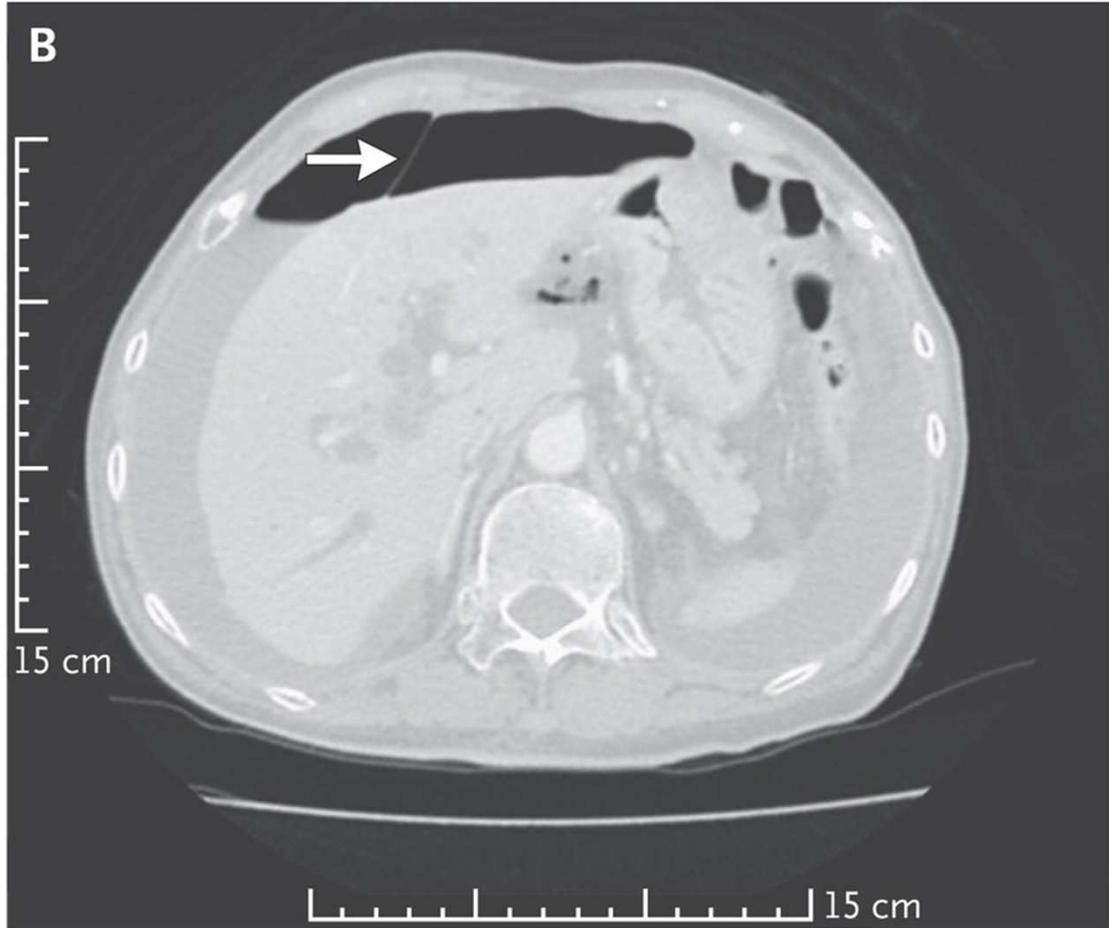
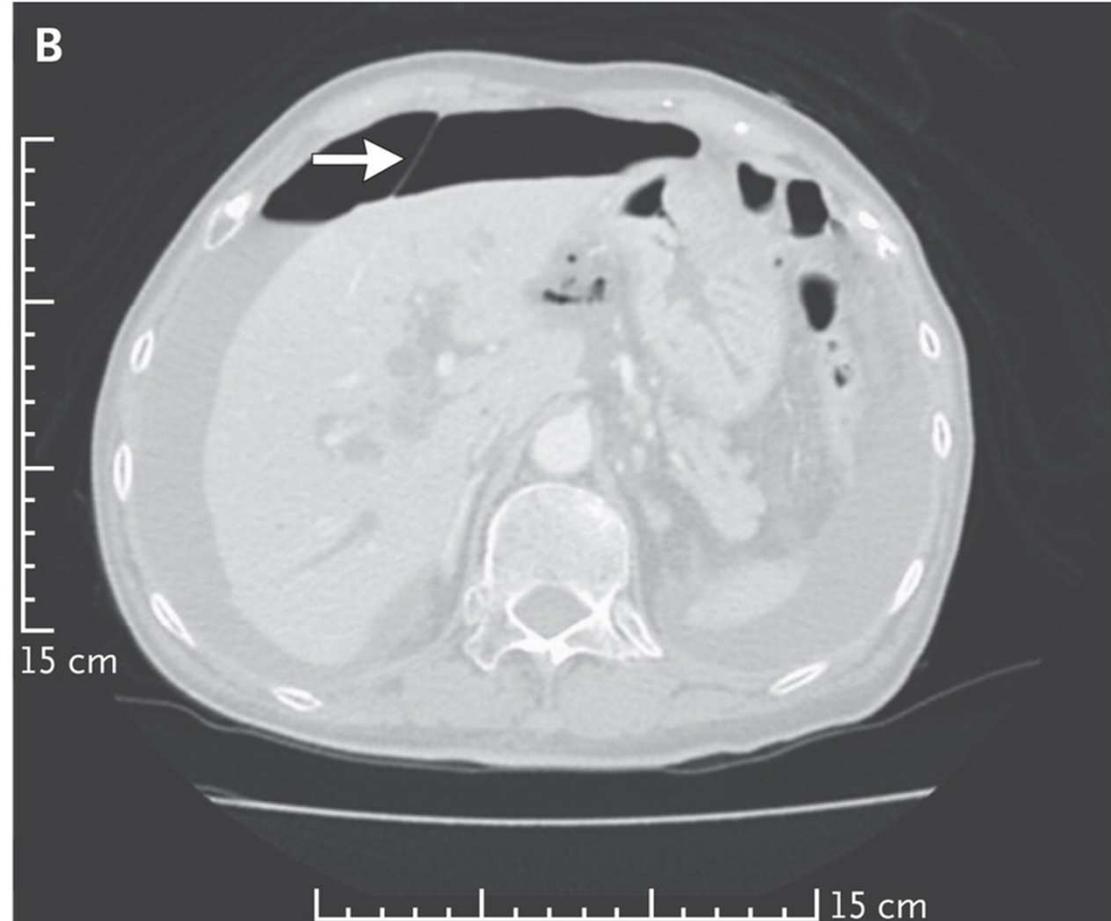


A**B**



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'apropa I-N (più evidente a sx) e C-G.
- RCP con tendenza all'estensione a sinistra.
- ROT assenti agli arti inferiori, normo-elicitabili 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 ⁶ /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 ⁶ /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

