

Ematopoiesi

Tre componenti:

1. Le cellule staminali
2. Lo stroma, costituito da cellule stromali e matrice extracellulare
3. I fattori di crescita

Cellule staminali

- Cellule indifferenziate che si auto-mantengono con bilanciamento tra rinnovamento, da una parte, e differenziazione, dall'altra.
- Marcatori: **CD34**, Thy-1, CD38 e c-kit
- Normalmente sono quiescenti (non in ciclo) ma al bisogno si differenziano nelle cellule progenitrici delle specifiche linee cellulari.

Progenitori

- Cellule mononucleate di dimensioni variabili (medio-piccole) simili morfologicamente ai piccoli linfociti maturi
- *In vitro* danno origine a colonie di migliaia di progenie cellulari differenziate: burst forming units (BFU) e colony forming units (CFU)

Precursori

- Dalle cellule progenitrici originano precursori chiamati “blasti”, riconoscibili morfologicamente.
 - Precursori eritroidi: eritroblasti
 - Precursori dei granulociti: mieloblasti
 - Precursori dei monociti: monoblasti
 - Precursori dei linfociti: linfoblasti
 - Precursori delle piastrine: megacariociti

I fattori di crescita

- L'entità delle cellule immesse nel sangue periferico deve compensare la senescenza e l'eliminazione delle cellule ematiche circolanti.
- Tale regolazione è mediata da fattori di crescita dai quali dipende il numero di cellule proliferanti all'interno del compartimento delle cellule progenitrici.
- **IL-11**: fattore di crescita delle cellule staminali (SCF)
- **Eritropoietina (Epo)**: crescita delle BFU-E e maturazione delle CFU-E → produzione di eritrociti
- **Trombopoietina**: stimola la megacariocitopoiesi
- **GM-CSF**: proliferazione di cellule delle linee granulocitaria e macrofagica
- **G-CSF**: differenziazione dei granulociti neutrofili
- **M-CSF**: differenziazione di cellule commissionate per la linea monocito-macrofagica.

Emocromo

Esame automatizzato che si esegue su sangue venoso periferico che permette la misurazione diretta di:

- Numero dei globuli rossi (RBC, $10^6/\mu\text{L}$)
- emoglobina (Hb, g/dL)
- volume corpuscolare medio (MCV, fL)
- Numero dei reticolociti con colorazione sopravvitale per aggregati di ribosomi (Ret $10^3/\mu\text{L}$)
- Numero dei globuli bianchi (WBC, $10^3/\mu\text{L}$)
- Numero delle piastrine (PLT, $10^3/\mu\text{L}$)
- Volume medio piastrine (MPV)

Da questi possono essere calcolati:

- Ematocrito (Hct %)= $\text{RBC} \times \text{MCV}$
- Emoglobina corpuscolare media (MCH) = Hb / RBC
- Concentrazione di emoglobina corpuscolare media (MCHC)= Hb / Hct
- Ampiezza della distribuzione degli RBC (RDW)
- Piastrinocrito (Pct %)= $\text{PLT} \times \text{MPV}$

Funzioni degli eritrociti

- Trasporto dell'O₂
- Trasporto della CO₂
- Sistema tampone intracellulare costituito dalla emoglobina che può catturare H⁺
- Legame degli immunocomplessi circolanti tramite il recettore CR1 (CD35) e trasporto ai macrofagi splenici

Patologie degli eritrociti: anemie

- **Anemia:** riduzione della capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti da parte del sangue
- **Diagnosi:** dimostrazione di una **riduzione di RBC, Hb o Hct**
- **Effetti:** ridotto trasporto di ossigeno dal sangue ai tessuti → ipossia tissutale

Caratteristiche cliniche dell'anemia

- In corso di anemia, l'organismo possiede diversi **meccanismi compensatori** per aumentare il rilascio di O₂ ai tessuti
 - Aumento della gittata cardiaca
 - Aumento della frequenza respiratoria
 - Redistribuzione del flusso ematico agli organi vitali per garantirne un'adeguata perfusione
 - Aumentata produzione di eritrociti dal midollo osseo (reticolocitosi) secondaria a stimolazione con Epo
- Tali meccanismi compensatori possono essere accompagnati da segni e sintomi clinici (tachicardia, fiato corto)
- Per valori di **Hb <7 g/dL** l'ipossia tissutale provoca la comparsa di ulteriori sintomi come affaticamento, debolezza, angina, dispnea da sforzo.

Classificazione morfologica delle anemie

Si basa sull'aspetto degli eritrociti, determinato dalla conta automatizzata o dalla valutazione al microscopio di uno striscio di sangue periferico.

- **Anisocitosi:** presenza di eritrociti di diverse dimensioni
- **Poichilocitosi:** variazioni della forma degli eritrociti

In base alle variazioni dell'MCV, le anemie vengono divise in

- **Microcitiche** (ridotto MCV, $<80 \mu\text{m}^3$)
- **Normocitiche**
- **Macrocitiche** (aumentato MCV $>100 \mu\text{m}^3$)

