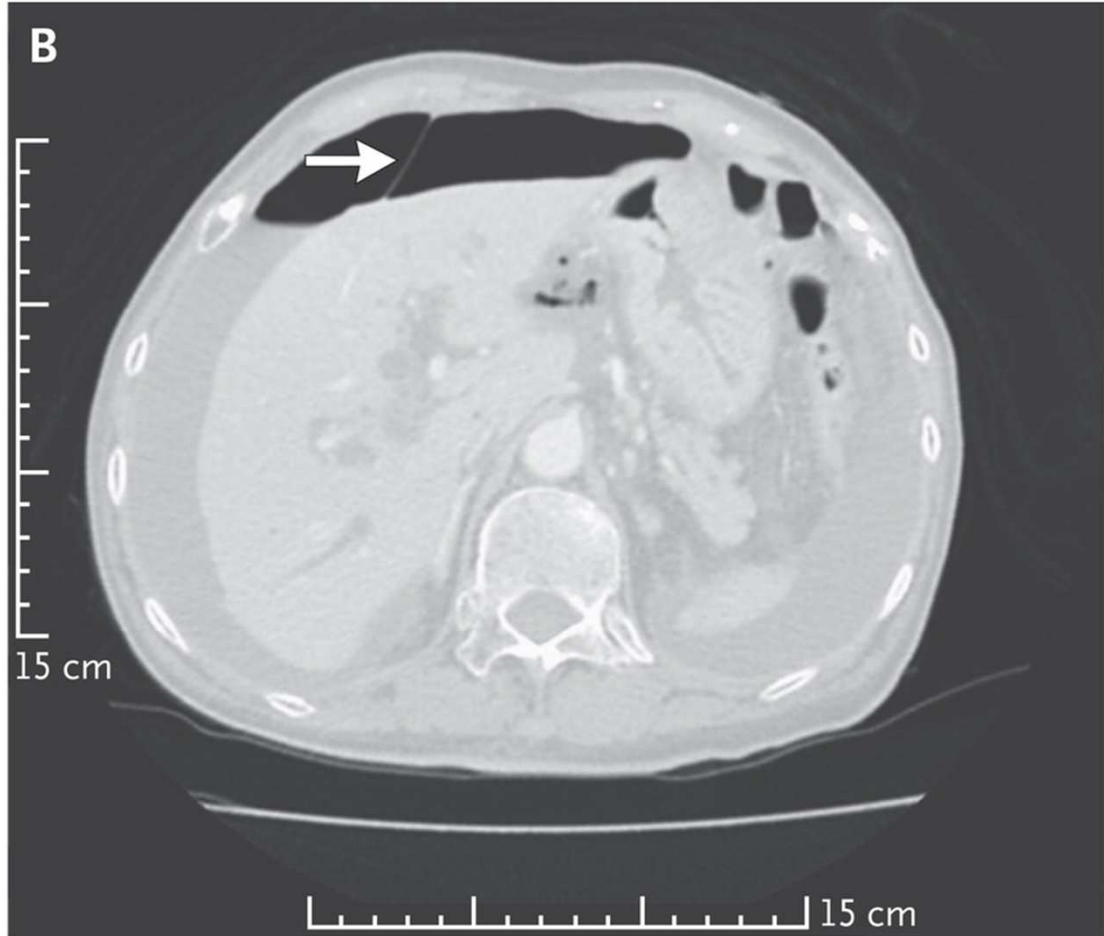
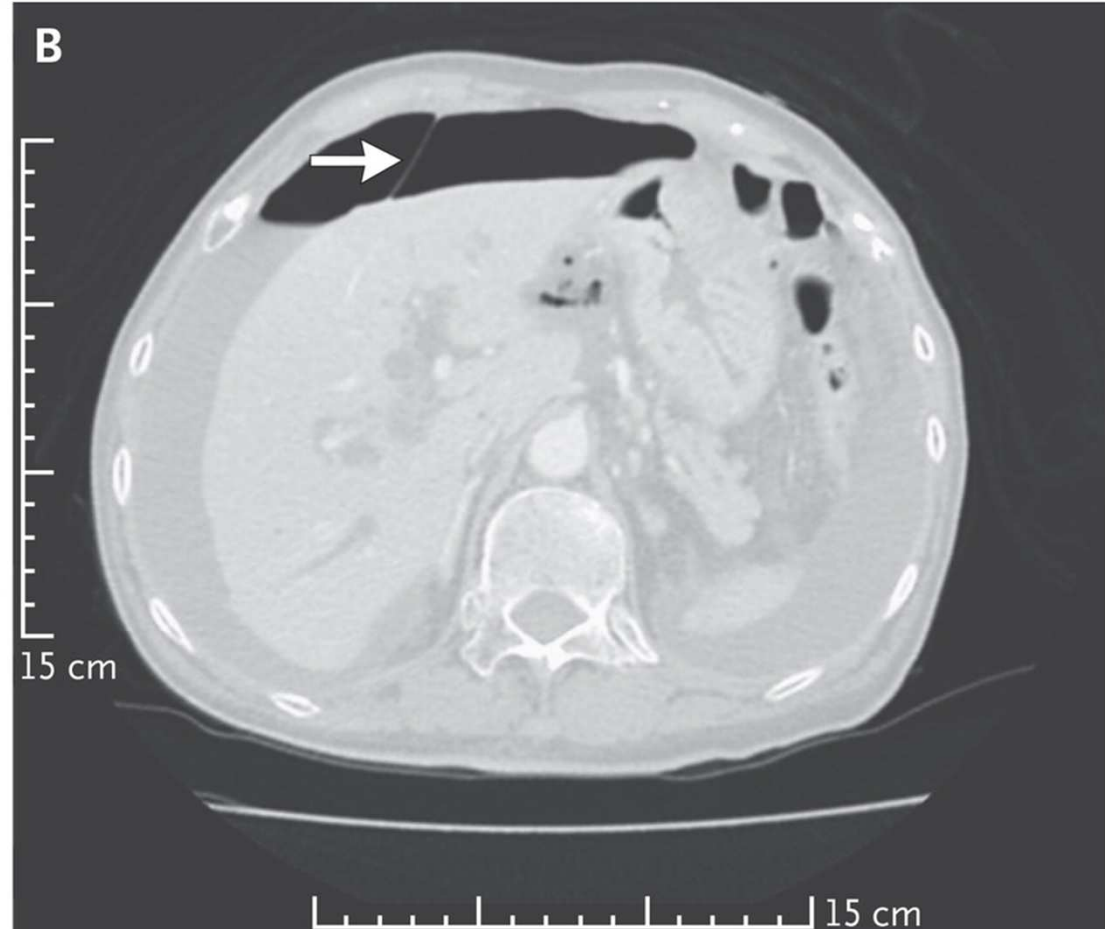


**A****B**



An 87-year-old woman; hypertension and peptic ulcer disease:

**abdominal distention epigastric pain watery diarrhea**  
**diffuse abdominal tenderness with guarding**

# **Anemie Megaloblastiche / Macrocitiche**

**Roberto De Giorgio**

# CASO CLINICO

# ANAMNESI

- M, 61 aa
- declino cognitivo
- cardiopatia ischemica post-IMA
- ipertensione arteriosa
- dislipidemia
- pregresso ricovero per gastrite erosiva (circa 2 mesi prima)

# TERAPIA DOMICILIARE

- Cardioaspirin 100 mg 1 cp/die,
- Pantoprazolo 40 mg 1 cp ore 8-20,
- Atorvastatina 40 mg 1 cp ore 20
- Ramipril 5 mg 1 cp ore 8

## In Reparto...

All'ingresso il paziente si presentava **vigile, parzialmente orientato nel tempo, collaborante.**

E.O.N.: lieve disartria paretica, Mingazzini I negativo, ma con tremore durante la manovra;

- asimmetria delle rime palpebrali sx < dx;
- mantenute le posture ai 4 arti con deriva atassica;
- dismetria bilaterale all'aperta I-N (più evidente a sx) e C-G.
- RCP con tendenza all'estensione a sinistra.
- ROT assenti agli arti inferiori, normo-elicetabili agli arti superiori.
- Nei limiti della norma la restante obiettività cardio-respiratoria-addominale.

Lab:

- Hb 11.3 g/dl; MCV 112 fl
- iposodiemia (Na 131 mmol/l), ipopotassiemia (K 2,9 mmol/l),
- iperuricemia (ac urico 8 mg/dl); ipoglicemia (glucosio 58 mg/dl);
- acido folico sierico (< 1 ng/ml);
- elevata vitamina B12 (1429);
- ferritina (1229);
- Lieve incremento della bilirubina tot 1.24 mg/dl;
- GGT 89 U/L. TSH nella norma (2.41 mcU/ml);

# Gli esami strumentali

ECG:

ritmo sinusale; FC 89 bpm.

TC ENCEFALO:

Si osservano alcune ipodensità a margini netti a densità liquorale, riferibili ad esiti ischemici lacunari in sede insulare e lenticolare e peri-talamica dx;

adiacente al tetto del ventricolo laterale di dx. si apprezza inoltre una più sfumata ipodensità limitata che potrebbe riferirsi a a lesione subacuta;

Calcificazioni ateromasiche dei sifoni carotidei. Cavità ventricolari ampie in asse.

Ampi e simmetrici gli spazi subaracnoidei della base e della volta cranica.

Tali reperti sono risultati invariati alla TC encefalo di controllo eseguita dopo circa 48 hr.



# Altri esami

EEG:

L'aspetto caratterizzante il tracciato è un'attività di fondo discretamente rallentata su cui si inscrivono occasionali anomalie lente diffuse.

Non si osservano anomalie epilettiformi.

ECOCOLORDOPPLER TSA:

Ateromasia diffusa non emodinamica di entrambe le CC.

A dx. lesione ateromasica iperecogena eccentrica che dal bulbo carotideo si estende al tratto iniziale e medio della CI. La lesione determina morfologicamente stenosi del 60% circa pur in assenza di significative alterazioni di flusso (PVS massima 110 cm/sec);

A sx. lesione ateromasica bulbare estesa all'origine della CI determinante stenosi del 40% circa.

Arteria vertebrale sx apparentemente ipoplasica.

Arteria vertebrale dx normodiretta.