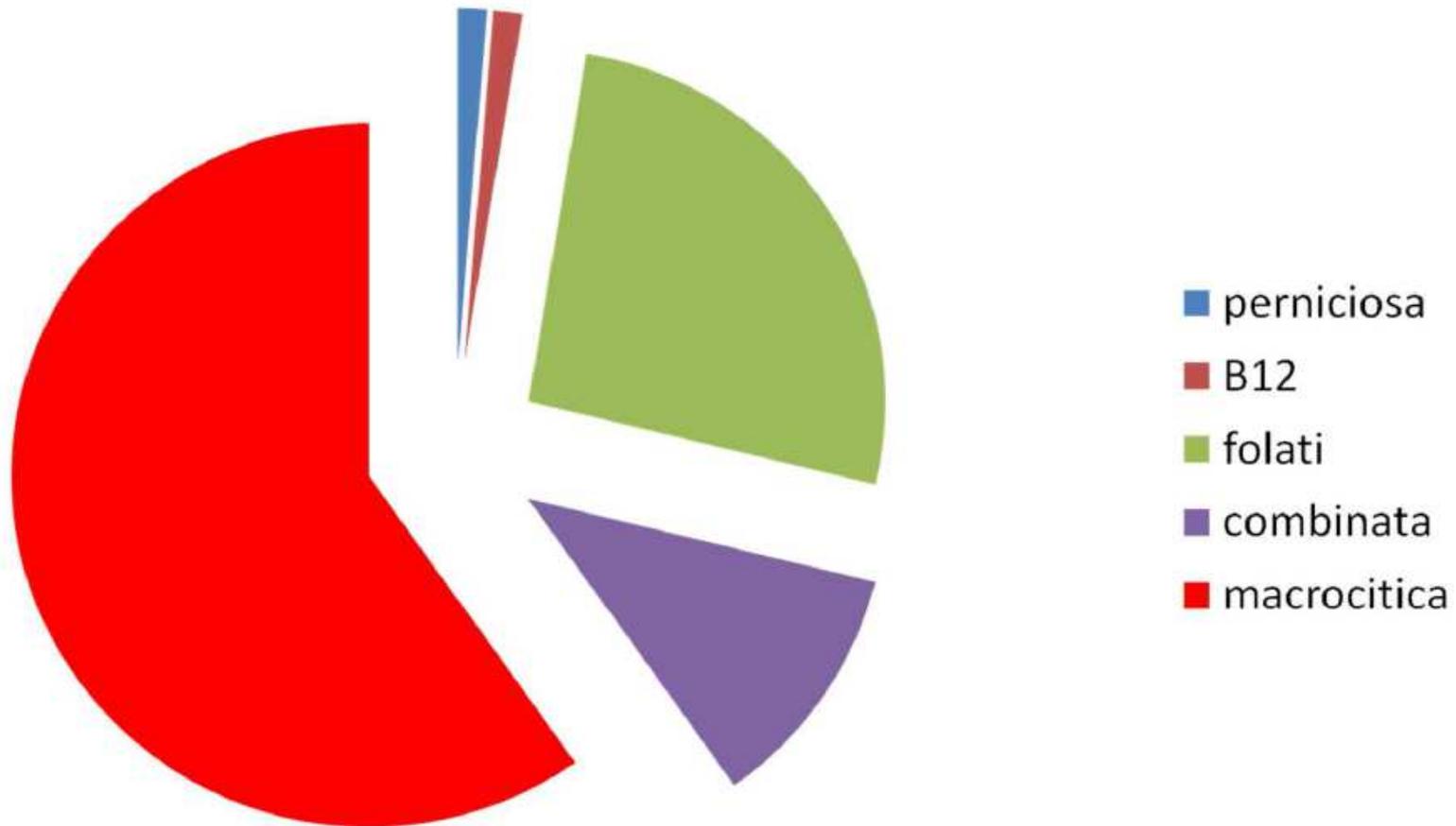
ANEMIE CARENZIALI

- **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

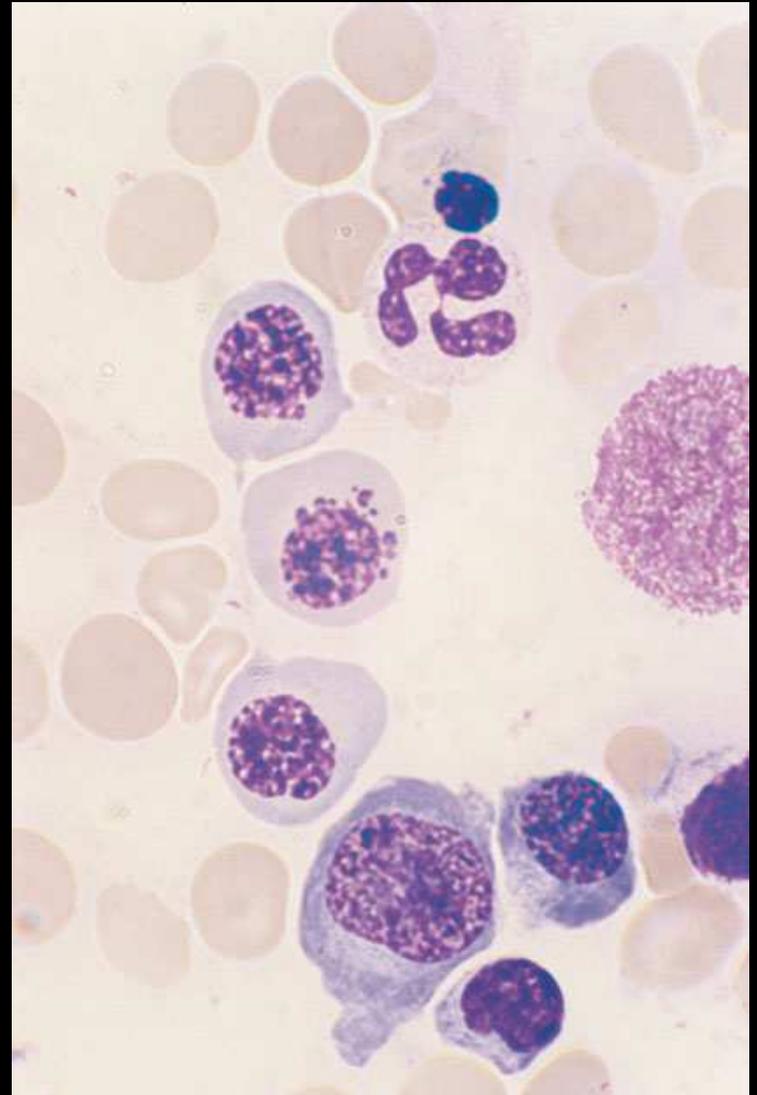
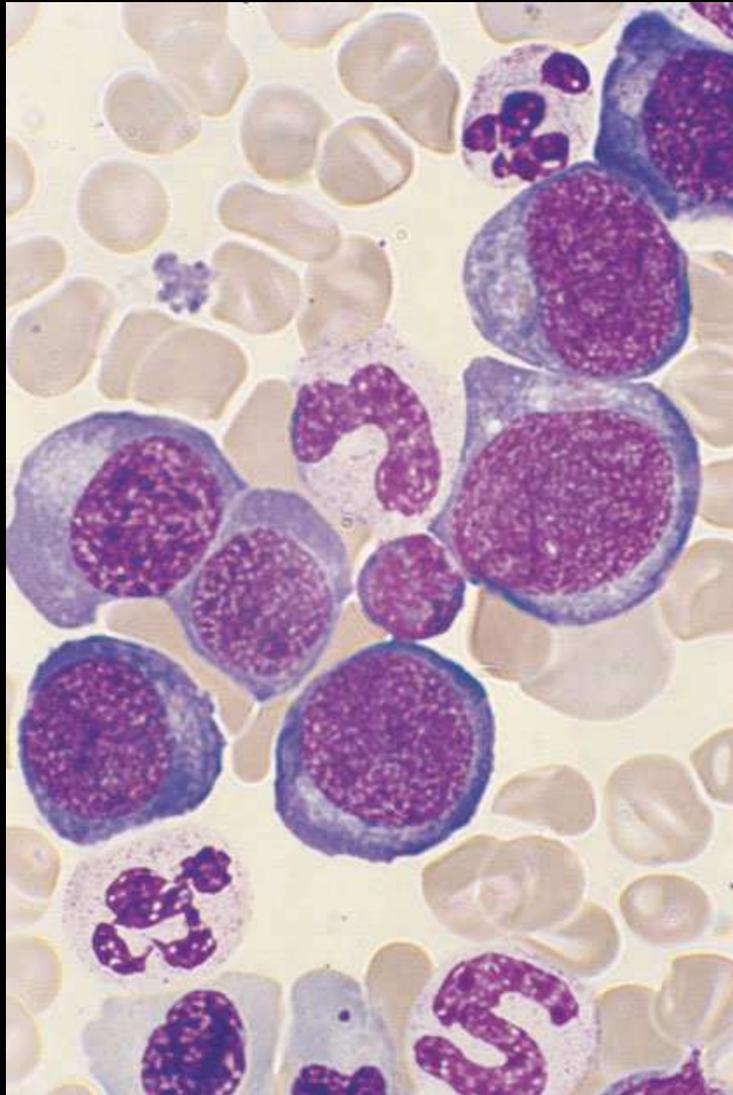
ERITROBLASTI / "ERITROCITI" CON:

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

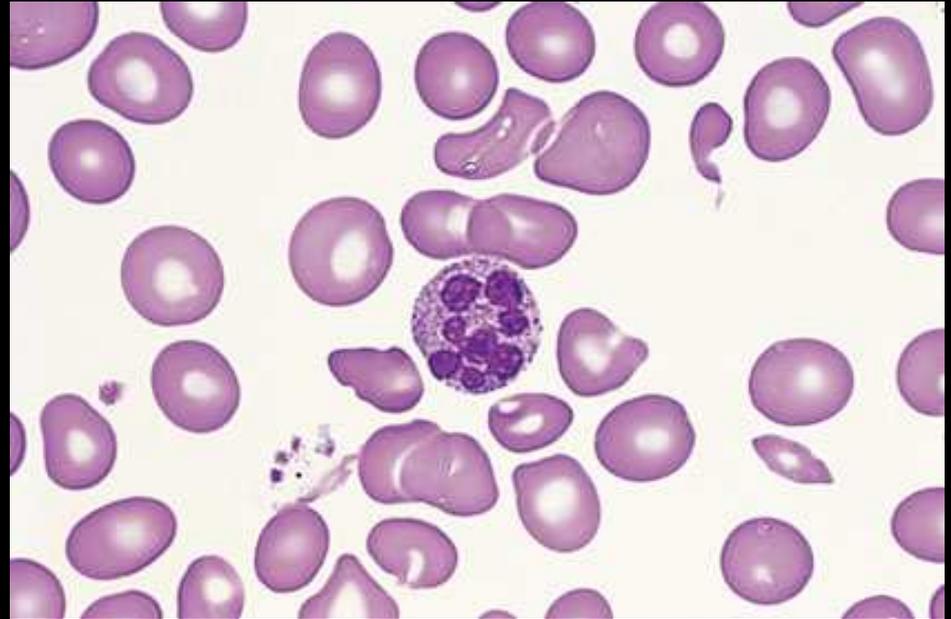
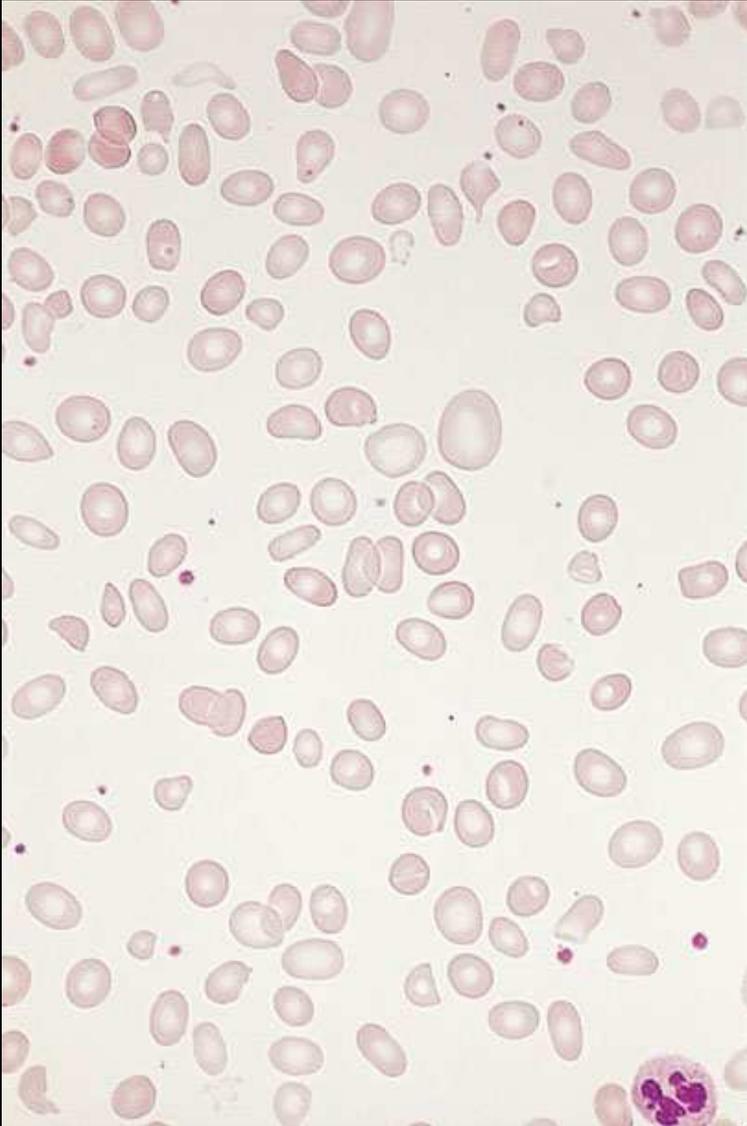
**ANEMIA
MACROCITICA**

($MCV > 100 \mu^3$)

MEGALOBLASTOSI MIDOLLARE

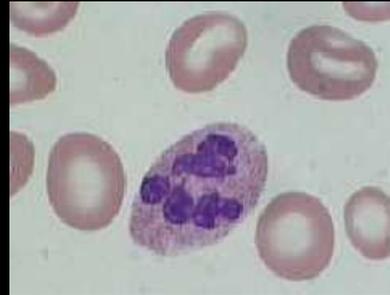
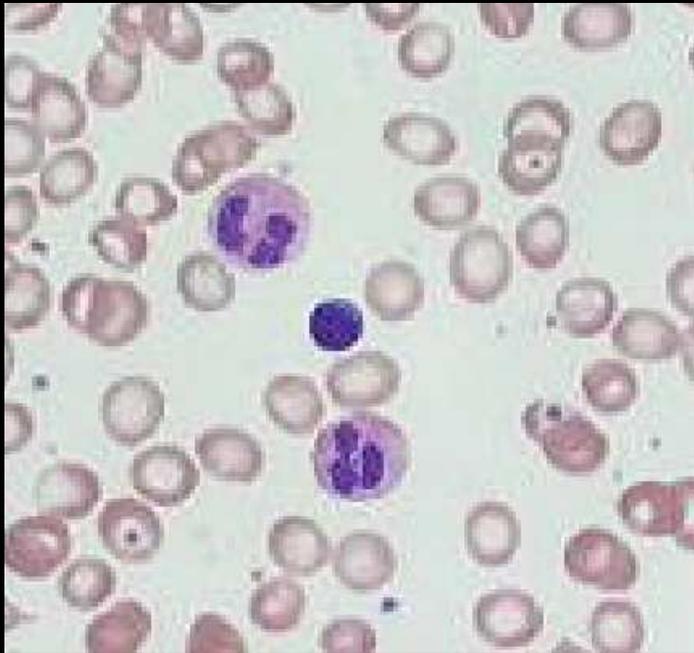


