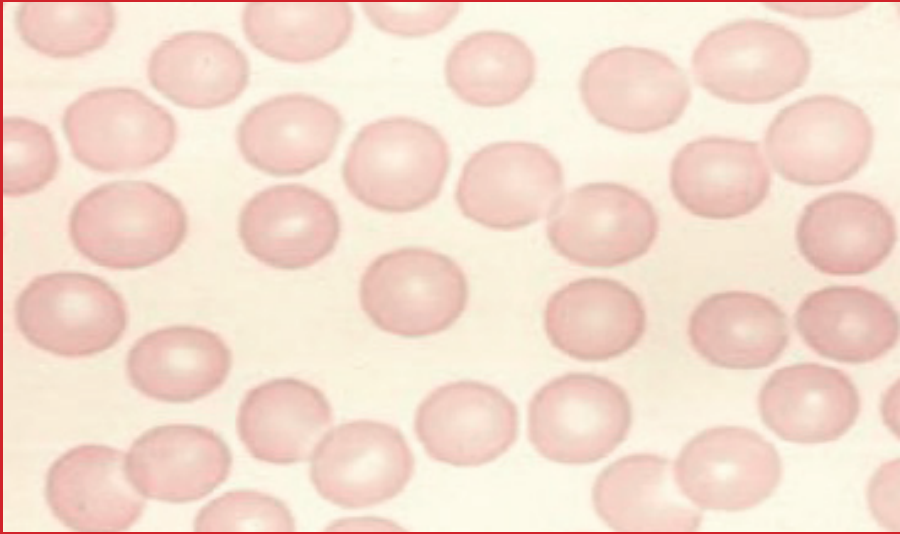


GIOVANNI D'ARENA

Le Anemie



“BASIC FACTS”

Edizione a cura della Cooperativa Medica Parmenide

Società Cooperativa di Medicina Generale e Pediatri di libera scelta con sede a Vallo della Lucania (SA). Str. Garibaldi, A 25.

Finito di stampare dal **Laboratorio Grafico Strana Officina** - Sapri nel mese di febbraio 2022

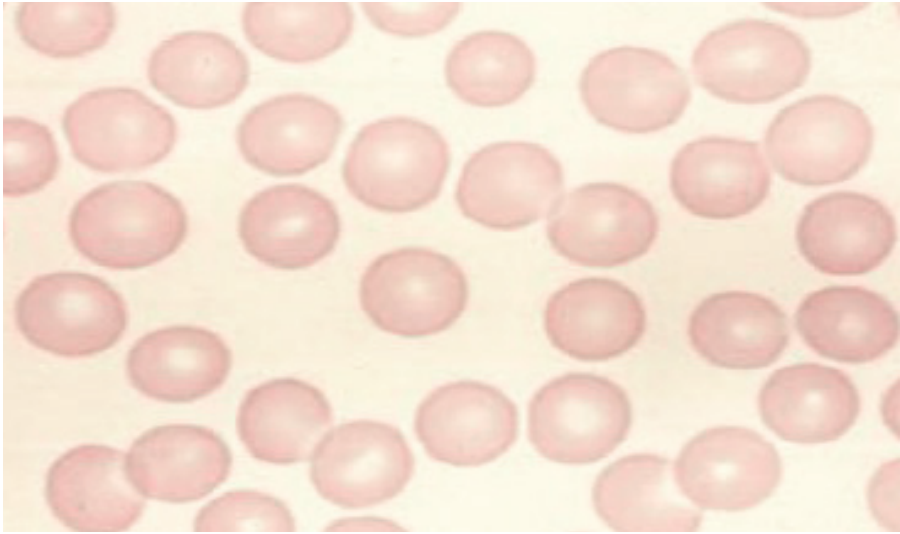
È possibile scaricare gratuitamente questo opuscolo dal sito della Cooperativa Medica Parmenide:

<https://cooperativaparmenide.it>

In copertina: globuli rossi normali visti all'esame morfologico dello striscio periferico (colorazione May Grünwald-Giemsa).

GIOVANNI D'ARENA

Le Anemie



“BASIC FACTS”

Ad Attilio, mio figlio.