Come reperto collaterale si segnala nodularità tiroidea sinistra

# Durante il ricovero

Reintegro idro-elettrolitico e vitaminico;

ASA sostituito da clopidogrel vista la presenza di lesione ischemica subacuta;

Episodi di agitazione notturna (il paziente ha scavalcato le spondine), cadendo a terra senza riportare traumatismi osteoarticolari (contenzione con corsetto durante la notte);

Due episodi di perdita di contatto, uno occorso dopo la caduta a terra e l'altro mentre era seduto in poltrona, con riscontro di bassi valori pressori, migliorati dopo Trendelenburg e l'infusione di liquidi;

Atteggiamento apatico (valutazione Psichiatrica); rimodulazione della terapia per la sindrome astinenziale e depressiva;

Collega Neurologo: imputa gli episodi di alterazione del contatto a una sindrome astinenziale e al recente squilibrio elettrolitico;

il quadro atassico unitamente al rallentamento ideativo e ai disordini della memoria del paziente attribuibili a encefalopatia di Wernike all'esordio;

Poco probabile un quadro di demenza subacuta su base infettiva tipo CJD.

# Diagnosi

Minor stroke in paziente con encefalopatia multinfartuale; sindrome astinenziale; verosimile encefalopatia di Wernicke all'esordio; episodi lipotimici neuromediati e disionemia in pz con storia di potus; anemia macrocitica da carenza di folati; cardiopatia ischemica post-IMA; ipertensione arteriosa.

# LABORATORIO

DATO	VALORE	DATO	VALORE
Hb	10.3 g/dl	Creatinina	0.77 mg/dl
Hct	31%	Na+	131
GB	7542/mmc	K+	2.9
GR	3.07*10 <sup>6</sup> /mmc	Bilir Tot	1.24
MCV	112 fl	ALT	20 U/l
MCH	35.8 pg	Vitamina B12	1429 pg/ml
MCHC	35.1 g/dl	Ac. Folico	<1.0 ng/ml

# LABORATORIO DOPO 60 GG

DATO	VALORE	DATO	VALORE
Hb	11.3 g/dl	Creatinina	0,81 mg/dl
Hct	37%	Na+	131
GB	6897/mmc	K+	3.8
GR	3.67*10 <sup>6</sup> /mmc	Bilirubina Tot	1.29
MCV	101 fl	ALT	31 U/l
MCH	36.3 pg	Vitamina B12	685 pg/ml
MCHC	35.4 g/dl	Ac. Folico	10.3 ng/ml

# ANEMIE CARENZIALI

---

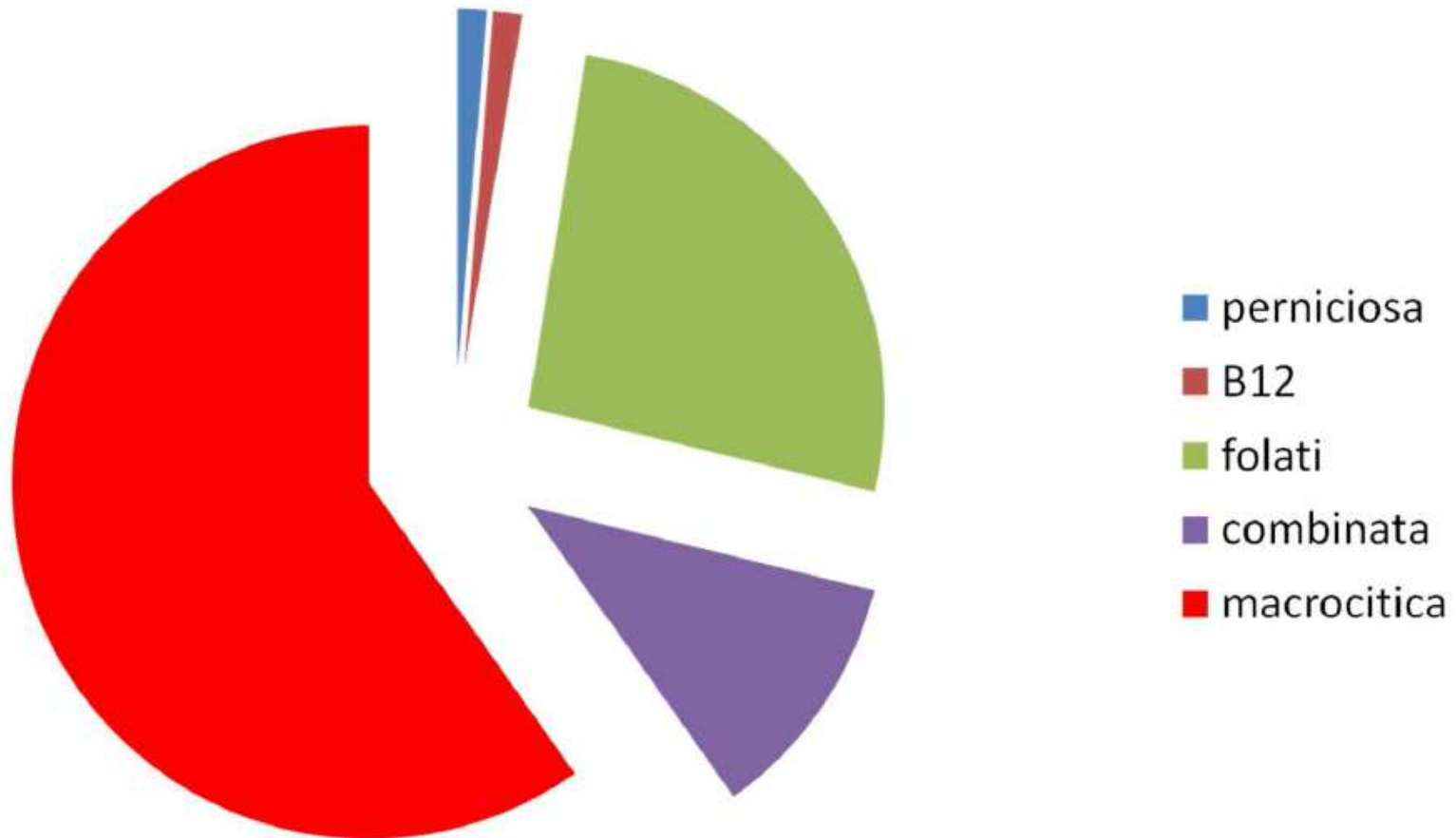
- **Ferro**
- **Vitamina B12**
- **Acido Folico**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE / MACROCITICHE

---

La carenza di **Vitamina B12** e/o  
**Acido Folico** porta ad un difetto nella  
sintesi di DNA con conseguente  
**eritropoiesi inefficace** ed **anemia**  
**megaloblastica / macrocitica**

## DIAGNOSI DI ANEMIA MEGALOBLASTICA / MACROCITICA





# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## Caratteristiche

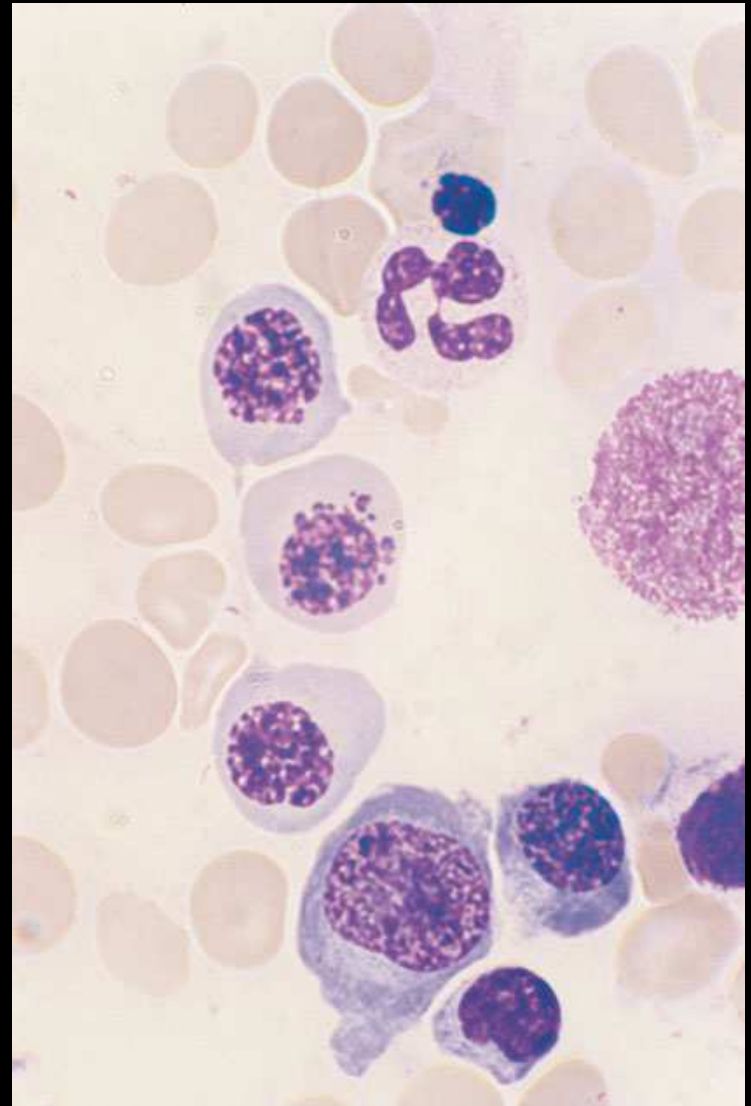
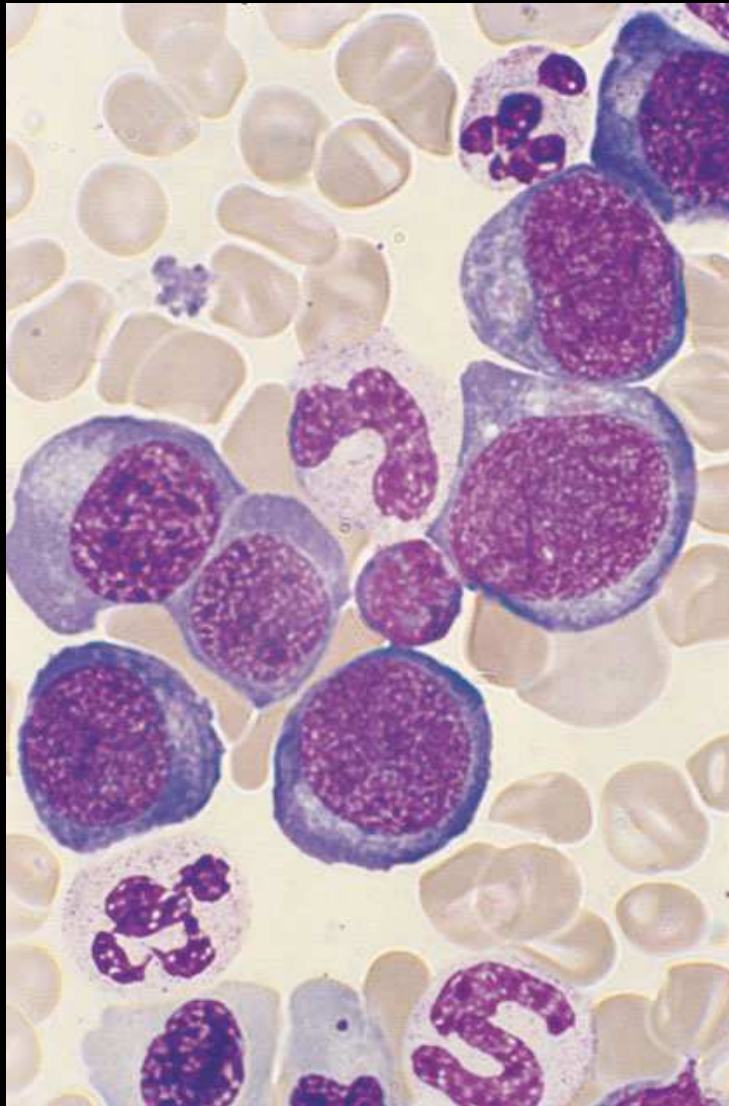
ERITROBLASTI / "ERITROCITI" CON:

- ✓ NUCLEO GRANDE ED IMMATURO
- ✓ CITOPLASMA GRANDE
- ✓ DISSOCIAZIONE NUCLEO \ CITOPLASMA

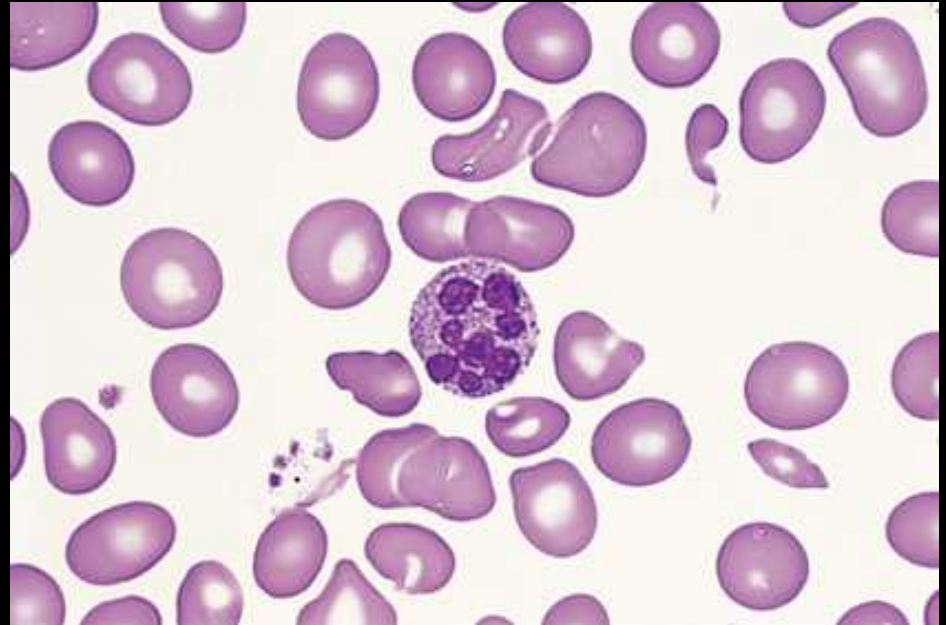
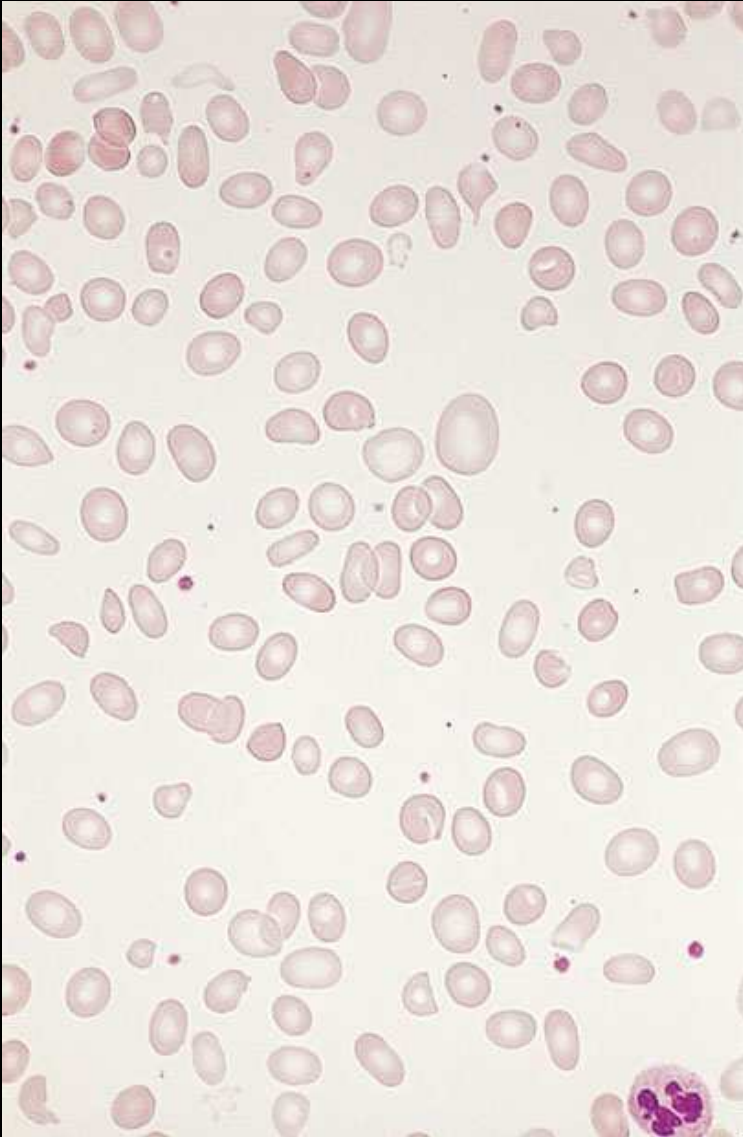
**ANEMIA  
MACROCITICA**

( $MCV > 100 \mu^3$ )

# MEGALOBLASTOSI MIDOLLARE

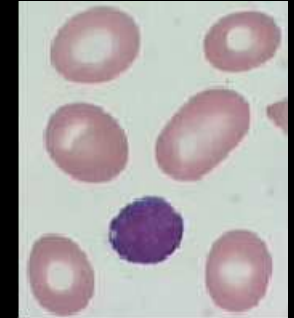
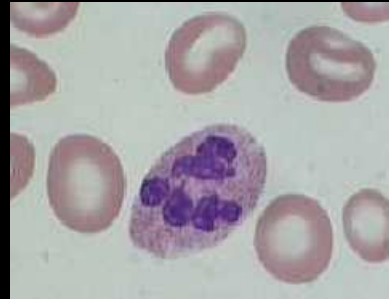
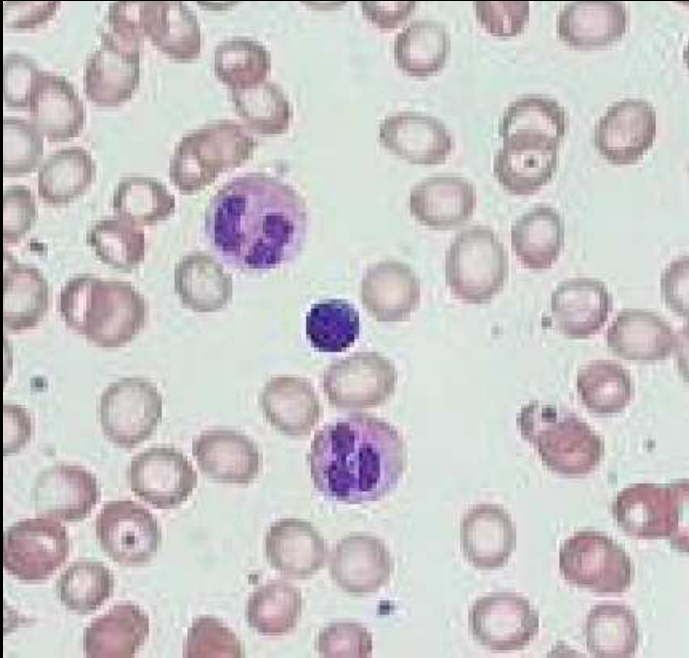