MACROCITOSI ERITROCITARIA



ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

LABORATORIO



MACROCITOSI

**IPERSEGMENTAZIONE DEI
NEUTROFILI**

ANEMIE MACROCITICHE / MEGALOBLASTICHE

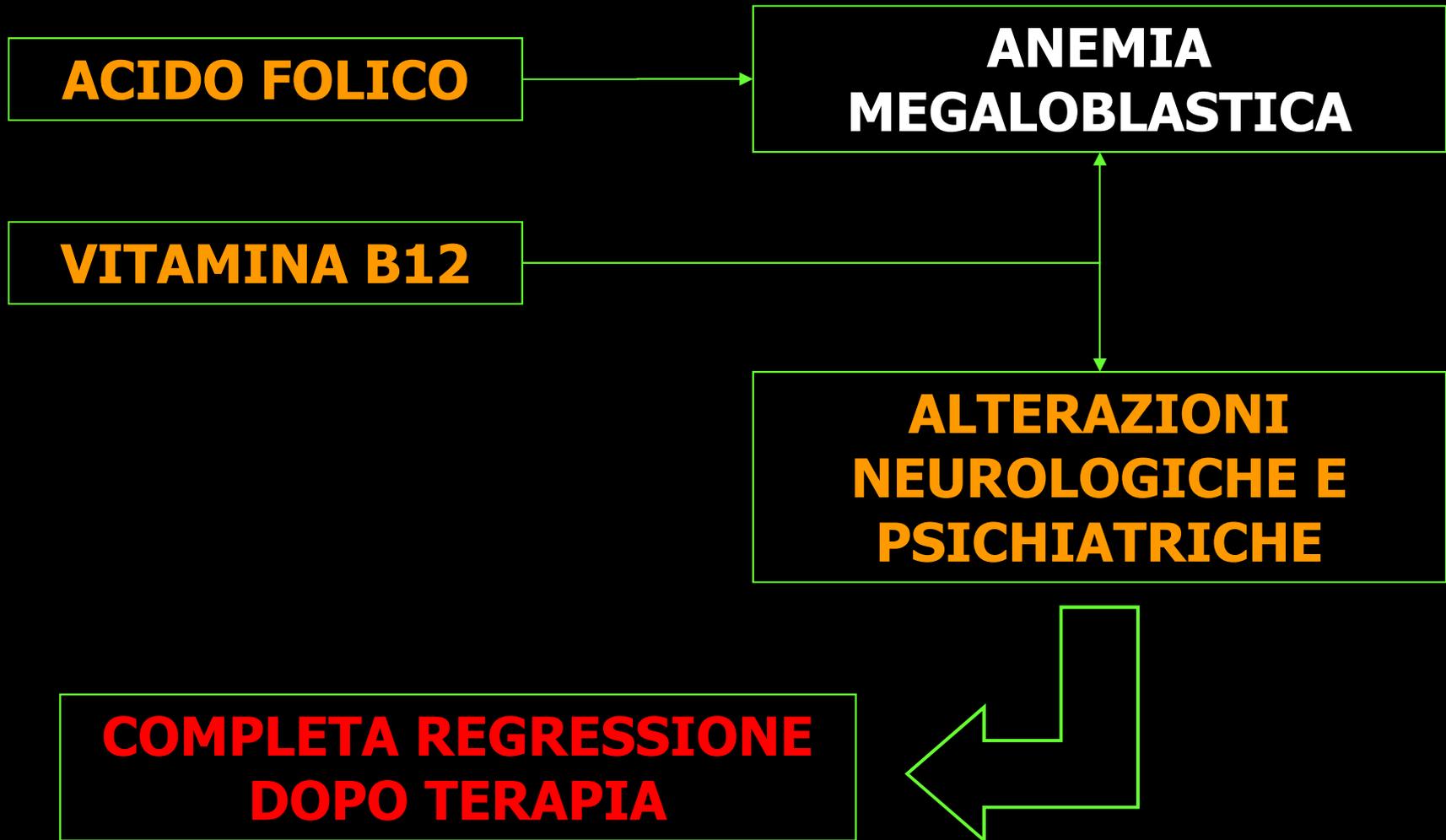
Caratteristiche

**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

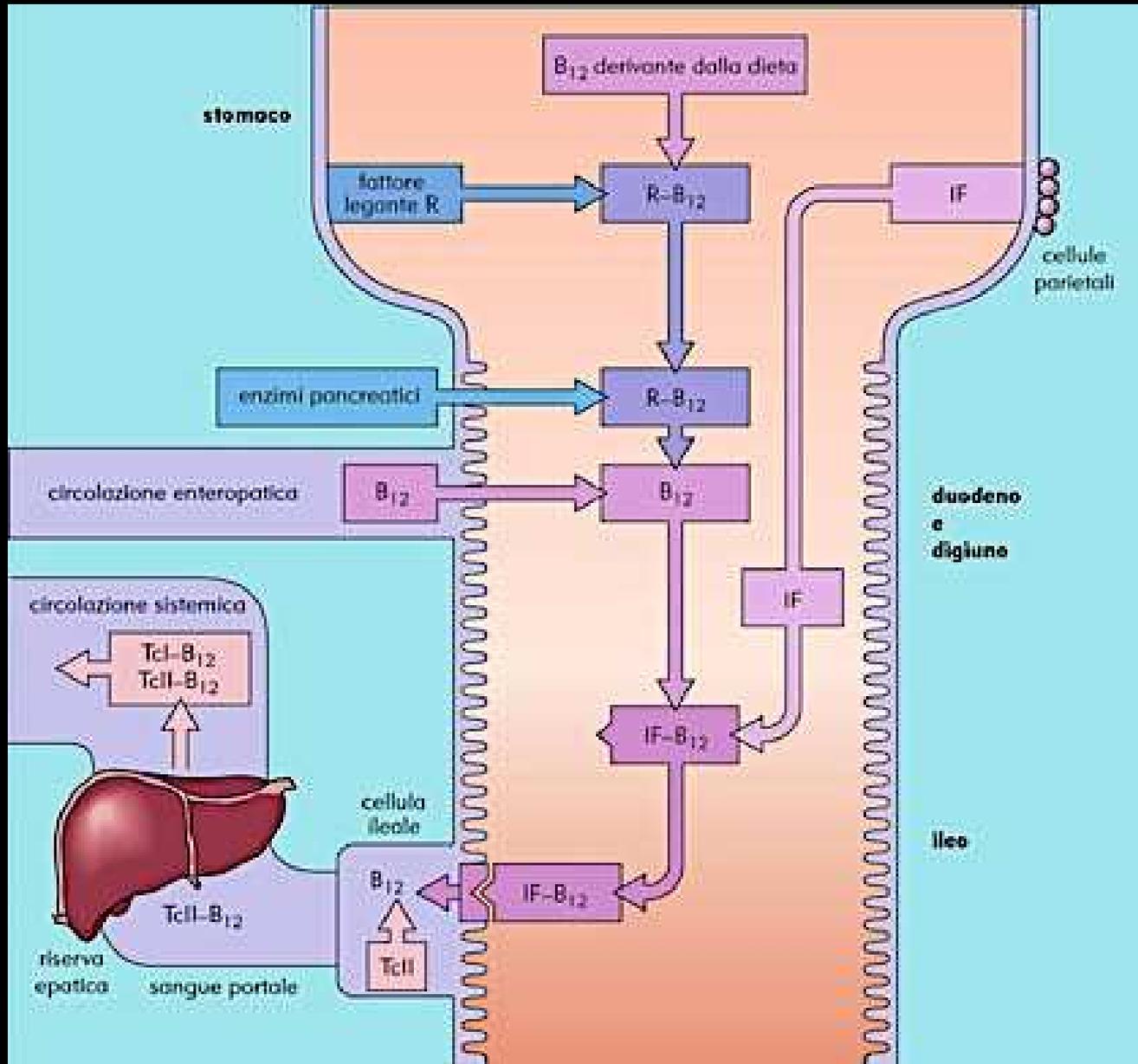
➤ FARMACI

- ✓ 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)