Classificazione fisiopatologica delle anemie

1. Anemia da emorragia massiva acuta

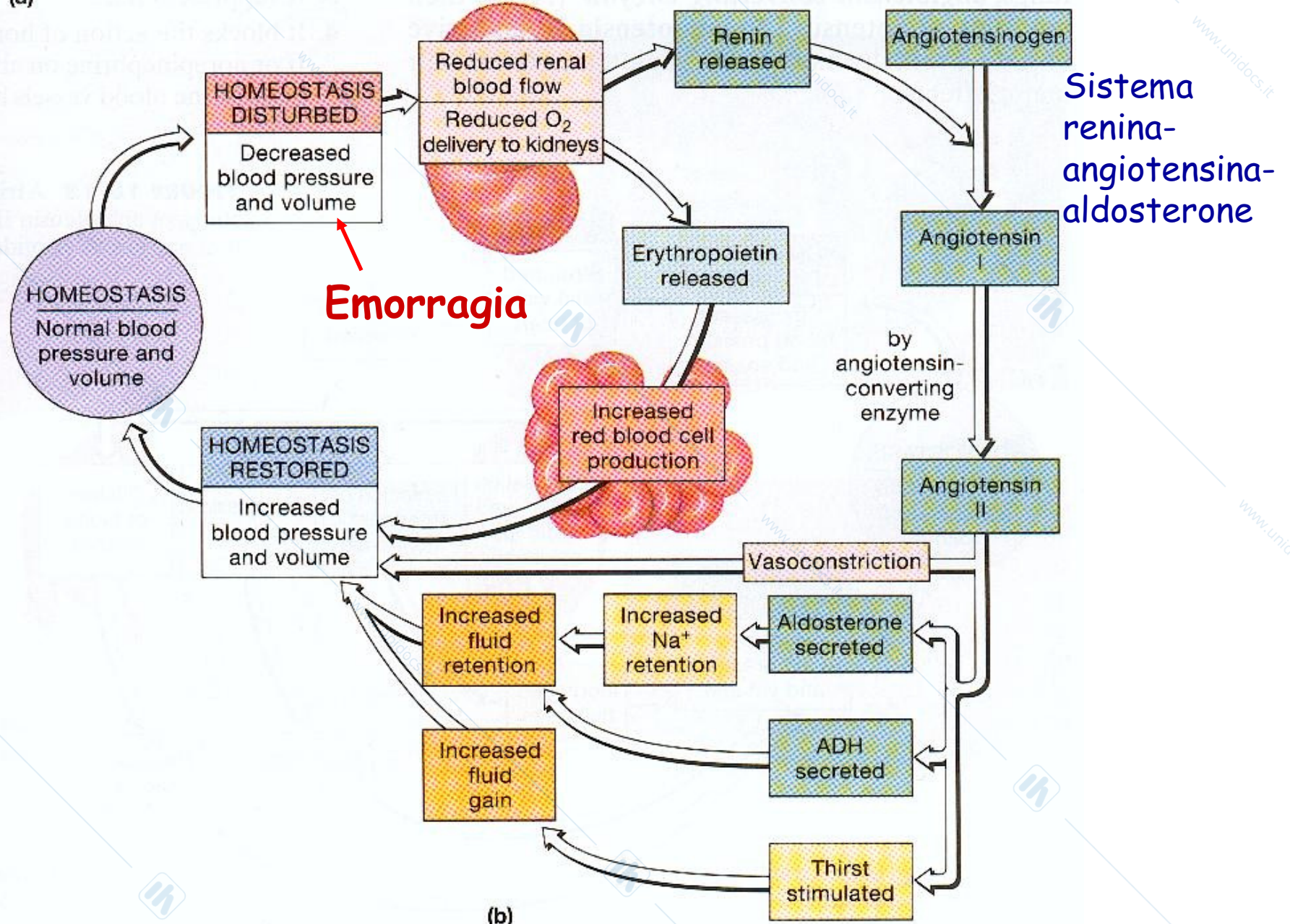
2. Anemie emolitiche

- Difetti di membrana
- Difetti enzimatici
- Emoglobinopatie
- Anemie emolitiche autoimmuni
- Anemie emolitiche alloimmuni

3. Insufficiente produzione di eritrociti

- Anemia aplastica
- Aplasia pura eritrocitaria
- Anemia da carenza di ferro
- Anemia da nefropatia
- Anemia da malattie croniche
- Anemia megaloblastica
- Talassemie

(a)



(b)

Anemie da emorragia massiva acuta

- **Perdita di sangue dal compartimento vascolare (emorragia acuta)**
- Manifestazioni iniziali della emorragia acuta: **ipovolemia** e ridotta perfusione tissutale.
- Entro 24-48 ore si verificano oliguria e mobilizzazione dei liquidi dai compartimenti extravascolari allo spazio intravascolare per ripristinare la volemia
- **In questa fase si manifesta l'anemia, poiché il ripristino della componente cellulare è più lenta.**
- L'iperplasia eritroide midollare determinata dalla Epo correggerà gradualmente l'anemia con comparsa di **reticolocitosi**.
- L'esame dello striscio di sangue periferico non evidenzia specifiche anomalie (normocitosi).

Anemie emolitiche

- **Emolisi: eliminazione prematura degli eritrociti circolanti**
- In base della sede di distruzione degli eritrociti sono classificate in:
 - **Emolisi intravascolare**
 - **Emolisi extravascolare**
- Caratterizzate da **aumento del rilascio di Epo → incremento di produzione e rilascio di eritrociti dal midollo osseo → reticolocitosi**
- In casi gravi può essere anche stimolata l'eritropoiesi extra-midollare.