# MACROCITOSI ERITROCITARIA



# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## LABORATORIO



**MACROCITOSI**

**IPERSEGMENTAZIONE DEI  
NEUTROFILI**

# **ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE**

---

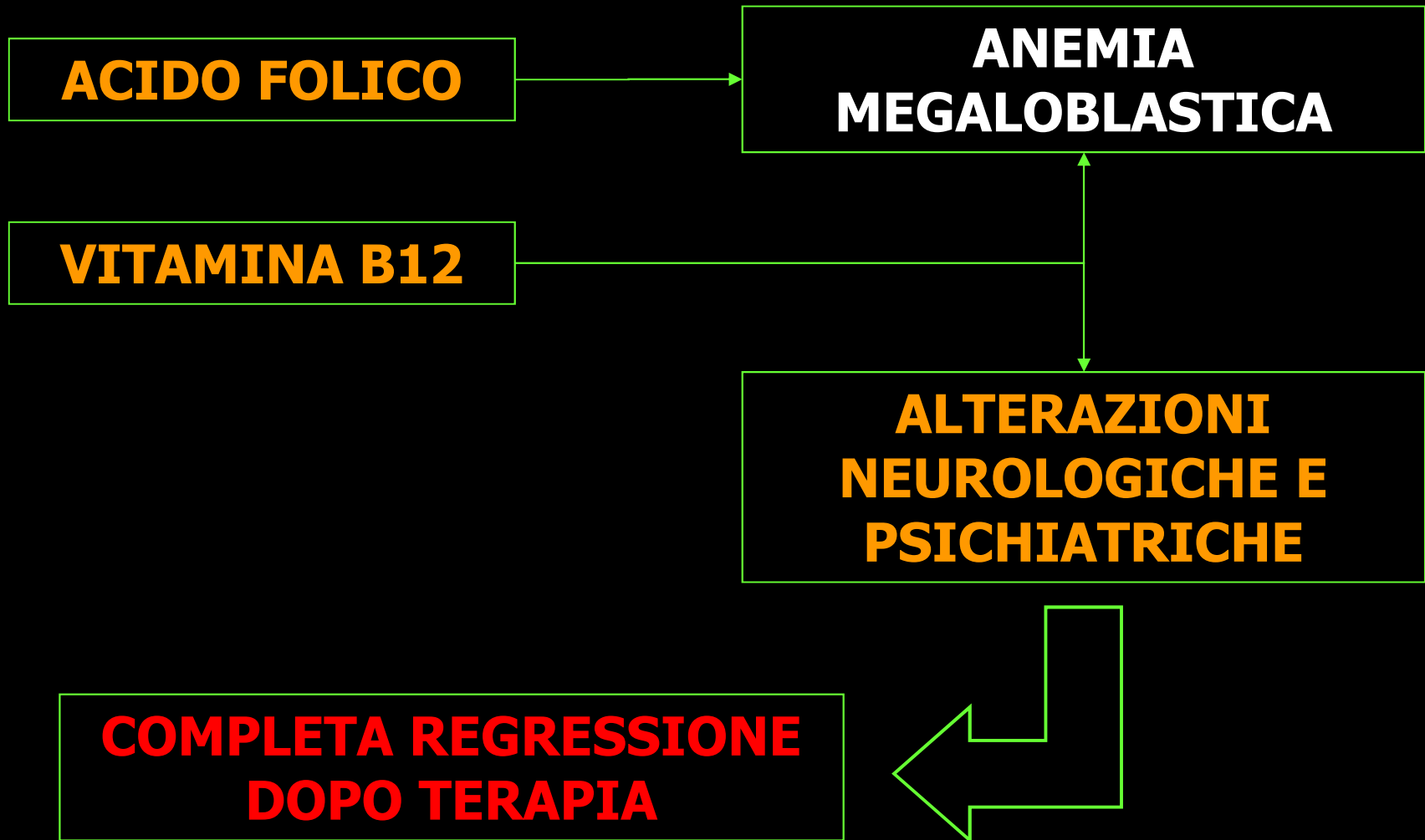
## **Caratteristiche**

**POSSONO ESSERE INTERESSATE LE LINEE  
CELLULARI:**

- ✓ **ERITROCITARIA**
- ✓ **GRANULOCITARIA**
- ✓ **MEGACARIOCITARIA**

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## Caratteristiche



# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## Eziologia

### ➤ DEFICIT DI VITAMINA B12

- ✓ RIDOTTA INGESTIONE
- ✓ ALTERATO ASSORBIMENTO
- ✓ ALTERATA UTILIZZAZIONE

### ➤ DEFICIT DI ACIDO FOLICO

- ✓ RIDOTTA INGESTIONE
- ✓ ALTERATO ASSORBIMENTO
- ✓ ALTERATA UTILIZZAZIONE
- ✓ AUMENTO DELLA RICHIESTA O PERDITE

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## Eziologia

### ➤ FARMACI

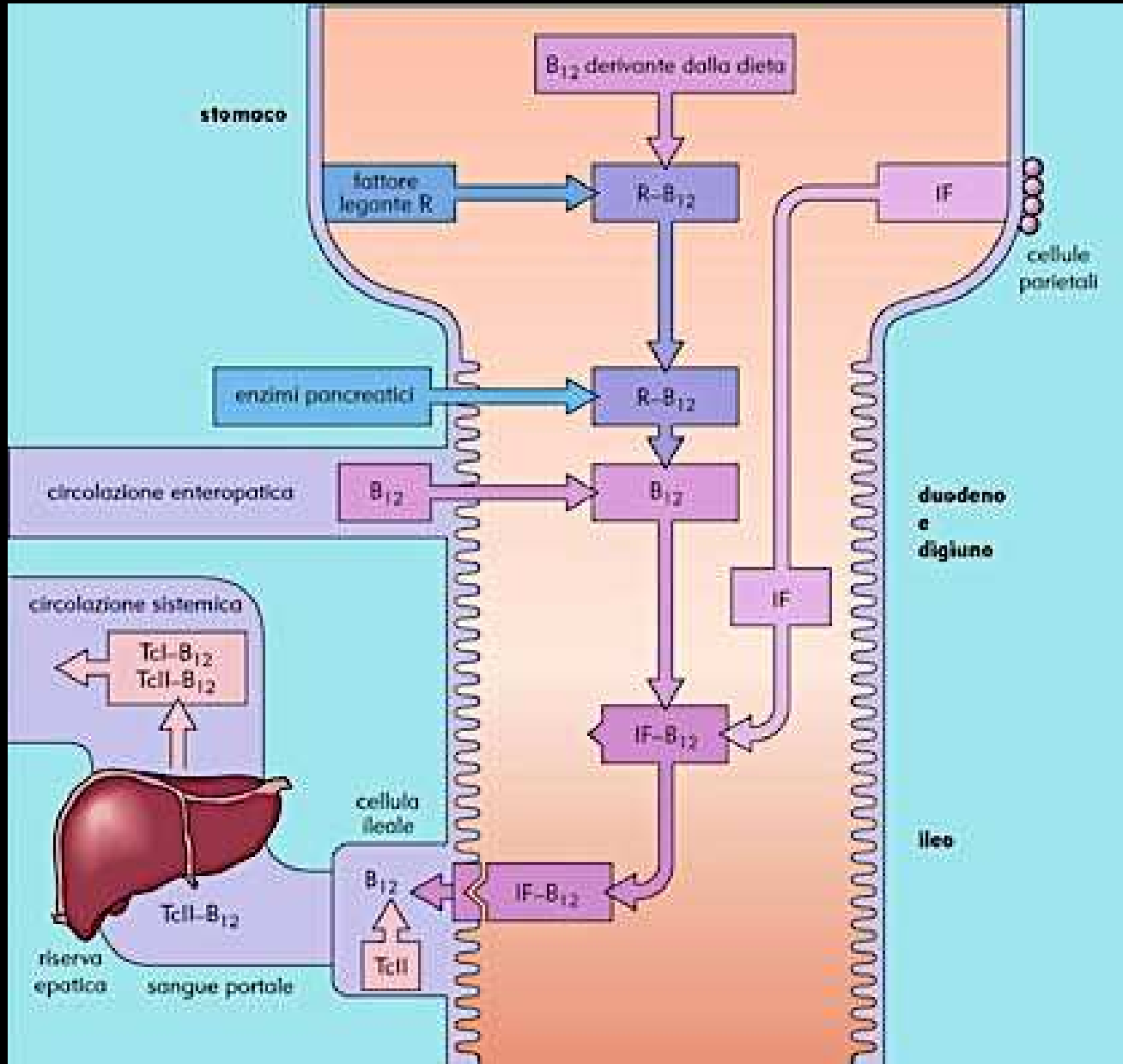
- ✓ ANTAGONISTI DELLA PURINA
- ✓ ANTAGONISTI DELLA PIRIMIDINA
- ✓ ALTRI INIBITORI DELLA SINTESI DI DNA

### ➤ CAUSE MISTE

- ✓ DIFETTI ENZIMATICI
- ✓ SINDROMI MIELODISPLASTICHE
- ✓ LEUCEMIA ACUTA



# ASSORBIMENTO DELLA VITAMINA B12



# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## VITAMINA B12 (CN-Cbl)