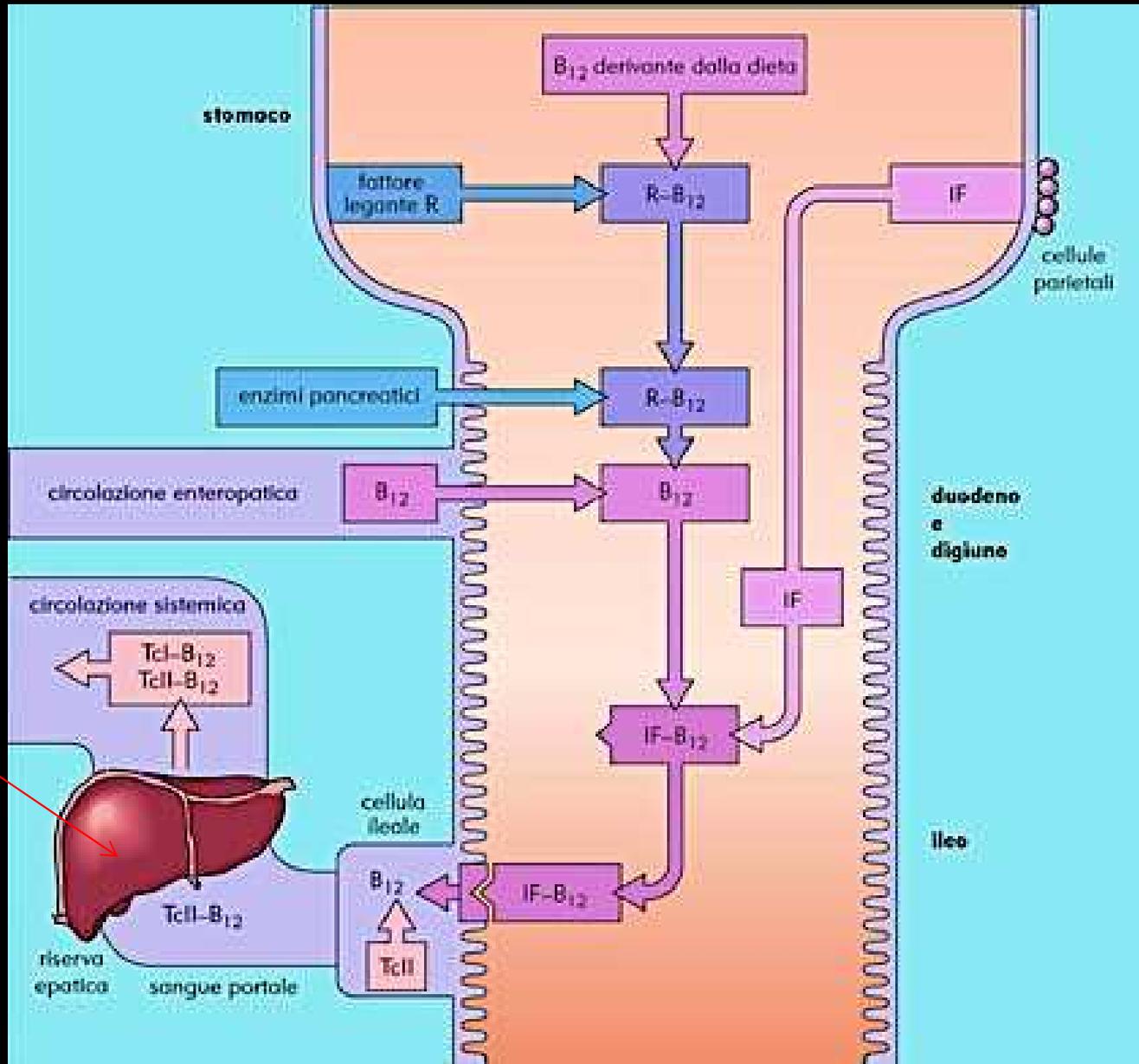
- **IL CORPO UMANO NON SINTETIZZA CN-Cbl; SOLTANTO I MICROORGANISMI (CIANOBATTERI) DEL *GUT MICROBIOTA* POSSONO SINTETIZZARLA**
- **IL FABBISOGNO GIORNALIERO DI CN-Cbl PER UN UOMO E' DI CIRCA 2-5 μg**
- **LA DIETA GIORNALIERA CONTIENE CIRCA 5-30 μg DI CN-Cbl**

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)