Anemie emolitiche

Emolisi intravascolare: distruzione degli eritrociti nel torrente circolatorio in seguito a:

- **danno meccanico:** es. protesi valvolari cardiache o trombi nel microcircolo.
- **fissazione del complemento:** es. trasfusioni di sangue incompatibile
- **danno tossico:** es. plasmodio della malaria

Si manifesta con

- Emoglobinemia e metaemoglobinemia
- emoglobinuria e metaemoglobinuria
- emosiderinuria
- Iperbilirubinemia non coniugata

Patogenesi della emolisi intravascolare

- **L'Hb libera nel plasma si lega all'aptoglobina (α_2 -globulina plasmatica) formando complessi captati dal sistema reticolo-endoteliale, non passando nelle urine → **riduzione del livello plasmatico di aptoglobina****
- In caso di eccessive quantità di Hb libera si arriva a deplezione di aptoglobina → presenza di Hb libera (**emoglobinemia**) che viene rapidamente ossidata a **metaemoglobina**;
- Emoglobina e metaemoglobina vengono escrete con le urine che assumono un colore rosso-bruno (**emoglobinuria, metaemoglobinuria**)
- Una parte della Hb filtrata a livello glomerulare può essere riassorbita dalle cellule dei tubuli → accumulo di ferro liberato dalla Hb → emosiderosi dell'epitelio dei tubuli renali (**emosiderinuria**).
- Il catabolismo dei gruppi eme derivati dalla Hb libera da parte del sistema monocito-macrofagico → **iperbilirubinemia non coniugata**

Emolisi extravascolare

- Si verifica quando le emazie sono **danneggiate**, rese **“estranee” all’organismo** o perdono la loro plasticità.
- La ridotta deformabilità ne ostacola il transito attraverso i sinusoidi splenici con **sequestro e fagocitosi da parte delle cellule del sistema monocito-macrofagico** → **splenomegalia**
- **Non** compaiono emoglobinemia ed emoglobinuria,
- Possono ridursi i livelli plasmatici di aptoglobina che capta una certa quota di emoglobina sfuggita alle cellule fagocitarie.
- Può verificarsi **iperbilirubinemia**.

Metabolismo della bilirubina.

- 1. Gruppo eme derivante dalla Hb degli eritrociti senescenti o da altre molecole**
- 2. produzione di bilirubina**
- 3. Formazione di un complesso bilirubina libera-albumina → trasporto al fegato**
- 4. Coniugazione con acido glucuronico → formazione di metaboliti idrosolubili secreti con la bile.**
- 5. La flora batterica provoca deconiugazione della bilirubina e degradazione ad urobilinogeni.**
- 6. Gli urobilinogeni sono in parte eliminati con le feci ed in parte riassorbiti ed eliminati con le urine.**

Dosaggio della bilirubina: reazione di Hijmans van der Berg

- Reattivo di Erlich (acido sulfanilico diazotato) dà una reazione colorata (in rosso) con la bilirubina coniugata (in soluzione) e non con la bilirubina libera (non idrosolubile), veicolata dalla albumina.
- Per la reazione si procede su siero:
 1. aggiunta del reattivo: misurazione della **bilirubina coniugata (reazione diretta)**
 2. Aggiunta, ad un altro campione, di alcool che dissocia la bilirubina dalla albumina, e del reattivo: misurazione della **bilirubina totale**, compresa la bilirubina libera liposolubile (**reazione indiretta**)
 3. **bilirubina totale-bilirubina coniugata = bilirubina libera**
- In condizioni fisiologiche:
 - Bilirubina coniugata: 0.4 mg/100 ml (**reazione diretta**)
 - Bilirubina totale: 1,0 mg/100 ml (**reazione indiretta**)
 - Bilirubina libera: 0.6 mg/100 ml

Anemie emolitiche

- a. **Difetti di membrana:** Alterazioni delle proteine dello scheletro di membrana possono ridurre la normale plasticità degli eritrociti e renderli suscettibili all'emolisi.
- b. **Difetti enzimatici:** riduzione delle capacità difensive nei confronti di agenti ossidanti ai quali l'eritrocita è vulnerabile → emolisi.
- c. **Emoglobinopatie:** mutazioni puntiformi dei geni per le catene globiniche → alterazioni della forma e della resistenza dell'eritrocita nel circolo.
- d. **Reazioni immunitarie:** auto o alloanticorpi diretti contro antigeni eritrocitari o cross-reattivi con essi.

Anemie emolitiche da difetti di membrana

Sferocitosi ereditaria (HS)

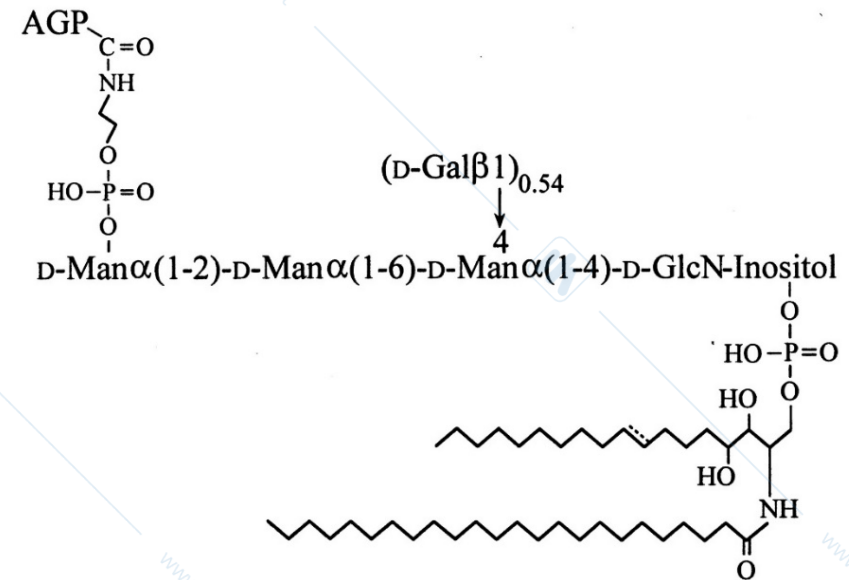
- Gruppo eterogeneo di patologie ereditarie (AD)

Difetto di componenti dello scheletro della membrana eritrocitaria

- **disaccoppiamento** del doppio strato lipidico rispetto allo scheletro della membrana
- perdita progressiva della superficie della membrana
- formazione di sferociti che presentano maggiore rigidità e difficoltà nell'attraversamento della milza
- **emolisi extravascolare**
- **Anemia moderata: sferocitosi, anisocitosi e reticolocitosi.**
- Sono spesso presenti **riduzione di aptoglobina e ittero.**
- La maggior parte dei pz presenta **splenomegalia** secondaria all'emolisi extravascolare cronica.
- Non richiedono generalmente trasfusioni; più utile la **splenectomia.**

Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

- **Mutazione somatica in una o più cellule staminali pluripotenti del gene per il glicosilfosfatidil inositolo glicano A (PIGA) essenziale per il sistema di ancoraggio di proteine alla membrana mediante glicosilfosfatidil inositolo (GPI).**
- La progenie (eritrociti, leucociti, piastrine) presenta deficit delle proteine ancorate alla membrana per mezzo del GPI alcune coinvolte nella **inattivazione del complemento:**



- **CD55:** complement decay accelerating factor
- **CD59:** MAC inhibitory protein (MAC-IP)

Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

- Le cellule ematiche risultano particolarmente sensibili alla lisi complemento-mediata
- Poiché **la mutazione interessa un solo clone**, solo una parte delle cellule del sangue sono colpite, mentre le rimanenti sono normali.
- **Emolisi intravascolare** in forma **parossistica e notturna solo in un piccolo numero di casi**.
- Nei restanti pazienti si verificano **crisi emolitiche intermittenti** in occasione di infezioni, vaccinazioni, antibiotici, in assenza di drammatica emoglobinuria.
- Nella malattia di lunga durata si verifica **carezza di ferro**
- Può evolvere ad altre alterazioni quali **mielodisplasia e leucemia acuta**

Carenza di Glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD)

- Malattia a trasmissione diagenica (cromosoma X)
- Distribuzione geografica correlata alle aree di diffusione della malaria (Africa e bacino del Mediterraneo).
- diverse varianti con differenti gradi di deficit dell'enzima
- **Eccessiva suscettibilità degli eritrociti a stress ossidativi causati da infezioni (es. epatiti virali), farmaci (es. anti-malarico primachina), ingestione di fave (favismo).**
- In assenza di stress ox gli eritrociti appaiono normali.

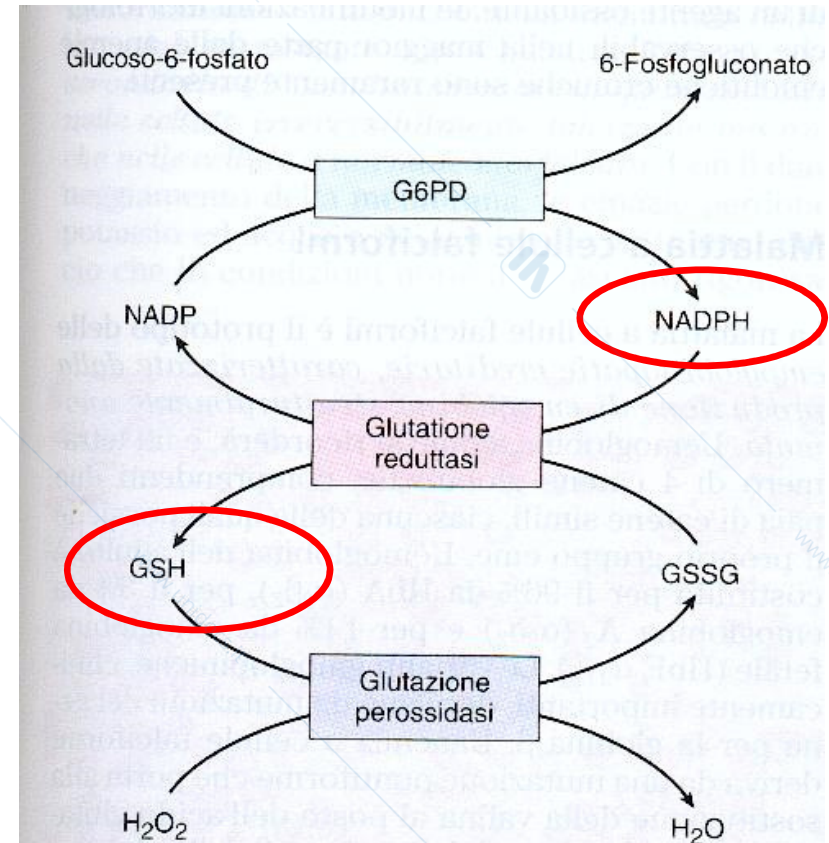
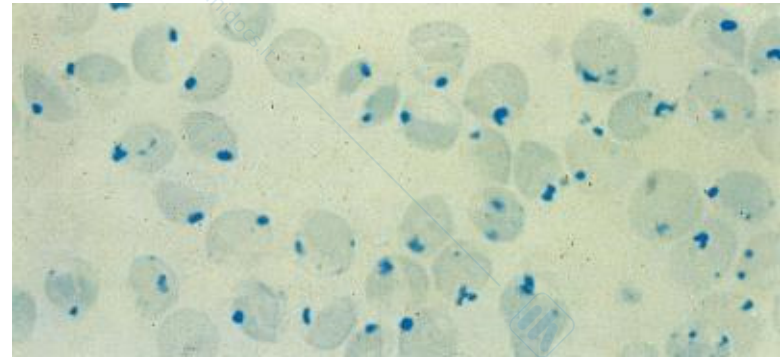


Figura 14-7. Il ruolo della glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) nei processi di difesa contro gli agenti ossidanti. La disponibilità di H₂O₂, un potenziale ossidante, dipende dalla quantità di glutazione ridotto (GSH), che a sua volta viene rigenerato mediante l'intervento di NADPH. La sintesi di NADPH dipende dall'attività del G6PD. GSSG, glutazione ossidato.