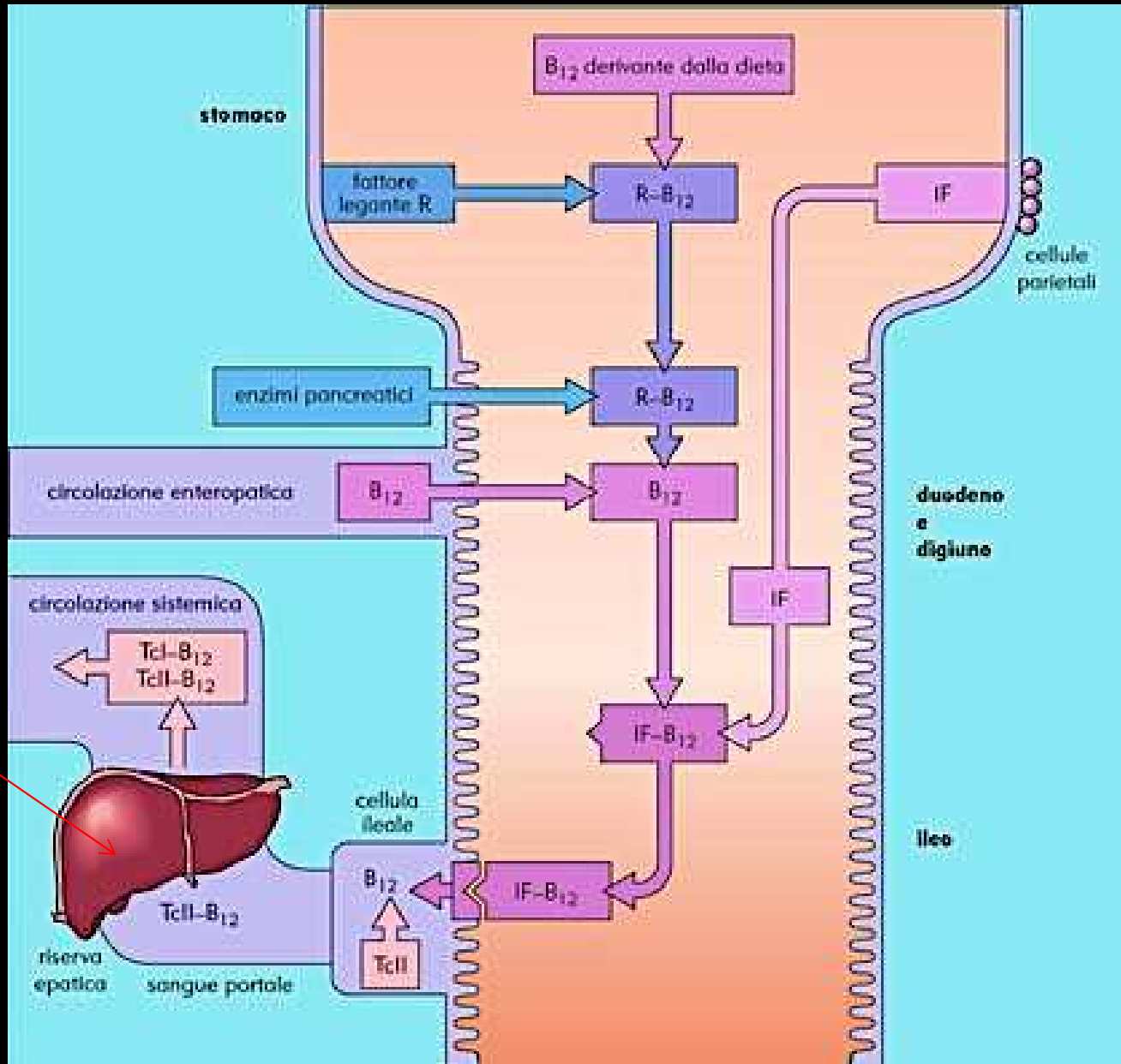
- **IL CORPO UMANO NON SINTETIZZA CN-Cbl; SOLTANTO I MICROORGANISMI (CIANOBATTERI) DEL *GUT MICROBIOTA* POSSONO SINTETIZZARLA**
- **IL FABBISOGNO GIORNALIERO DI CN-Cbl PER UN UOMO E' DI CIRCA 2-5  $\mu\text{g}$**
- **LA DIETA GIORNALIERA CONTIENE CIRCA 5-30  $\mu\text{g}$  DI CN-Cbl**

# **ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE**

## **VITAMINA B12 (CN-Cbl)**

- **LE PROTEINE ANIMALI SONO LA PRINCIPALE FONTE DI VITAMINA B12 PER L' UOMO**
- **UNA BISTECCA DI 100 gr CONTIENE >10 µg DI CN-Cbl**
- **NON SI DENATURA CON LA COTTURA**
- **L' ASSORBIMENTO AVVIENE A LIVELLO ILEALE**

# ASSORBIMENTO DELLA VITAMINA B12



**Contenuto di CN-Cbl / Vit B12 = 2-5mg soprattutto a livello epatico**

**Stimati 3-4 aa prima di esaurire le scorte di Vit B12**

# **ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE**

## **VITAMINA B12 (CN-Cbl)**

### **Cause Carenziali**

#### **➤ DIETA INSUFFICIENTE**

#### **➤ FATTORI GASTRICI**

- INSUFFICIENTE DISSOCIAZIONE DAL CIBO**
- DEFICIT CONGENITO DI FATTORE INTRINSECO**
- ATROFIA DELLA MUCOSA GASTRICA**
- GASTRECTOMIA TOTALE O PARZIALE**
- ANEMIA PERNICIOSA (ASSENZA DI SECREZIONE DI FATTORE INTRINSECO DA Ab-ANTI CELLULE PARIETALI)**

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## VITAMINA B12 (CN-Cbl)

### Cause Carenziali

#### ➤ DIETA INSUFFICIENTE

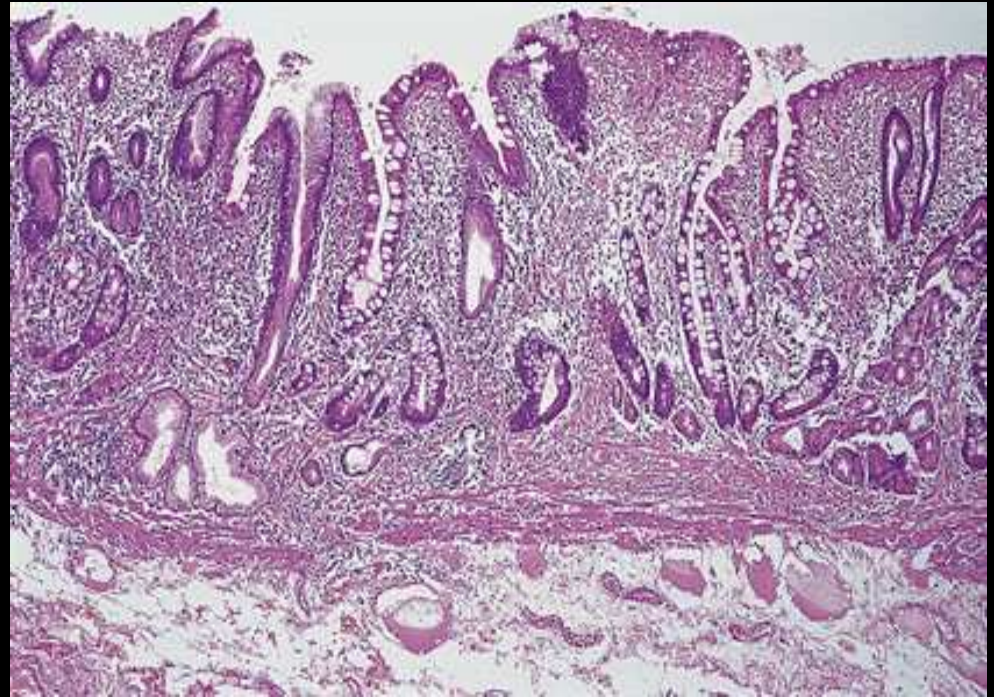
#### ➤ FATTORI GASTRICI

- INSUFFICIENTE DISSOCIAZIONE DAL CIBO
- DEFICIT CONGENITO DI FATTORE INTRINSECO
- **ATROFIA DELLA MUCOSA GASTRICA**
- GASTRECTOMIA TOTALE O PARZIALE
- ANEMIA PERNICIOSA (ASSENZA DI SECREZIONE DI FATTORE INTRINSECO DA Ab-ANTI CELLULE PARIETALI)

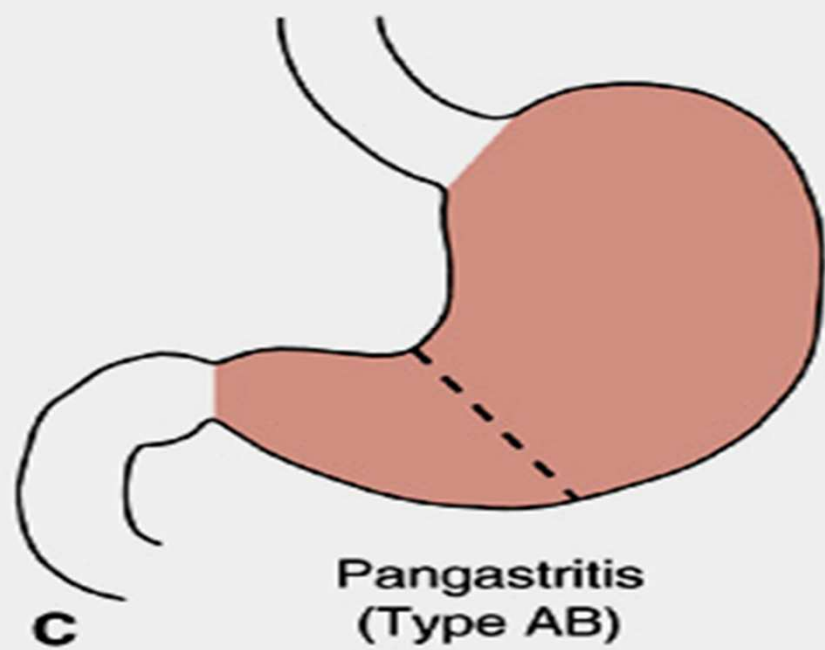
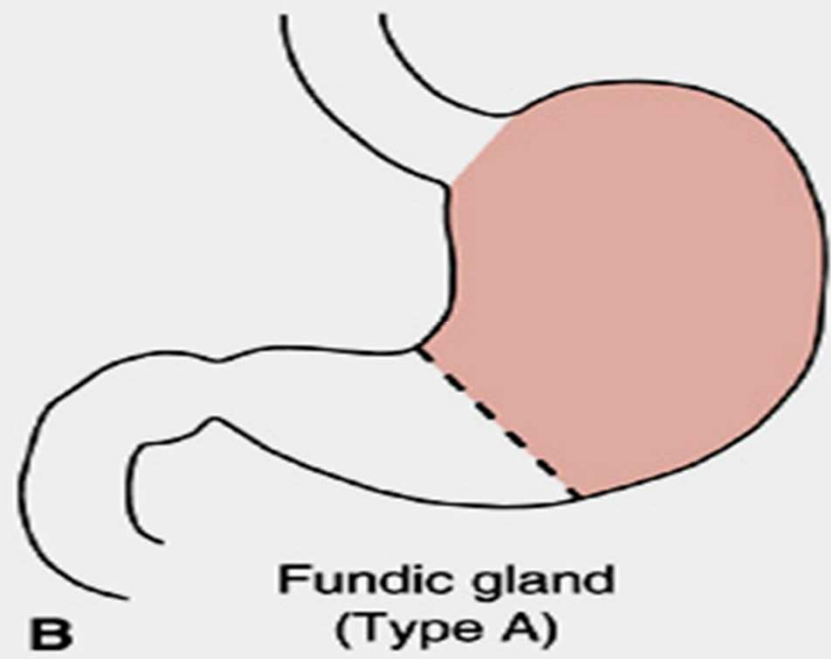
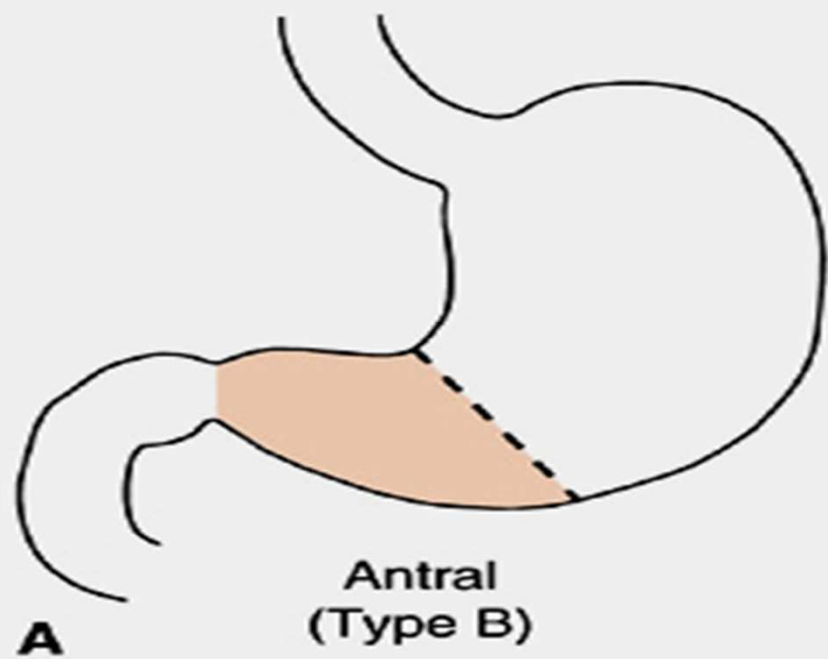
# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12