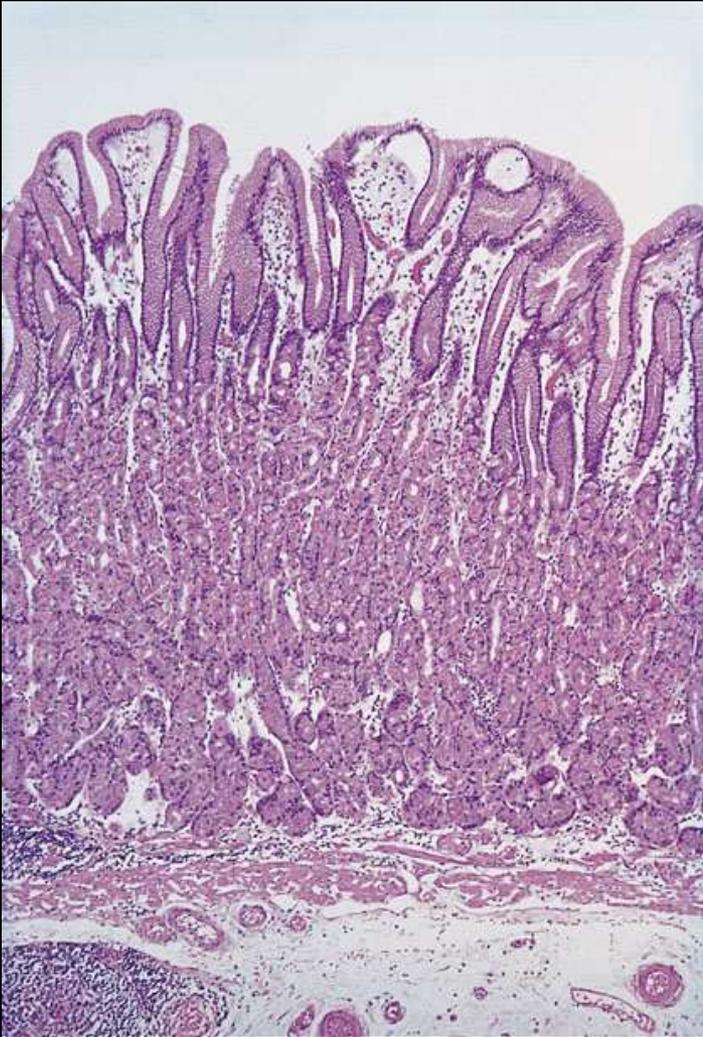
Cause Carenziali

➤ DIETA INSUFFICIENTE

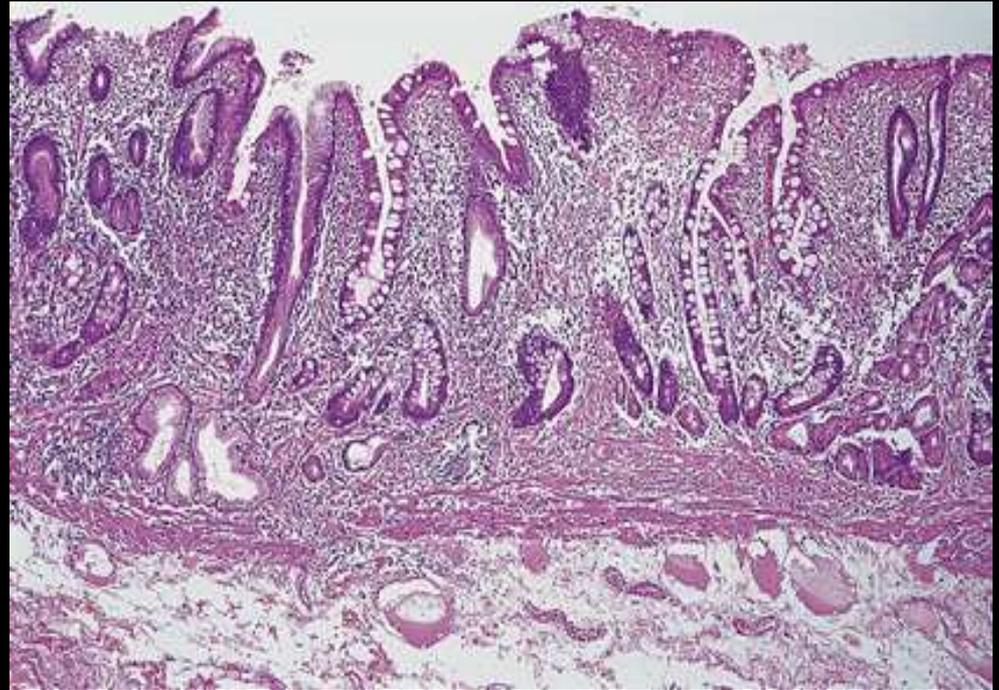
➤ FATTORI GASTRICI

- 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)

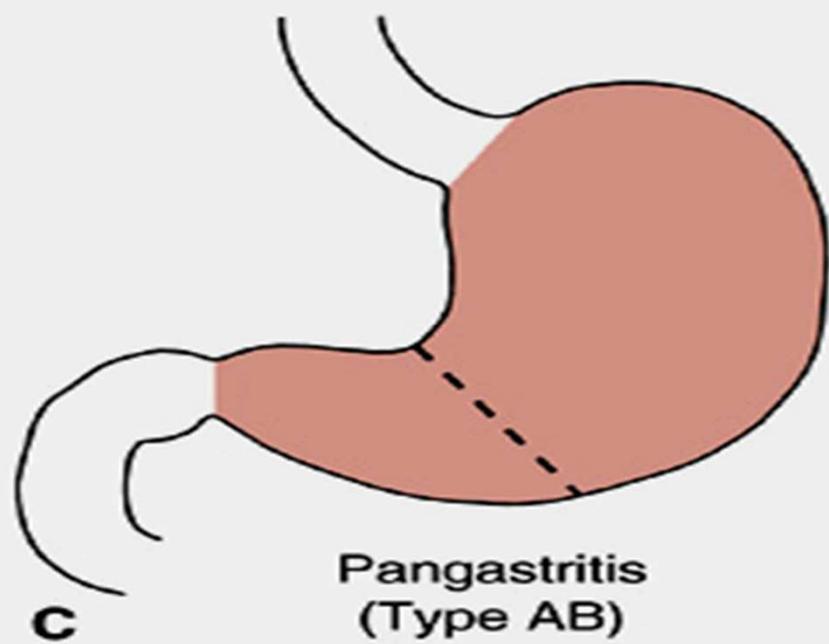
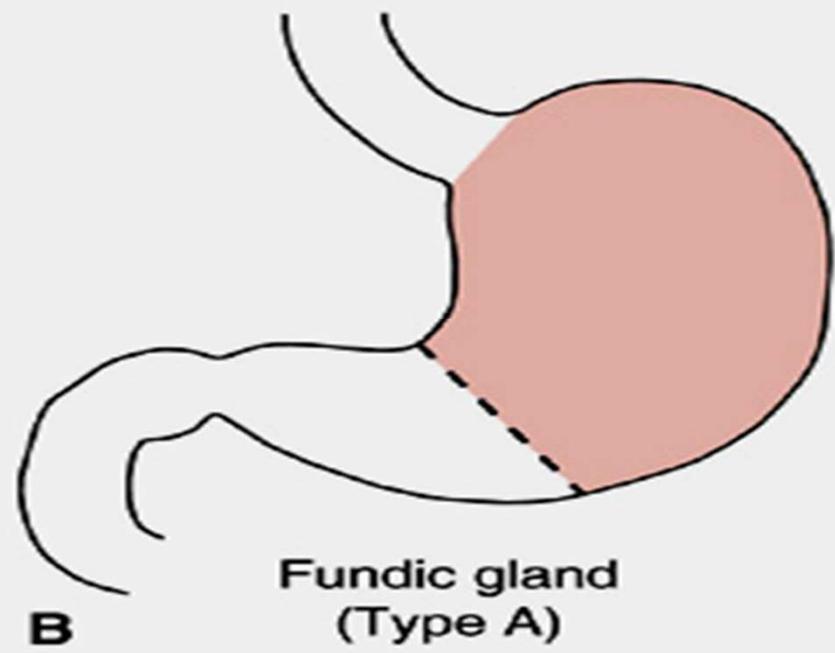
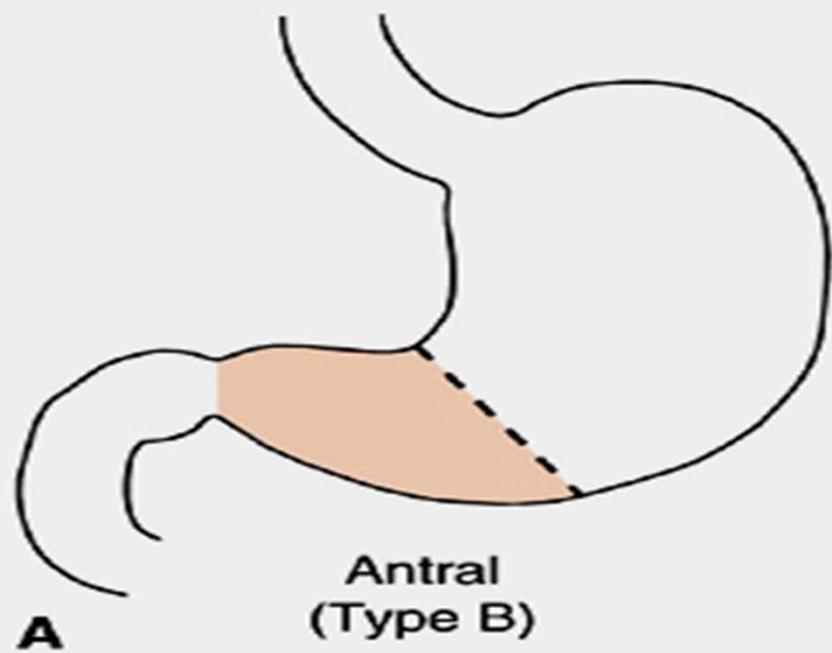
ANEMIE MEGALOBLASTICHE DA DEFICIT DI VIT B12



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

5. National consensus

(1982)

- Superficial
- Atrophic
- (Hypertrophic)

Location: antrum, corpus or pan-;