Carenza di Glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD)

L'esposizione all'agente ossidante provoca ossidazione della emoglobina a meta-emoglobina, e del Fe^{2+} dell'eme a Fe^{3+}

- Metaemoglobina incapace di legare l' O_2 e instabile
- formazione di precipitati (**corpi di Heinz**) che appaiono come inclusioni scure nel citoplasma
- **danno alla membrana** fino alla **emolisi intravascolare**
- o **riduzione della deformabilità** dell'eritrocita → **emolisi extravascolare.**



Si presenta con **episodio emolitico acuto con emoglobinemia, emoglobinuria, riduzione degli RBC e dell'Hct.**

Vengono distrutti gli eritrociti senescenti, con livelli più bassi dell'enzima e rimangono in circolo le emazie più giovani. La fase di ripristino inizia con reticolocitosi.

Anemia falciforme

- Mutazione puntiforme del gene per la catena globinica β → **sostituzione di una valina in posizione 6 con acido glutammico.**
- L'Hb anomala (**HbS**) in condizioni di **deossigenazione polimerizza con formazione di un gel filamentoso**, poco flessibile, che converte gli eritrociti in cellule falciformi **poco deformabili con danno di membrana** e tendenza alla disidratazione
- La **falcizzazione**, reversibile con la re-ossigenazione, dopo numerosi cicli diventa irreversibile.
- L'HbF inibisce la polimerizzazione della HbS

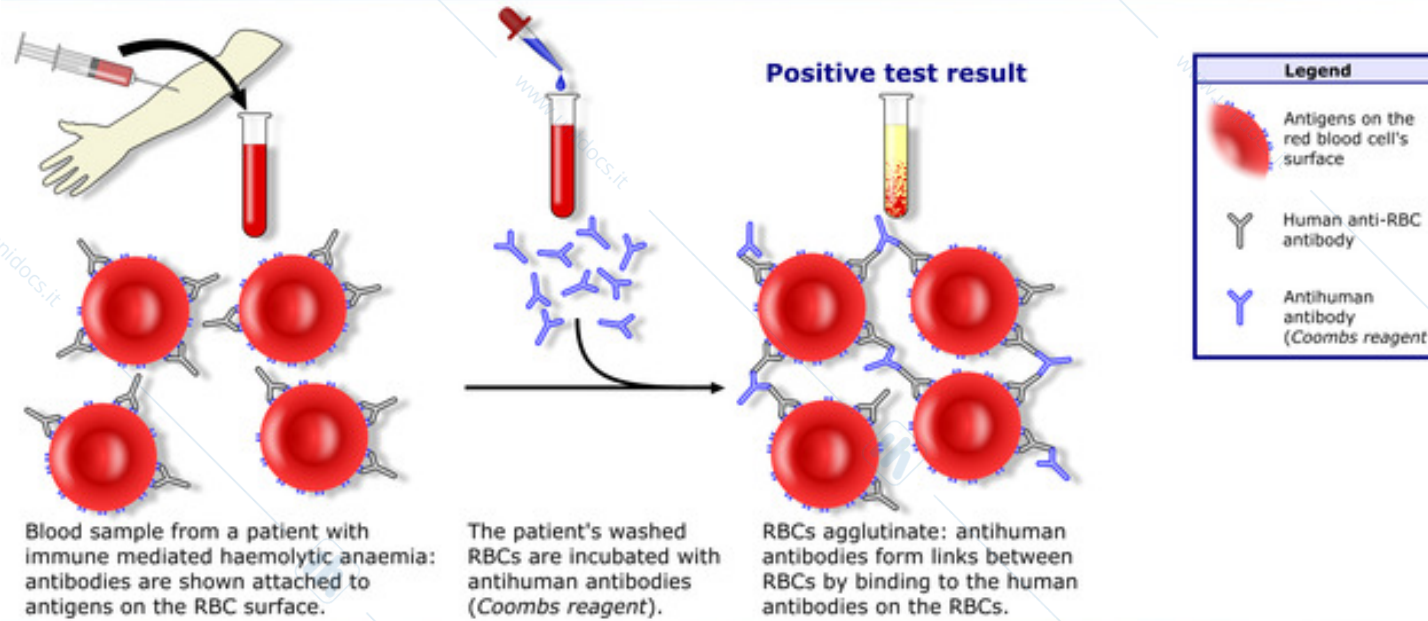
Anemia falciforme

- **Omozigoti: grave anemia** normocitica. HbA assente mentre sono presenti HbS, HbF e HbA₂
- **Eterozigoti: vantaggio selettivo nei confronti del Plasmodium falciparum.** La polimerizzazione dell'HbS, prevenuta dalla HbA, può avvenire in condizioni estreme di riduzione di pO₂
- L'aumentata rigidità degli eritrociti falciformi provoca:
 - Sequestro nei sinusoidi splenici con **emolisi extravascolare** a cui fanno seguito **emosiderosi ed emocromatosi**
 - Distruzione in circolo degli eritrociti gravemente danneggiati e più fragili (**emolisi intravascolare**)
 - **Iperbilirubinemia**
 - **Ostruzione del microcircolo**, ipossia tissutale e conseguente **danno ischemico in molti organi**
- Attualmente, circa il 90% dei pazienti raggiunge i 20 anni, e quasi il 50% sopravvive oltre la quinta decade
- Trattamento con **farmaci che inducono la sintesi di HbF** riduce la frequenza di crisi vaso-occlusive