**Sezione di stomaco normale**



**Sezione di stomaco in anemia perniciosa:**  
atrofia dei villi, perdita ghiandole e cellule  
parietali, infiltrazione della lamina propria da  
parte di PC





# Classification of CAG by Strickland

Features	Type A	Type B
■ Morphology		
antrum	normal	atrophy
corpus	diffuse	multifocal
■ Serum gastrin	↑ ↑ ↑	↓ →
■ Gastric acid secretion	anacidity	hypoacidity
■ Gastric autoantibodies	90%	10%
■ Frequency in pernicious anemia	90%	10%
■ proposed etiological factors	autoimmunity genetic component	mucosa irritants

# THE SYDNEY SYSTEM

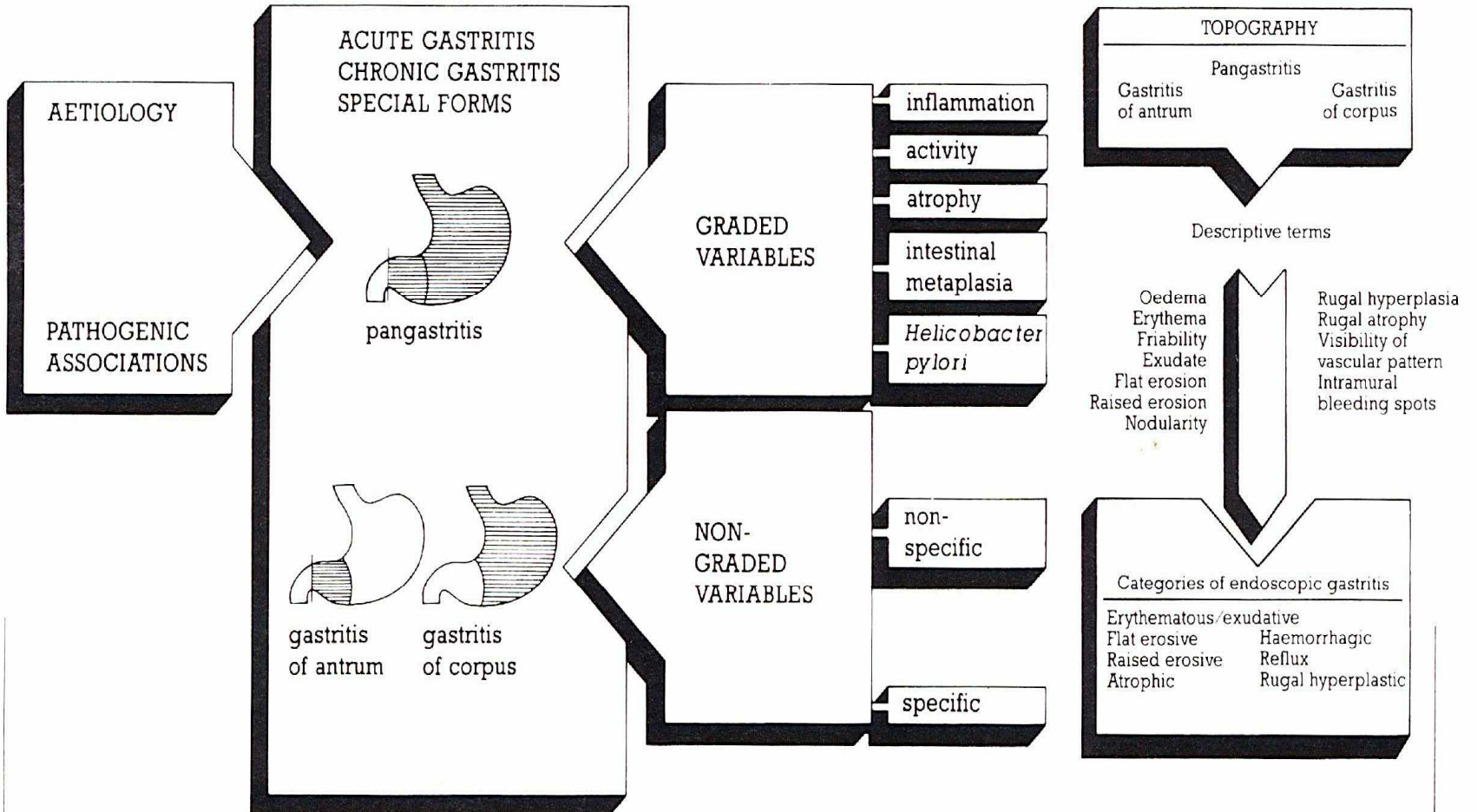
## HISTOLOGICAL DIVISION

## ENDOSCOPIC DIVISION

AETIOLOGY  
(prefix)

TOPOGRAPHY  
(core)

MORPHOLOGY  
(suffix)



SEVERITY GRADING : none mild moderate severe

# 5. National consensus

(1982)

- Superficial
- Atrophic
- (Hypertrophic)

*Location:* antrum, corpus or pan-;

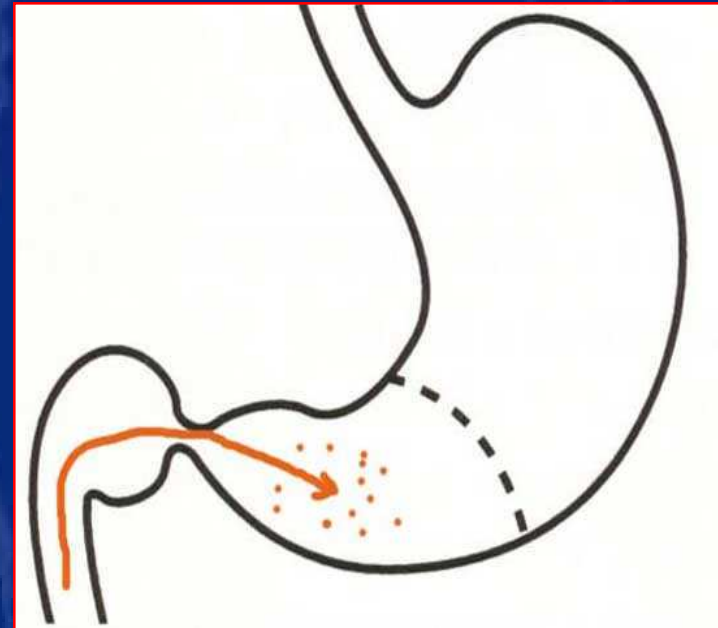
*Severity:* mild, moderate, severe;

*Activity:* active, quiescent;

*Metaplasia:* intestinal, pseudopyloric

(2000) (2006)

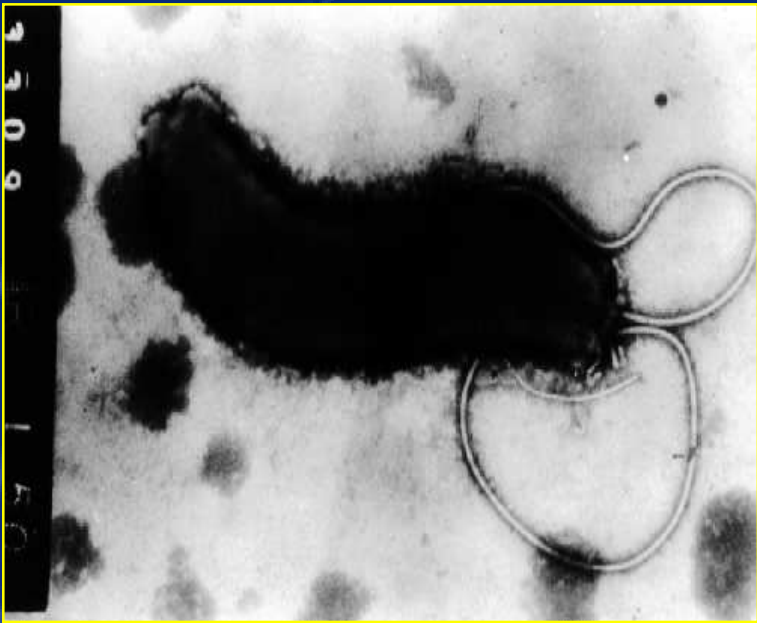
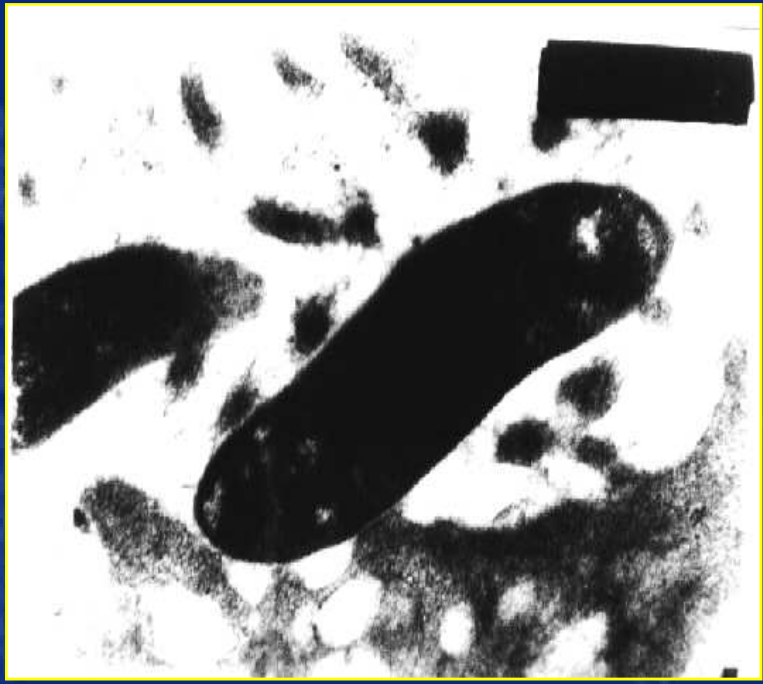
# Etiology and Pathogenesis