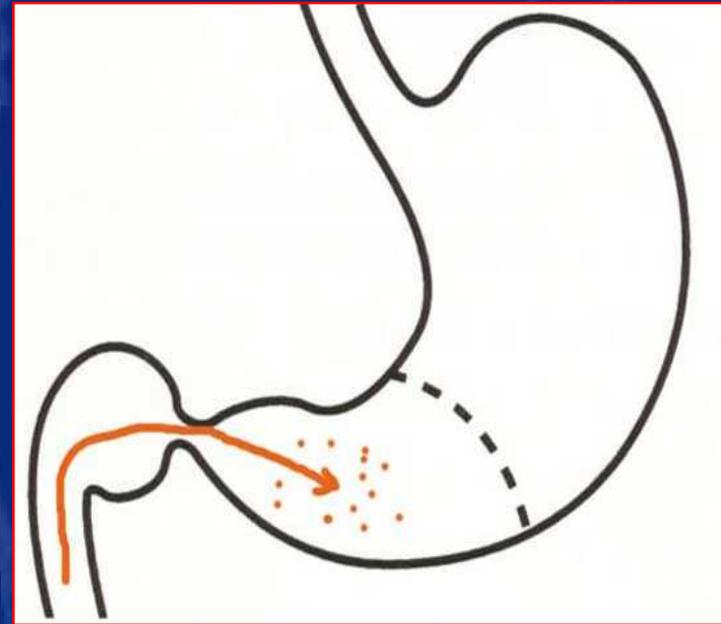
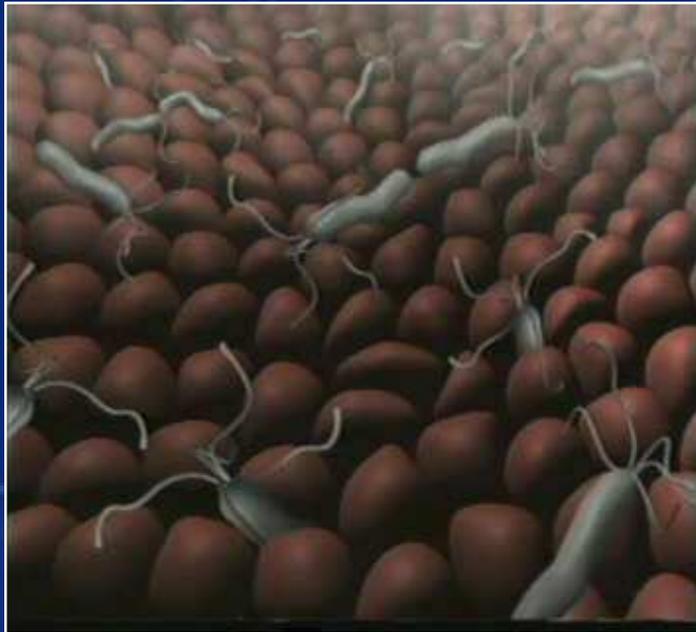
Severity: mild, moderate, severe;

Activity: active, quiescent;

Metaplasia: intestinal, pseudopyloric

(2000) (2006)

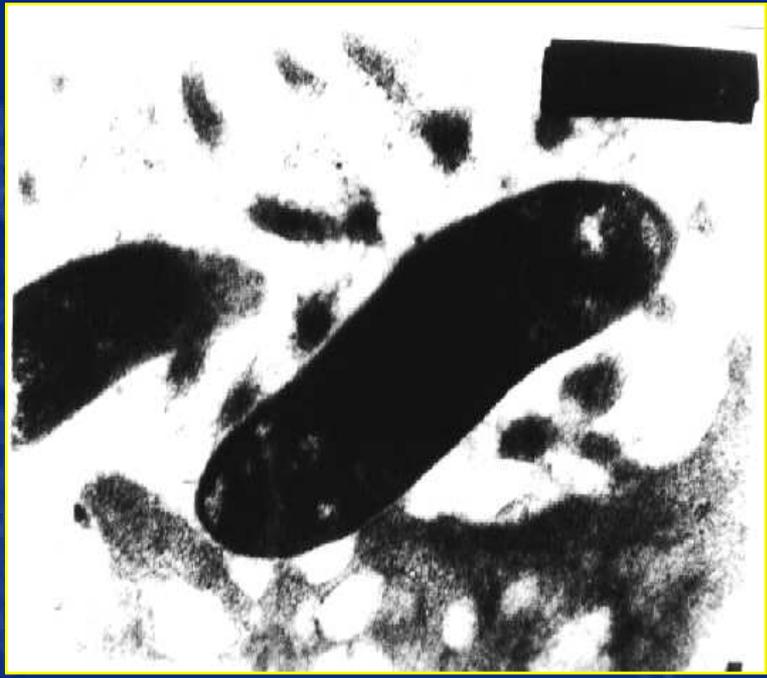
Etiology and Pathogenesis

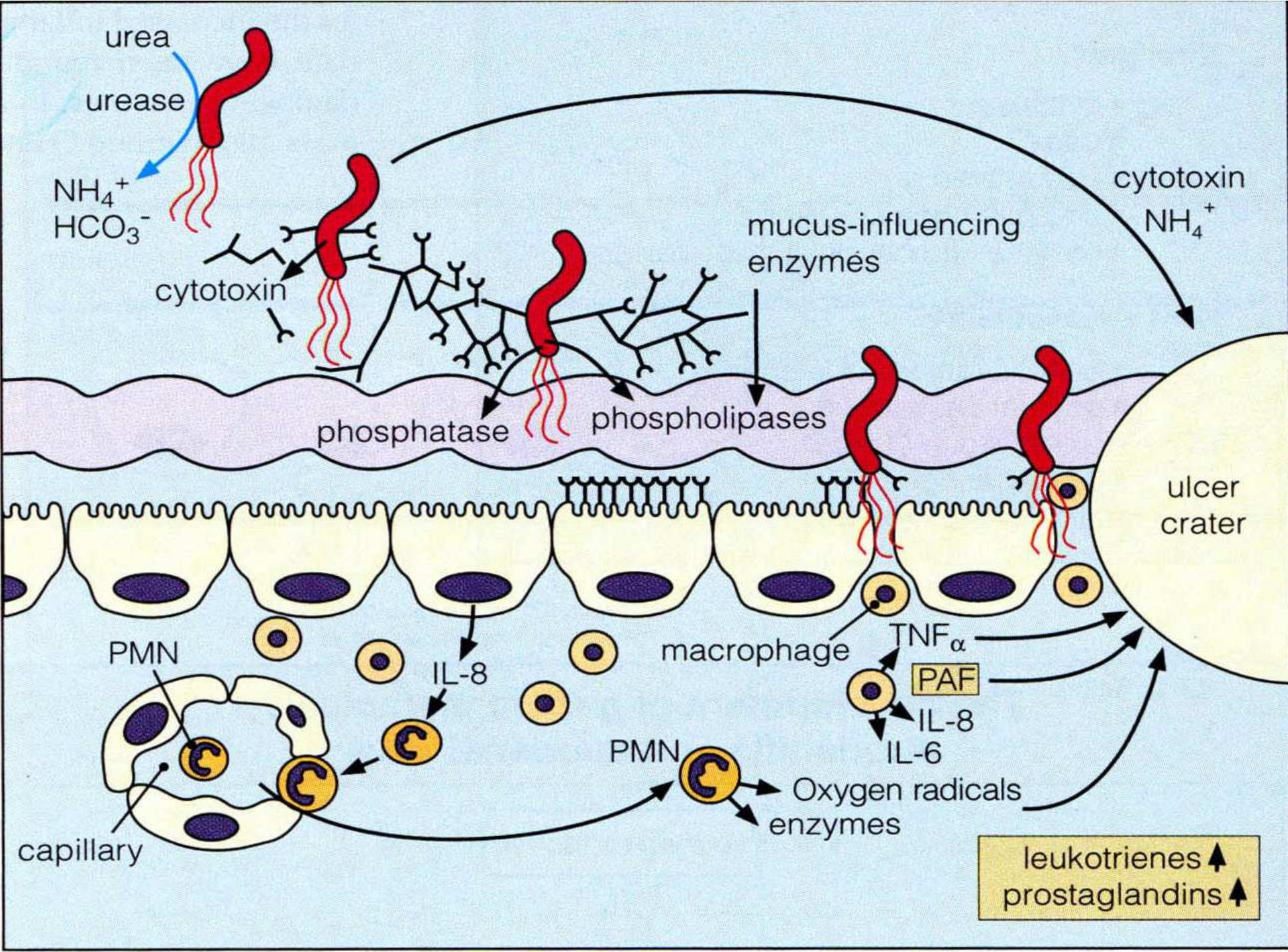


1. Helicobacter pylori Infection:

(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 μg**
- **IL FABBISOGNO GIORNALIERO E' DI CIRCA 100-200 μg**
- **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 $\mu\text{g}/\text{die}$ 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