Anemie emolitiche autoimmuni e alloimmuni

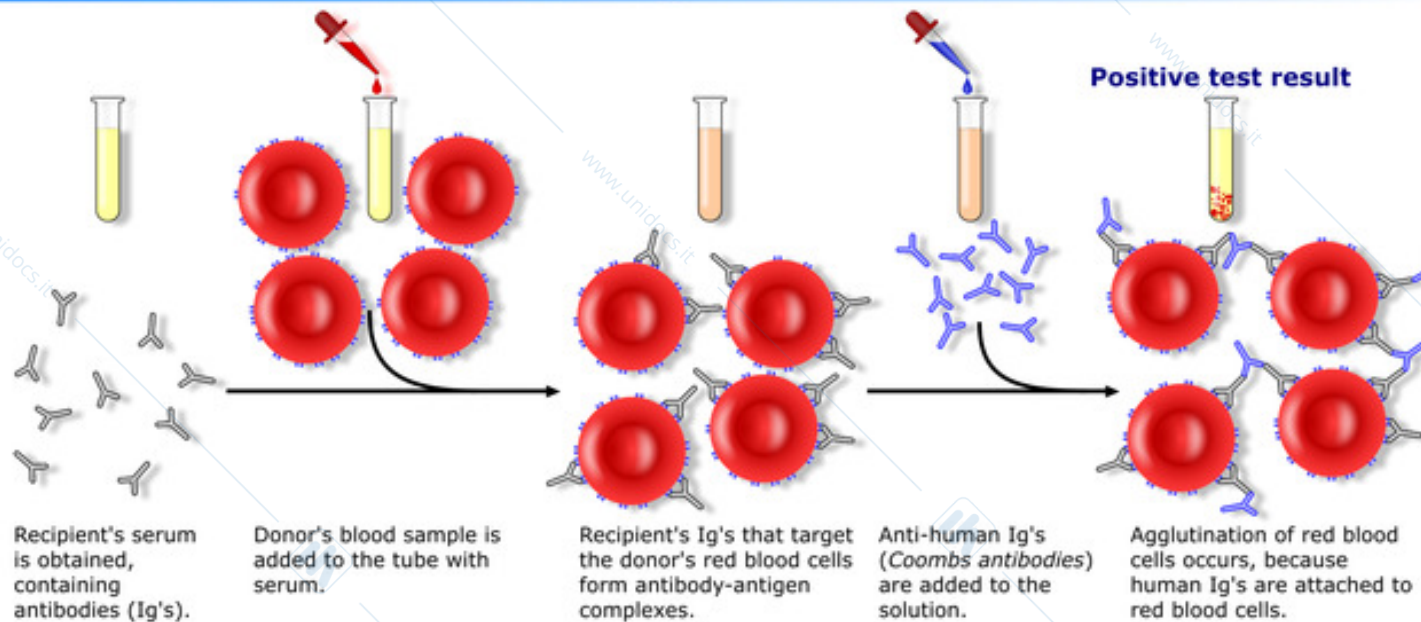
- Aumentata distruzione degli RBC da **anticorpi diretti contro antigeni presenti sulla loro superficie.**
- Gli eritrociti sono normali ma diventano bersaglio di un attacco immuno-mediato.
- L'anemia può svilupparsi secondariamente sia ad **auto- che ad allo-anticorpi**
- la sede di emolisi può essere **sia intra- che extra-vascolare.**

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Test di Coombs diretto: individua anticorpi legati agli eritrociti

Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



Test di Coombs indiretto: individua anticorpi presenti nel siero

Anemia emolitica autoimmune (AEA) da anticorpi caldi (80% dei casi)

- **IgG dirette contro Ag della membrana eritrocitaria che opsonizzano l'eritrocita a 37°C → emolisi extravascolare degli eritrociti opsonizzati**
- Più frequente nelle donne; idiopatica o secondaria ad infezioni o connettiviti.
- Alcuni **farmaci** (es. penicillina) possono funzionare da “**apteni**” legandosi alla superficie dell'eritrocita
- Altri **farmaci** (es. α -metildopa) portano alla formazione di anticorpi che danno **cross reazione** con componenti della membrana eritrocitaria (es. antigeni del sistema Rh).
- **Anemia normocitica**
- **test di Coombs diretto positivo.**
- Generalmente trattata con corticosteroidi, farmaci immunosoppressori o plasmateresi.

Anemia emolitica autoimmune da anticorpi freddi

IgG o **IgM** che funzionano come **emolisine** o **agglutinine** fredde con reattività ottimale a 4°C

Malattia da emolisine fredde (emoglobinuria parossistica da freddo)

- **IgG** dirette contro il **sistema dell'antigene P** legano gli eritrociti a **basse temperature**;
- **in seguito a riscaldamento l'emolisina rimane attaccata alla membrana eritrocitaria, il complemento è attivato e si verifica emolisi intravascolare.**
- Frequentemente associata ad infezioni virali.
- L'anemia può essere severa e presentarsi **emoglobinuria** secondaria all'emolisi intravascolare.
- **Test di Coombs diretto positivo**

Malattia da agglutinine fredde

Anticorpi IgM diretti contro il sistema antigenico I/i, idiopatiche o secondarie ad infezioni virali (es. EBV).

A basse temperature le agglutinine legano gli RBC nella circolazione periferica e li agglutinano.

Quando gli eritrociti ritornano a **37°C** solitamente **le IgM legate vengono rilasciate.**

Difficilmente si sviluppa emolisi. Sono **più frequenti sintomi vascolari periferici per l'agglutinazione degli eritrociti (es. occlusione di vasi).**

- L'agglutinazione può avvenire anche in provetta a temperatura ambiente → i valori di RBC e Hct possono risultare falsamente bassi;
- l'agglutinazione è anche visibile nello striscio ed il riscaldamento del campione corregge i risultati.