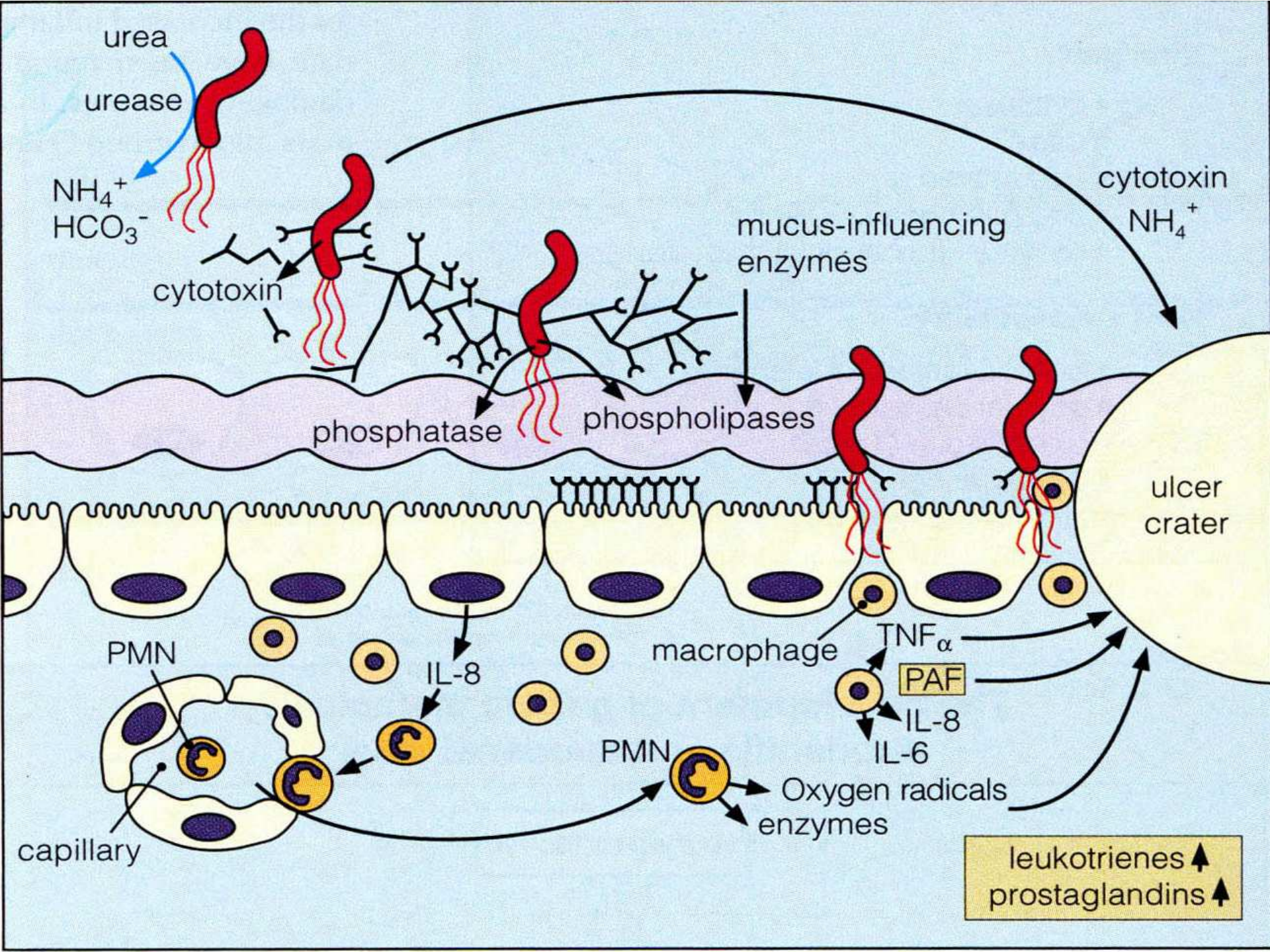


# 1. Helicobacter pylori Infection:

## (Koch's postulates)

- High prevalence of Hp infection in patients with chronic active gastritis (80-95%).
- Hp infection is associated with gastric mucosal inflammation.
  - ▶ Distribution
  - ▶ Inflammation subsides after eradication of Hp
- Studies in volunteer and animal models.





# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## VITAMINA B12 (CN-Cbl)

### Cause Carenziali

#### ➤ FATTORI INTESTINALI

- INSUFFICIENTE PROTEOLISI PANCREATICA
- SEQUESTRAZIONE DA FLORA INTESTINALE
- DIFETTI DI ASSORBIMENTO ILEALE

#### ➤ DIFETTI CONGENITI DEL TRASPORTO

#### ➤ DIFETTI METABOLICI CONGENITI o ACQUISITI



# **ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE**

---

**ACIDO FOLICO**

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

---

## ACIDO FOLICO

- PRESENTE IN ABBONDANZA IN FRUTTA E VERDURA
- PRODOTTO DA ALCUNI BATTERI INTESTINALI
- L'ASSORBIMENTO AVVIENE A LIVELLO DEL DIGIUNO PROSSIMALE

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## ACIDO FOLICO

- **IL CONTENUTO MEDIO DELLA DIETA GIORNALIERA E' PARI A 1000  $\mu\text{g}$**
- **IL FABBISOGNO GIORNALIERO E' DI CIRCA 100-200  $\mu\text{g}$**
- **IL CONTENUTO TOTALE MEDIO NEL NOSTRO ORGANISMO E' DI CIRCA 5 MG (SOPRATTUTTO NEL FEGATO)**

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## ACIDO FOLICO Cause Carenziali

### ➤ DIETA INSUFFICIENTE / AUMENTATO FABBISOGNO

- 300-500 µg/die IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
- EMOLISI CRONICA

### ➤ DIFETTI CONGENITI DEL TRASPORTO

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## ACIDO FOLICO Cause Carenziali

### ➤ DIFETTI DI ASSORBIMENTO

- DA DIFETTO CONGENITO
- DA PROCESSO INFIAMMATORIO (es.: CELIACHIA !!!)
- DA PROCESSO INFETTIVO
  - ✓ ENTERITI VIRALI
  - ✓ SPRUE TROPICALE

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## ACIDO FOLICO Cause Carenziali

### ➤ DA FARMACI

- ALCOOL
- METOTREXATE
- BACTRIM
- ESTROPROGESTINICI
- ANTIEPILETTICI

# **CLINICA E SEMEIOLOGIA**

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## QUADRI CLINICI

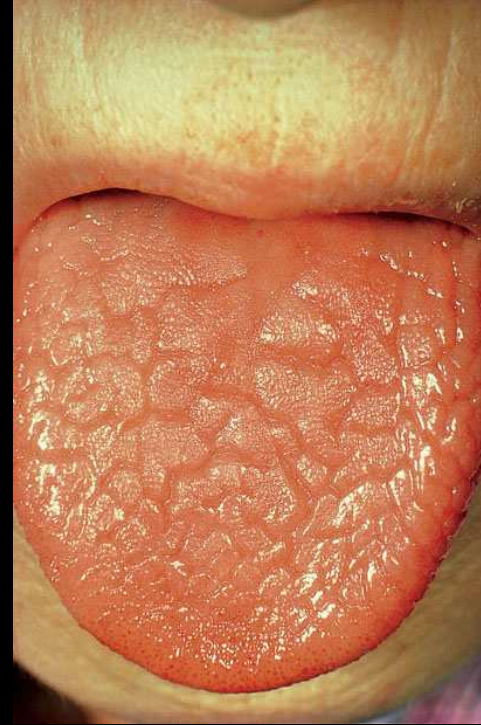
- **Manifestazioni gastroenteriche:** glossite-ipo/atrofia della lingua, aftosi, cheilite angolare, diarrea, malassorbimento
- **Manifestazioni neurologiche:** neuropatia demielinizzante di vario grado, per lo più agli arti inferiori, fino a andatura pareto-spastica, Babinski e Romberg +
- **Sintomi da anemia**



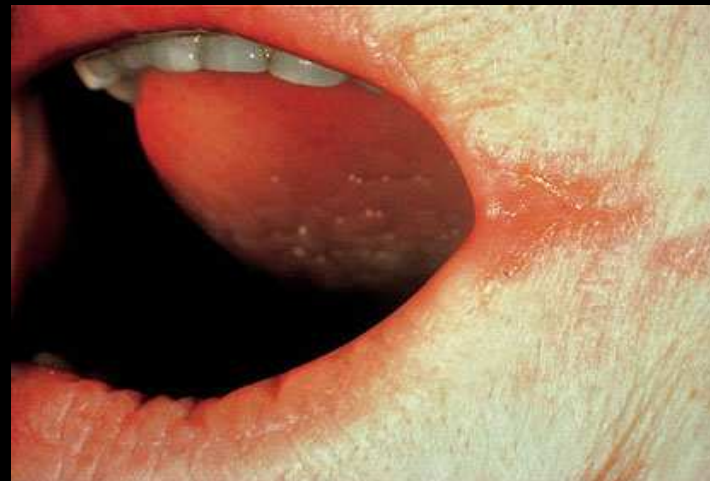
# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI