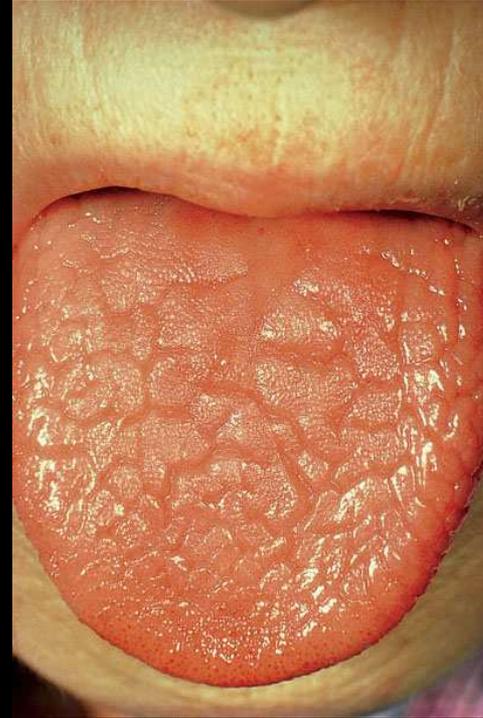
QUADRI CLINICI

- **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'

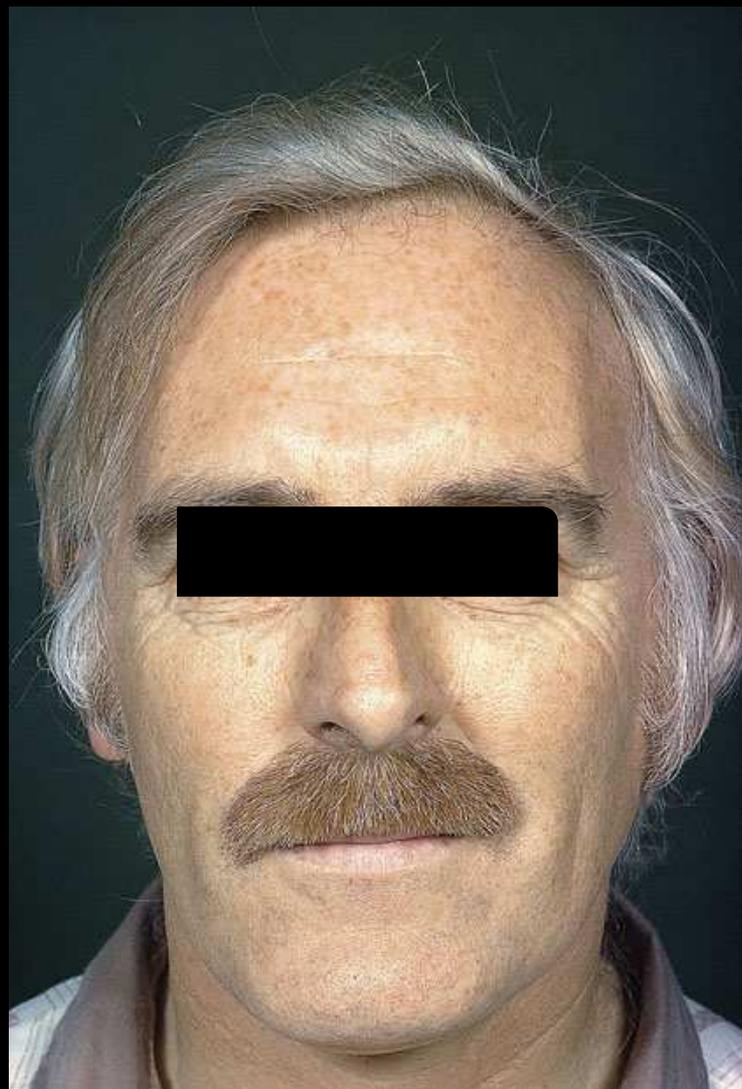


glossite



**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

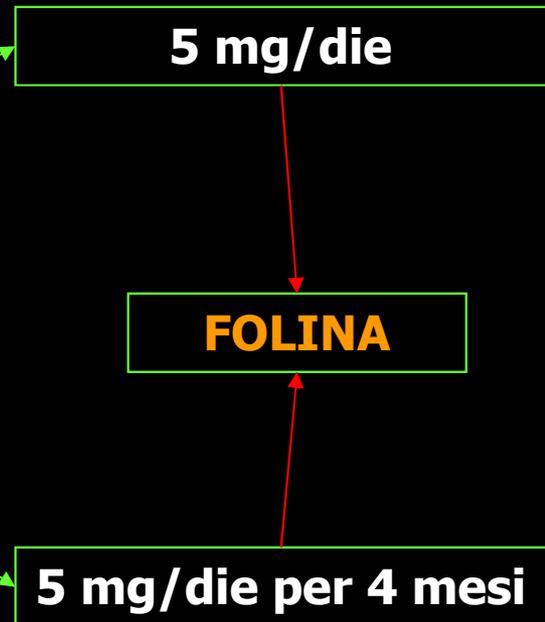
➤ GRAVIDANZA → 200-500 µg/die

➤ STATI EMOLITICI CRONICI

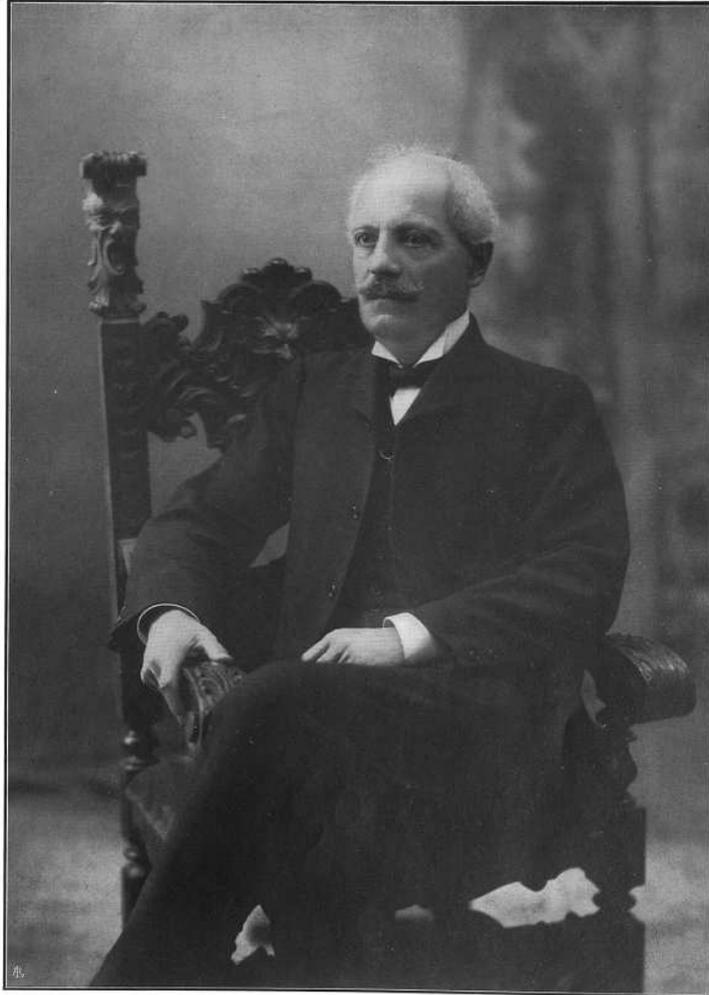
➤ PAZIENTI IN DIALISI

➤ MALNUTRIZIONE

➤ FARMACI ANTIEPILETTICI



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