Anemia emolitica da alloanticorpi

- **sistema ABO:** alloanticorpi naturalmente presenti
- **sistema Rh:** alloanticorpi compaiono dopo una precedente esposizione (trasfusione, gravidanza).
- **Reazione emolitica a trasfusione:** sangue incompatibile somministrato ad un paziente con alloanticorpi preformati. **L'emolisi massiva può provocare ipotensione, insufficienza renale, CID**
- **Malattia emolitica del neonato (MEN):** madre Rh⁻, precedentemente sensibilizzata, e feto Rh⁺.

Gli alloanticorpi IgG materni possono attraversare la placenta → emolisi degli eritrociti fetali → aumento degli eritroblasti in circolo (eritroblastosi).

I feti gravemente colpiti possono sviluppare idrope fetale (insufficienza cardiaca, edema generalizzato e morte intrauterina) o kernittero. Nei casi meno gravi il neonato presenta grave anemia

Anemia aplastica (Aplasia midollare)

Alterazione delle cellule staminali pluripotenti che porta a insufficienza funzionale del midollo osseo

Risultato di un danno (più o meno reversibile) alle cellule staminali nel midollo osseo che può essere su base:

- **idiopatica** (senza causa eziologica specifica)
- **tossica**, prevedibile, **dose-dipendente**: farmaci chemioterapici, agenti chimici e radiazioni ionizzanti
- **Tossica**, imprevedibile, **dose-indipendente**: farmaci, infezioni virali con patogenesi generalmente immunologica
- **genetica** (es. **anemia di Fanconi**): malattia AR. **Mutazioni di geni coinvolti nella riparazione del DNA** e nel mantenimento della stabilità genetica. Determina instabilità cromosomica dopo esposizione a radiazioni ionizzanti o ad agenti alchilanti

Anemia aplastica (Aplasia midollare)

- **Midollo osseo ipocellulato** con aumento del numero degli adipociti
- In circolo compare **pancitopenia**: riduzione del numero degli elementi maturi delle tre serie emopoietiche
- Se non trattata ha una sopravvivenza a 1 anno del 20%
- Può richiedere il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali

Aplasia eritroide pura (PRCA)

Soppressione selettiva dei precursori midollari eritroidi spesso di natura immunologica:

- Idiopatica, con **probabile causa autoimmune**
- secondaria ad **infezioni virali**: es parvovirus B19 che si lega all'antigene P sulla membrana eritrocitaria
- WBC e PLT normali.
- **Anemia da moderata a grave, spesso di tipo macrocitico;**
- non vi è reticolocitosi, nonostante i livelli aumentati di eritropoietina.
- Può presentarsi come forma acuta autolimitantesi (es. infezione da parvovirus) o come forma cronica con ricadute (es. forma idiopatica)
- Richiede spesso supporto trasfusionale

Anemia da carenza di ferro

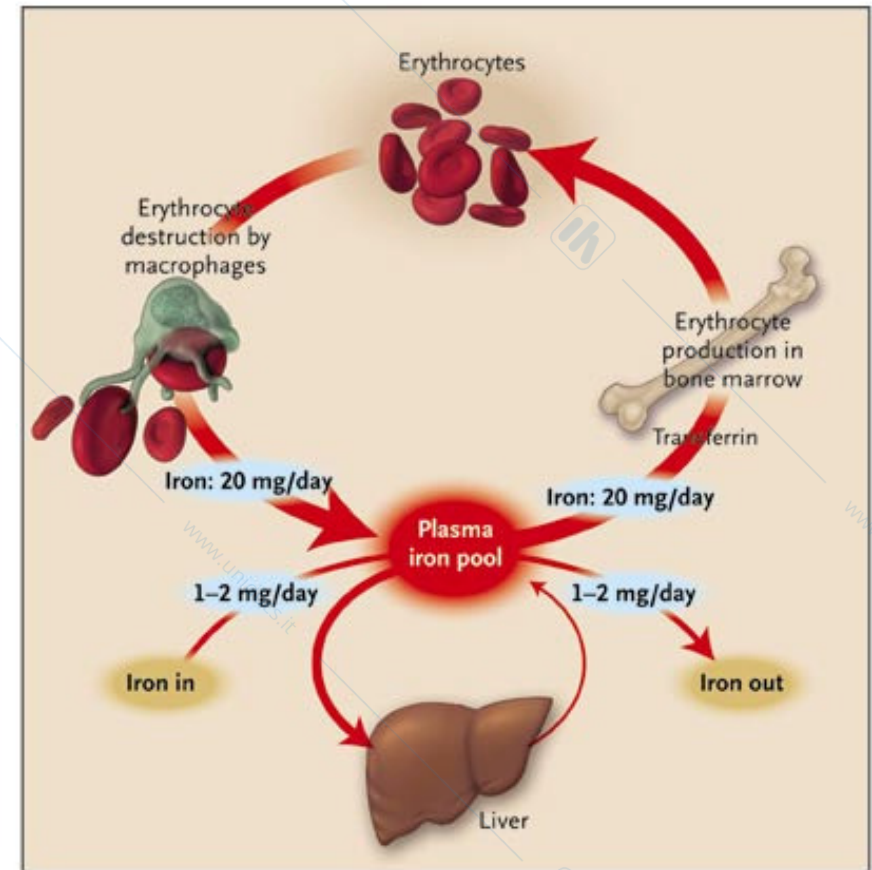
La carenza di ferro interferisce con la normale sintesi dell'eme (emoglobina)

→ eritropoiesi ridotta

→ → anemia.

Può essere dovuta a:

- **Fonti alimentari insufficienti** (es vegetariani)
- **Inadeguato apporto** durante gravidanza, allattamento, crescita
- **Perdita cronica di sangue** nell'adulto:
 - Mestruazioni o parto nelle donne fertili
 - Neoplasie o lesioni del tratto gastrointestinale



Anemia da carenza di ferro

- **Anemia microcitica e ipocromica.**
- Si riscontrano **variazioni della forma e delle dimensioni degli RBC (aniso-poichilocitosi) con aumento dell'RDW.**
- Non si riscontra reticolocitosi.
- **Trattamento della carenza marziale:**
 - correzione della fonte di perdita ematica cronica (se possibile)
 - e/o assunzione di ferro supplementare per os o i.v.

