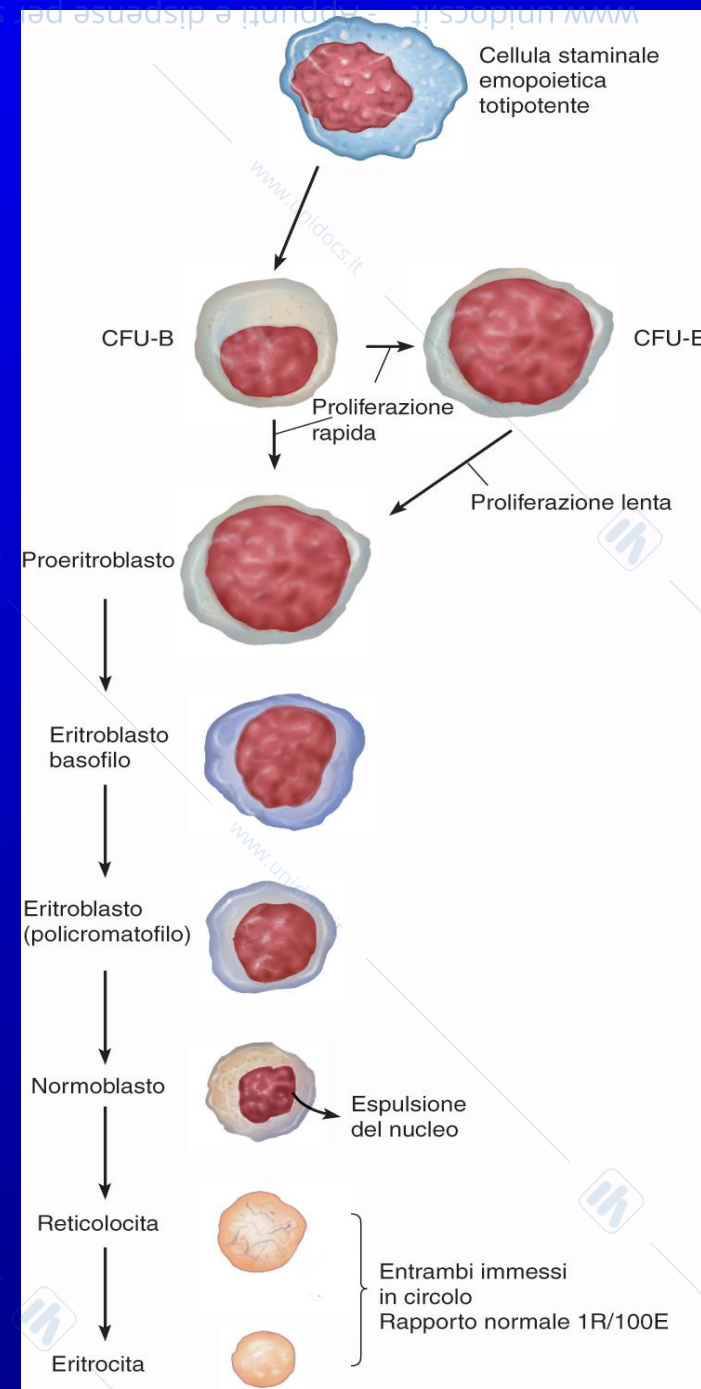
ERITROPOIESI:

Dal proeritroblasto al reticolocita si ha:

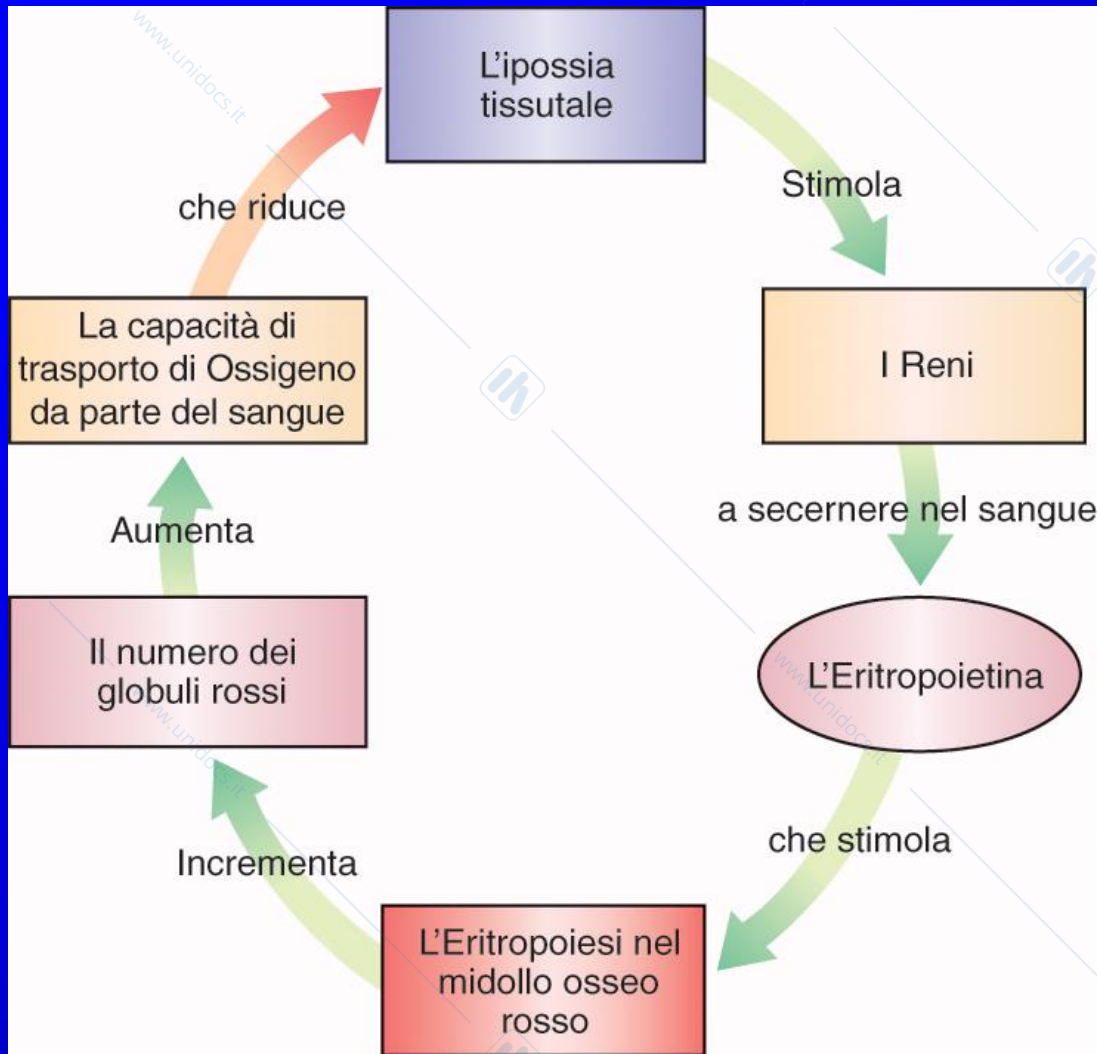
- aumento Hb (34%)
- diminuzione dimensioni nucleo
- estrusione residui cellulari
- riassorbimento RE

Il reticolocita passa nel sangue per diapedesi, entro 1-2 gg perde il materiale basofilo e diventa eritrocita maturo (1/100)

In seguito ad emorragia aumenta la richiesta di eritropoiesi (6v) e si possono ritrovare in circolo reticolociti (hanno ancora i ribosomi)