**Colorito 'giallo limone'**

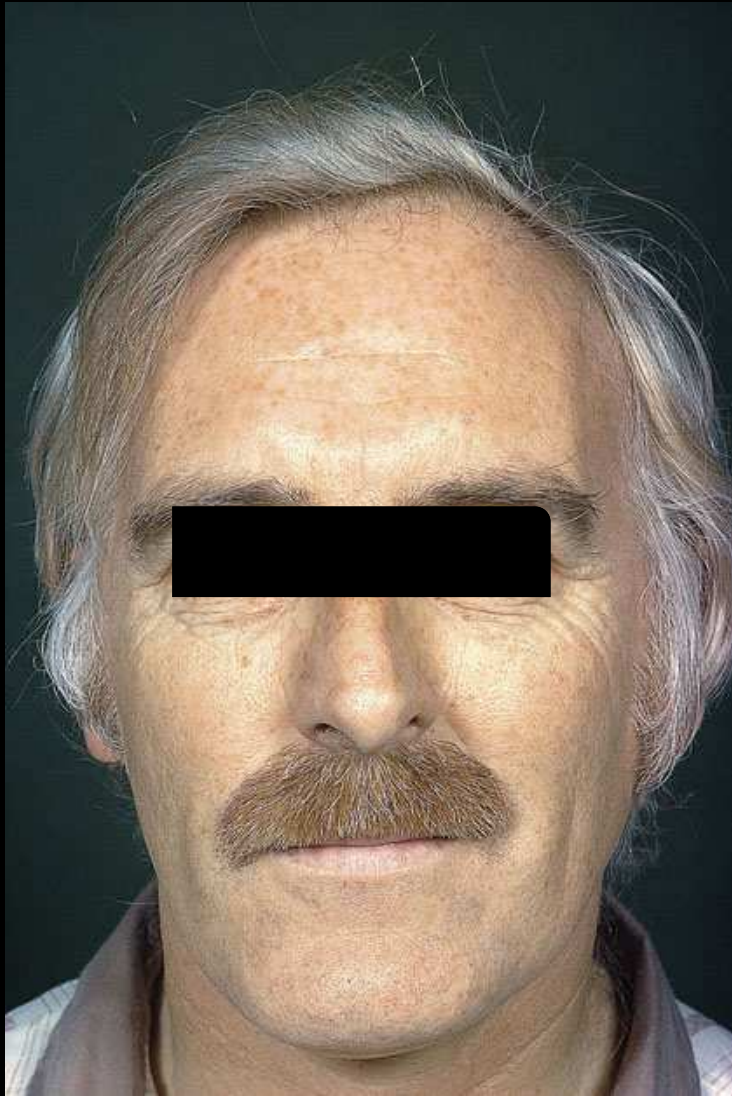


**glossite**



**cheilite  
angolare**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12 E FOLATI



**Paziente con anemia perniziosa e vitiligine**

# Turbe neuropsichiatriche da deficit di cianocobalamina

## Alterazioni neurologiche

**Parestesie**

**Alt. Sensibilità vibratoria**

**Alt. Sensibilità tattile e dolorifica**

**Alt. Senso di posizione**

**Atassia**

**Dist. della deambulazione**

**Perdita della memoria**

**Disorientamento**

**Ottundimento**

**Iporeflessia**

**Ipostenia / Astenia**

**Segno di Romberg**

**Segno di Babinski**

**Fenomeno di Lehermitte**

**Incontinenza sfinteriale**

**Impotenza**

**Alterazioni olfatto / gusto**

**Riduzione della vista**

## Alterazioni psichiatriche

**Depressione**

**Paranoia**

**Apatia**

**Stato confusionale acuto**

**Allucinazioni**

**Delirio**

**Insonnia**

**Ansia / Attacchi di panico**

**Psicosi**

**Torpore mentale**

**Parafrenia**

## **DIAGNOSI DIFFERENZIALE: ALTRE CAUSE DI MACROCITOSI**

- **Alcolismo (anche senza deficit di Vit B12)**
- **Cirrosi epatica**
- **Ipotiroidismo**
- **Sindromi mielodisplastiche**
- **Anemia aplastica**
- **Aplasia selettiva degli eritrociti**
- **Farmaci (citotossici, antivirali e antineoplastici)**
- **Gravidanza**

# ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

## LABORATORIO

- **MACROCITOSI (MCV > 100)**
- **MEGALOBLASTOSI**
- **IPERSEGMENTAZIONE DEI NEUTROFILI**
- **RIDUZIONE DEI RETICOLOCITI**
- **MIDOLLO IPERPLASTICO**
- **AUMENTO DI:**

- **BILIRUBINA**
- **FERRO**
- **FERRITINA**
- **LDH**

**ERITROPOIESI  
INEFFICACE**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## TERAPIA VITAMINA B12

**CIANOCOBALAMINA**

**DOBETIN 1000 µg**  
**DOBETIN 5000 µg**

**IDROXOCOBALAMINA**

**NEOCYTAMEN 1000**  
**OH B12 5000**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## TERAPIA COBALAMINA

### ➤ PUO' ESSERE SOMMINISTRATA:

- VIA ORALE
- VIA SOTTOCUTANEA
- VIA INTRAMUSCOLARE  preferibile

### ➤ LA TERAPIA ORALE E' GIUSTIFICATA IN PZ:

- IN GRADO DI ASSUMERE REGOLARMENTE COMPRESSE
- RIFIUTANO INIEZIONE IM
- REAZIONI DI SENSIBILIAZIONE ALLA VITAMINA PER VIA IM
- DISORDINE COAGULATIVO

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## COBALAMINA

### DOSI

**1000 µg im / 3 volte a settimana per 2 settimane**



**RIPRISTINO SIGNIFICATIVO DELLE SCORTE  
REMISSIONE EMATOLOGICA**



**MANTENIMENTO: 500 µg im / 2 mesi a vita**

➤ **SOLO IL 20% della dose di 1000 µg viene trattenuto**

- escreto per via renale
- maggiore ritenzione se c'è intervallo fra le due dosi



# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## COBALAMINA MONITORAGGIO

- **miglioramento sintomatologico prima dell'assetto ematologico**
- **midollo normoblastico entro il terzo giorno**
- **picco di reticolociti tra il 5° e il 7° giorno**

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## COBALAMINA MONITORAGGIO

- [ Hb ] e conta dei globuli rossi rientra nella norma entro 6-12 settimane
- Monitoraggio [ K ] per ipokaliemia ed eventuale supplementazione
- Valutazione settimanale dell'emocromo

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## TERAPIA

### ACIDO FOLICO

IN CASO DI ANEMIA MEGALOBLASTICA A CAUSA NON ANCORA  
NOTA **NON** SOMMINISTRARE MAI **ACIDO FOLICO** SE NON IN  
ASSOCIAZIONE CON LA **CIANOCOBALAMINA**

I FOLATI AD ALTE DOSI POSSONO **CORREGGERE L' ANEMIA** DA  
DEFICIT DI COBALAMINA **SENZA FAR REGREDIRE I SINTOMI**  
**NEUROLOGICI** CHE, ANZI, SI POSSONO AGGRAVARE

# ANEMIE MEGALOBLASTICHE

## TERAPIA ACIDO FOLICO

➤ GRAVIDANZA → 200-500 µg/die

➤ STATI EMOLITICI CRONICI

➤ PAZIENTI IN DIALISI

➤ MALNUTRIZIONE

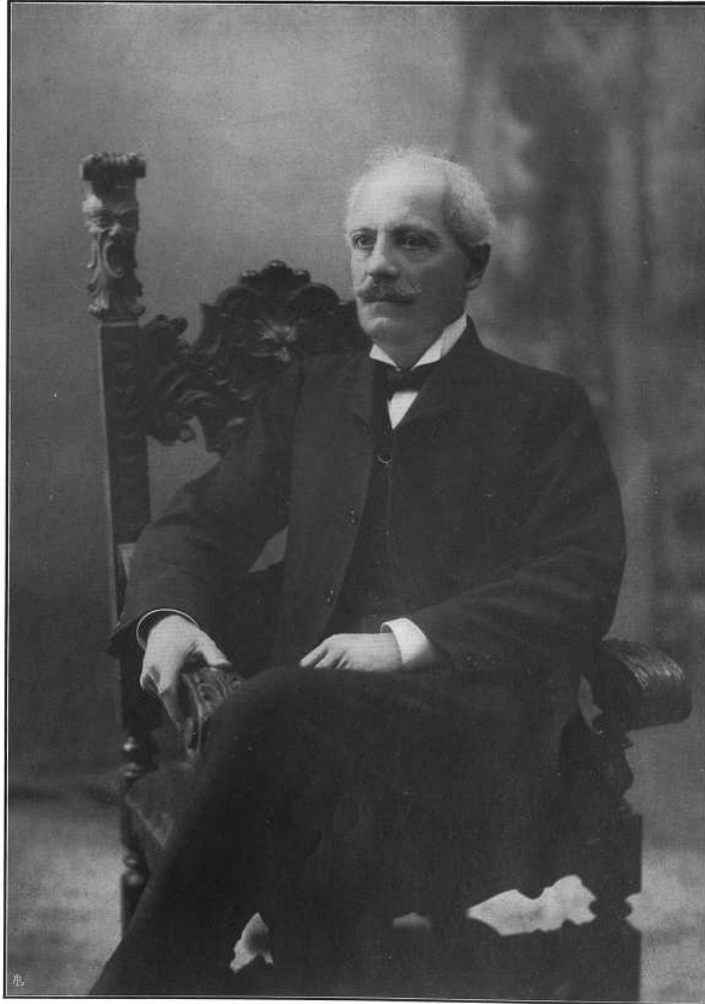
➤ FARMACI ANTIEPILETTICI

5 mg/die

FOLINA

5 mg/die per 4 mesi

*Ospedale S. Giacomo, Roma*



*Augusto Murri*

Se potete guarire,  
guarite;  
se non potete guarire,  
calmate;  
se non potete calmare,  
consolate.

**Augusto Murri**

Fermo, AP, 8/09/1841 – Bologna 11/11/1932