Eritrociti normali

Anemia da insufficienza renale cronica

- **Ridotta produzione di eritopoietina da parte dei reni danneggiati.**
→ ridotto numero di RBC
- **Anemia normocitica e normocromica** proporzionale al grado di insufficienza renale.
- **Trattamento con Epo ricombinante.**

Anemia conseguente a malattie croniche

- **Infezioni croniche, malattie autoimmuni, neoplasie**
- Si ritiene che le citochine infiammatorie (IL-1, TNF- α) provochino aumento di **epcidina** (proteina di fase acuta) con riduzione dell'assorbimento del ferro
- **Anemia da lieve a moderata, microcitica**, riduzione dei livelli serici di ferro.
- La risoluzione della malattia cronica determina la scomparsa della anemia.

Anemia megaloblastica

- Causata da **sintesi difettiva del DNA, generalmente dovuta a deficit di vit. B12 o di acido folico**
- **difettoso sviluppo del nucleo** mentre la maturazione citoplasmatica è regolare
 - asincronia nucleo-citoplasmatica
 - formazione di **megaloblasti** (precursori di grandi dimensioni) che **non maturano e vengono distrutti nel midollo osseo (emopoiesi inefficace)**
 - **anemia** che può essere **variabile, anche grave, e pancitopenia con macrociti, aniso-poichilocitosi, neutrofili ipersegmentati.**
- La distinzione fra carenza di acido folico e di vit. B12 può essere stabilita con misurazione dei livelli serici dei due fattori

Talassemie

- Dovute a difetti delle catene globiniche.
- Ampia distribuzione nel mondo, in particolare nelle aree endemiche per la malaria (Italia, Grecia, Medio Oriente, India, Cina, Sud-Est Asiatico).
- Eterozigote: vantaggio nei confronti della malaria.
- Emoglobine nell'adulto:
 - Hb A ($\alpha_2\beta_2$) 95-98% dell'Hb totale
 - Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)
 - Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$)
- Classificazione sulla base della catena globinica difettiva:
 - α -talassemie
 - β -talassemie

β -Talassemia

- Gruppo eterogeneo di patologie che originano a seguito di **mutazioni a carico del gene della globina β**
- Trascrizione del gene totalmente (β^0) o parzialmente (β^+) abolita.

β -Talassemia eterozigote (microcitemia)

- Eritrociti **microcitici e ipocromici, anemia lieve, aumento del numero degli RBC e lieve aumento della HbA₂.**
- La maggior parte dei pazienti è asintomatica
- Necessità di diagnosi prenatale e diagnosi differenziale con anemia da carenza di ferro

β -Talassemia omozigote (anemia di Cooley)

- Le catene α in eccesso formano **tetrameri instabili che precipitano nel citoplasma dei precursori eritroidi**
 - **parziale eliminazione**
 - **emopoiesi inefficace**
 - **anemia**
- Negli eritrociti immessi in circolo sono presenti **precipitati** che li rendono **suscettibili di eliminazione da parte dei macrofagi splenici (emolisi extravascolare)**.
- Compare **anemia microcitica e ipocromica, da moderata a grave, anisopoichilocitosi con emazie a bersaglio nel sangue periferico**.
- Aumenta la sintesi di altri tipi di Hb:
 - Tipo β^0 : 95% HbF, 5% HbA₂
 - Tipo β^+ : quantità di HbA variabile ed HbA₂ aumentata

β -Talassemia

- Anemia e maggiore affinità per l'O₂ dell'HbF provocano
 - ridotto rilascio di O₂ nei tessuti
 - **maggiore produzione di eritropoietina**
 - **iperplasia eritroide nel midollo osseo**
 - **deformità delle ossa** mascellari e del frontale
 - stimolazione della **ematopoiesi extramidollare**
 - **epatosplenomegalia**
 - **aumentato assorbimento intestinale di Fe** che, insieme alle trasfusioni ripetute,
 - sovraccarico marziale (emosiderosi)
 - **emocromatosi: rappresenta la principale causa di morbidità e mortalità dei pazienti talassemici**

α -Talassemia

- Gruppo eterogeneo di patologie dovute a delezione o altre **mutazioni a carico del gene della globina α** .
- Le catene β e γ in eccesso possono originare omotetrameri come HbH (β_4) e Hb di Bart (γ_4) instabili che **precipitano nel citoplasma** formando **corpi di Heinz**.
- L'elevata affinità per l'O₂ di queste Hb determina minor rilascio tessutale.
- A causa della **inefficacia della sintesi emoglobinica**, gli eritrociti circolanti si presentano **microcitici ed ipocromici**

α -Talassemia

- **Portatore asintomatico (1 gene colpito dei 4):** difficile da diagnosticare poiché non vi è anemia; sono presenti piccole quantità di Hb di Bart individuabili solo nell'infanzia.
- **Tratto talassemico (2 geni colpiti):** associato a **lieve anemia microcitica** e anisopoichilocitosi
- **Emoglobinopatia H (3 geni colpiti):** associata ad **anemia microcitica moderata**, anisopoichilocitosi, aumentati livelli di Hb di Bart e HbH, corpi di Heinz negli RBC.
- **α -Talassemia omozigote (4 geni colpiti):** incompatibile con la vita. Il grave deficit di rilascio di O_2 ai tessuti determina insufficienza cardiaca; l'ematopoiesi extramidollare determina massiva epatosplenomegalia.

I bambini affetti muoiono in utero o subito dopo la nascita per anemia grave.