ERITROPOIETINA: regola l'eritropoiesi



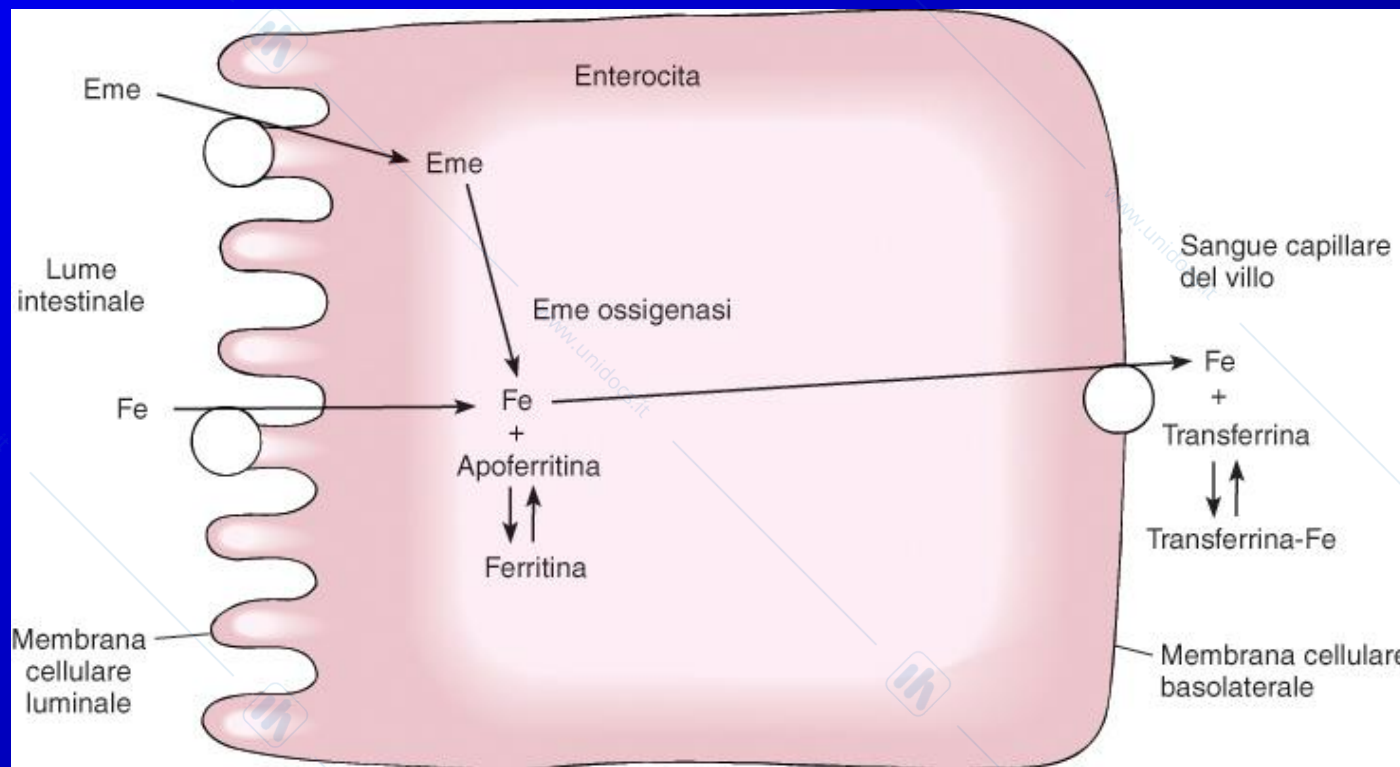
La produzione di eritropoietina è stimolata dagli androgeni,

Per l'appropriata formazione dei gl rossi e dell'Hb sono necessarie numerose sostanze:

- **aminoacidi**
- **ferro**
- **rame**
- **Vit B12, B2, piridossina e acido folico**

ferro

- Acidità gastrica è importante per trasformare il ferro ferrico in ferro ferroso più facilmente assorbibile
- Assorbimento regolato dal fabbisogno



METABOLISMO DEL FERRO

La quantità totale di ferro corporeo è di 4 g, di cui:

- 65% Hb;
- 4% mioglobina;
- 1% EME dei composti ossidanti;
- 0.1% transferrina (forma di trasporto);
- 15-30% ferritina (immagazzinamento epatico)

Perdita giornaliera di ferro circa 1 mg (feci),
nelle donne in corso di una mestruazione, 2 mg.

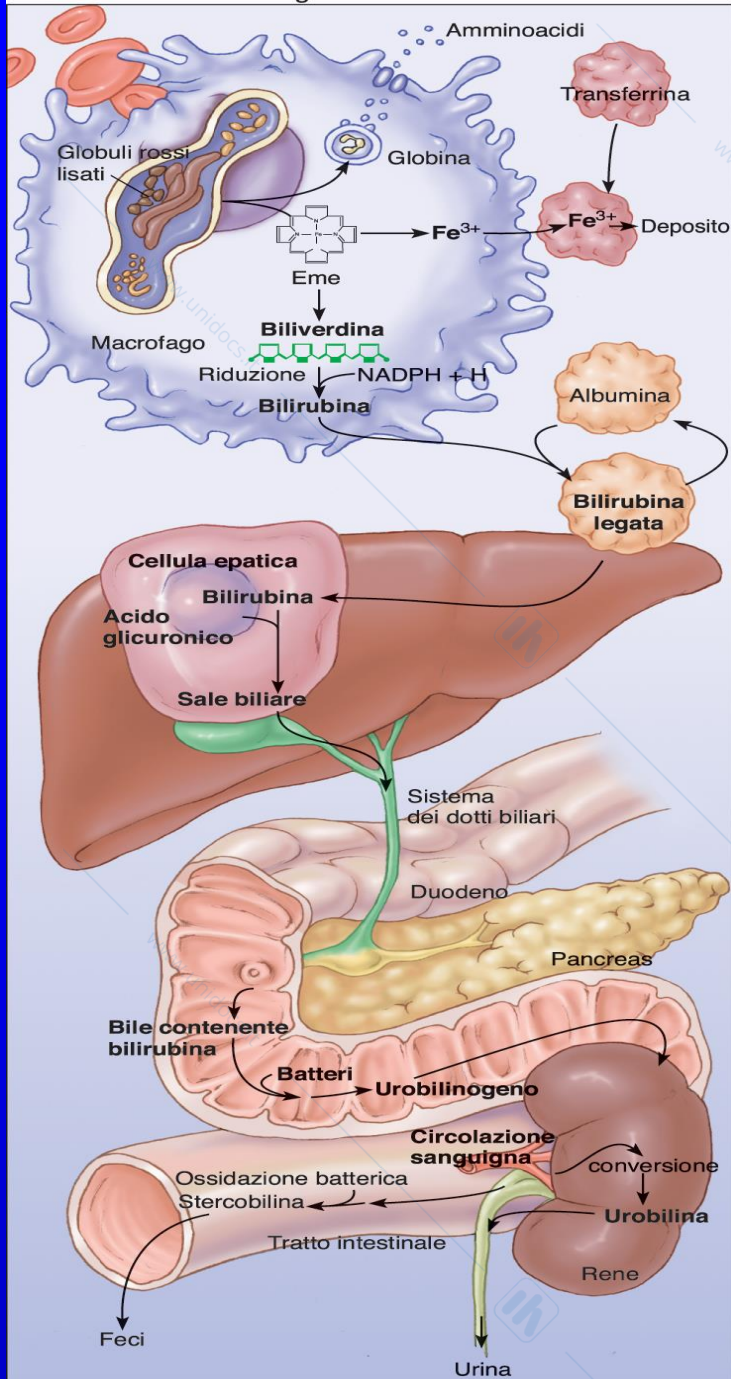
MATURAZIONE ERITROCITI: vit B12 e acido folico, necessari per la sintesi di acidi nucleici (timina)

CARENZA: difetto di maturazione e divisione cellulare

formazione megaloblasti (per accumulo di RNA) poco resistenti e ovali, incapaci di trasportare l'O₂, < emivita

DIFETTO DI MATURAZIONE DA SCARSO ASSORBIMENTO Vit B12

ANEMIA PERNICIOSA: l'alterazione di base è un'atrofia della mucosa gastrica, che non è in grado di secernere il fattore intrinseco (FI), che si combina con la Vit B12 e la rende disponibile per l'assorbimento intestinale, proteggendola dalla digestione gastroenterica fino all'ileo dove il complesso viene assorbito.



METABOLISMO DELL'EMOGLOBINA:

Nei macrofagi della milza, fegato e midollo, gli eritrociti vengono distrutti, l'Hb degradata:

- globine: a.a.
- EME: Fe + biliverdina

La bilirubina è tossica per il SN

Eccesso di bilirubina: **ITTERO** (neonati e epatopatie)

INDICI ERITROCITARI PER VALUTARE LE ANEMIE

MCV= volume corpuscolare medio (μm^3), v.n. 87 ± 5

$(\text{Ematocrito} \times 10) / \text{N}^\circ \text{ globuli rossi (milioni/mm}^3)$

È importante per valutare se i gl. rossi sono microcitici (anemia mediterranea), o macrocitici (anemia megaloblastica)

MCH= contenuto corpuscolare medio di Hb (pg), v.n. 29 ± 5

$\text{g/dl Hb} \times 10 / (\text{N}^\circ \text{ globuli rossi, milioni/mm}^3)$

Se è <, siamo in presenza di anemie ipocromiche (associate alle microcitiche), > alle anemie ipercromiche.

MCHC= [Hb] sulla media dei globuli rossi (%), v.n. $34 \pm 2 \text{ g/100 ml di globuli rossi}$

$\text{g/dl Hb} \times 10 / \text{Ematocrito}$

< ipocromia; > Diminuzione gl rossi senza corrispondente diminuzione Hb (microcitosi)

ANEMIE

Diminuzione del n° di eritrociti in seguito a:

- rapida perdita di globuli rossi;
- eccessivo rallentamento della produzione dei globuli rossi.

A. POSTEMORRAGICA dopo un'emorragia sono necessari 3-4 settimane per il ritorno a valori normali.

A. APLASTICA per cattivo funzionamento del M.O. (in seguito a radiazioni), riduzione di tutte le cellule ematiche.

A. MEGALOBLASTICA (PERNICIOSA).

A. EMOLITICA eritrociti anomali per difetti ereditari (ellissocitosi, sferocitosi, a. falciforme), che rendono più fragili le membrane degli eritrociti, che risultano più distruttibili al passaggio dai capillari splenici (diametro $3\mu\text{m}$).

In seguito ad anemia si ha un aumento del lavoro del cuore per diminuzione della viscosità del sangue, che porta, come compenso, ad un aumento del V di sangue che ritorna al cuore.

TALASSEMIA: eredità di uno o più geni che limitano la velocità di sintesi delle catene α o β dell'Hb. si manifesta con anemia ipocromica, microcitica.

- **T. MAJOR (o MORBO DI COOLEY o β -TALASSEMIA):** omozigote, catene β , mediterranea
- **T. MINOR (o α -TALASSEMIA):** asiatici e centro africani.

POLICITEMIA

E' l'aumento del numero di cellule del sangue.

E' fisiologica alle alte altitudini, come compensazione della bassa pressione parziale dell'O₂ 6-8 milioni/mm³ .

POLICITEMIA VERA (ERITREMIA) fino a 7-8 milioni/mm³ , con ematocrito=60-70%.

Solitamente è una manifestazione tumorale degli organi emopoietici, con iperproduzione di eritrociti, ma spesso anche di leucociti e piastrine, con conseguente aumento della viscosità del sangue e danno alla circolazione.

I GRUPPI SANGUIGNI

I GRUPPI SANGUIGNI DEL SISTEMA ABO				
Gruppo sanguigno:				
	A	B	AB	O
Tipi di globuli rossi				
Anticorpi del plasma (siero)	Anti-B b	Anti-A a	Né a né b	 a b
Reazioni di agglutinazione	A + a 	B + b 	AB + a o b 	O + a o b
	Agglutinazione	Agglutinazione	Agglutinazione	Non agglutinazione

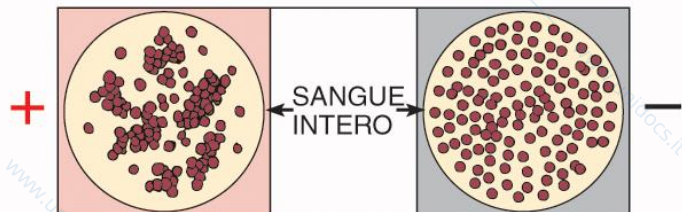
Agglutinazione minore: Ab donatore + Ag ricevente

Agglutinazione maggiore: Ab ricevente + Ag donatore

REAZIONE TRASFUSIONALE:

- malessere generale
- ansia
- difficoltà respiratoria
- vampate al viso
- dolore torace e collo
- altri sintomi che portano allo shock, preannunciato da:
 - polso rapido e flebile
 - cute fredda e sudata
 - caduta Pa
 - Nausea e vomito

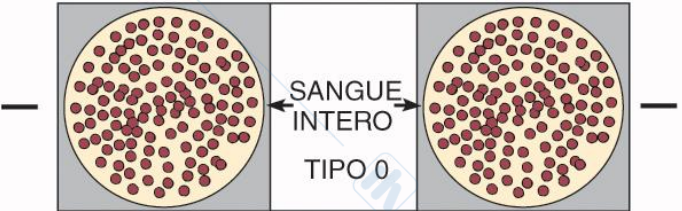
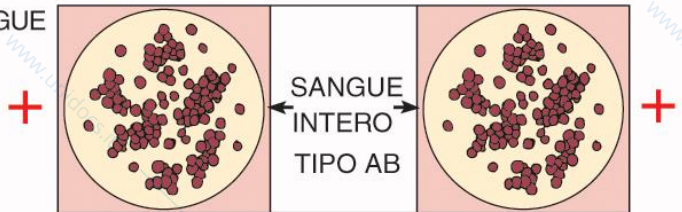
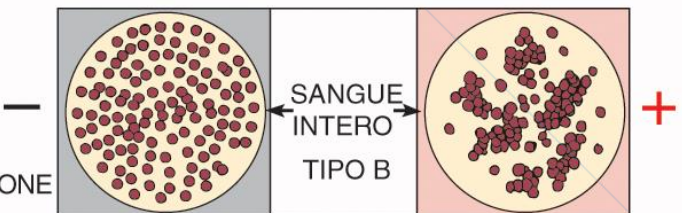
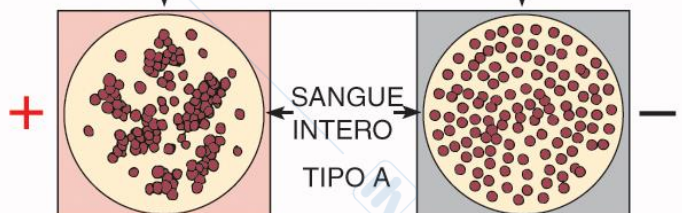
AGGLUTINAZIONE DEI GLOBULI ROSSI
POSITIVA NEGATIVA



AGGIUNGERE

SIERO ANTI A

SIERO ANTI B



TIPIZZAZIONE ABO DEL SANGUE

TIPIZZAZIONE ABO: serve a determinare la compatibilità trasfusionale.

REAZIONE CROCIATA:

Tipizzazione delle agglutinine nel siero: si mescolano le emazie di gruppo A, B, AB o 0 con una goccia di siero da sottoporre al test. E' utile clinicamente perché possono essere presenti nel siero altri Ag, diversi da A, B contro il quale reagiscono gli Ab del ricevente.

FATTORE Rh è determinato dall'Ag D, fortemente antigenico.

Rh+ Il fattore Rh è presente sulla membrana eritrociti

Rh- Il fattore Rh è assente dalla membrana eritrociti

Per la determinazione del fenotipo RhD si usa il TEST DI COOMBS che è in grado di identificare anche altri Ab materni che possono determinare malattia emolitica nel feto.

ERITROBLASTOSI FETALE: agglutinazione degli eritrociti fetali e anemia emolitica in seguito a contatto di Ab anti Rh della madre (Rh-) con le emazie Rh+ del feto. Si può alla seconda gravidanza di una madre Rh-

ERITROBLASTOSI FETALE: agglutinazione degli eritrociti fetali e anemia emolitica in seguito a contatto di Ab anti Rh della madre (Rh-) con le emazie Rh+ del feto. Si può alla seconda gravidanza di una madre Rh-.

NEONATO ERITROBLASTOSICO: itterico e anemico. I tessuti emopoietici tentano di riformare gli eritrociti emolizzati, fegato e milza ingrossati, ma vengono immesse in circolo forme immature. I soggetti che sopravvivono all'anemia hanno disturbi mentali permanenti o danni motori per precipitazione della bilirubina nei neuroni, con loro distruzione:
KERNITTERO.

CURA: somministrazione Ab antiRh alla madre Rh- subito dopo il parto, sostituzione di tutto il sangue del feto con 400 ml di sangue Rh- in $\frac{1}{2}$ ora per più volte nella 1° settimana di vita.