La curiosità e la sete di conoscenza

siano il faro della sua vita

PRESENTAZIONE

Giovanni D'Arena è stato dapprima mio ottimo allievo, poi prezioso collaboratore, in particolare durante i molti anni spesi insieme presso la "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo e il Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata di Rionero in Vulture, entrambi Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

Si è così consolidata nel tempo una collaborazione in ambito clinico e di ricerca a cui Giovanni ha fornito un contributo sostanziale, dapprima nel campo della citofluorimetria applicata alla diagnosi delle emopatie neoplastiche e nello studio delle cellule staminali, poi in ambiti più ampi, in particolare dedicandosi alla definizione di nuovi fattori prognostici e predittivi nella leucemia linfatica cronica e in altre neoplasie linfoproliferative. Sta a testimoniare l'impressionante mole delle sue pubblicazioni su riviste internazionali.

Ho avuto sempre modo di apprezzare il solido background culturale, la capacità di instaurare e mantenere importanti collaborazioni scientifiche nazionali e internazionali e la sua continua e instancabile attività di ricercatore "traslazionale", doti che, coniugate ad una esperienza clinica maturata nel tempo in numerose e diverse realtà assistenziali, hanno consentito a Giovanni di realizzare un raro connubio di conoscenza delle tecniche sperimentali e di diagnostica ematologica avanzata applicata alla clinica: "from bench to bedside", appunto, come solo i bravi Ematologi sanno fare.

E' quindi per me un gradissimo piacere presentare questo compendio sintetico ma estremamente completo e rigoroso, dedicato alle anemie, ancora oggi certamente tra le patologie più "coinvolgenti" gli Ematologi e, in generale, chi pratica la Medicina.

Sono sicuro che il lavoro di Giovanni, da sempre soprattutto un grande Amico, sarà utile a molti Colleghi nella loro pratica quotidiana e spero anche che il suo vissuto possa “risvegliare” in qualcuno di loro, mi riferisco in particolare a quelli più giovani, l'interesse per la ricerca, di cui oggi, ancor più che in passato, c'è tanto bisogno.

Prof. Pellegrino Musto

Professore Ordinario di Ematologia, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Direttore Unità Operativa Complessa di Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliera-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

PREFAZIONE

L'evoluzione tecnologica degli ultimi anni ha determinato il facile accesso a piattaforme pseudoscientifiche che forniscono una serie illimitata di informazioni spesso fuorvianti di cui è vittima una non marginale quota della popolazione assistita dai Medici di Famiglia. Ed ecco che con cadenza quotidiana essi sono costretti a confrontarsi col Dottor Google ... Ne derivano equivoci, controversie ed una conflittualità che non giova certo ad un sereno e proficuo rapporto medico-paziente. La conseguenza è il ricorso piuttosto frequente e spesso incongruo alla consulenza specialistica anche per patologie facilmente diagnosticabili e trattabili. Oggi come oggi i Medici del territorio hanno acquisito conoscenze tecnico-scientifiche di primo livello, l'educazione continua (ECM), il rapporto ed il confronto quotidiano con i colleghi associati e con gli specialisti di riferimento, la facilità dell'aggiornamento professionale ne hanno fatto una categoria che nulla ha a che vedere con il vecchio stereotipo legato alla figura del famigerato "medico della mutua". Proprio allo scopo di intensificare quella integrazione Ospedale-Territorio sempre auspicata ma mai del tutto realizzata, e per migliorare l'interfaccia specialista-medico di famiglia (continuo ad utilizzare questa terminologia particolarmente cara a quelli della mia età piuttosto che le definizioni succedutesi nel tempo di "medico di base", "medico di medicina generale" ed il più recente "medico di assistenza primaria"), il dott. Giovanni D'Arena ha prodotto quello che lui continua a definire un "opuscolo" ma che, invece, è il compendio di un capitolo di ematologia clinica fondamentale come le anemie.

Quando ci ha proposto la pubblicazione del testo ci siamo immediatamente resi disponibili, felici di assumere per la prima volta il ruolo di editor. Il dottor D'Arena, Presidente della Società Italiana di Citometria, ha ricoperto ruoli di responsabilità presso Unità Operative ematologiche di prestigio, ha avuto ed ha rapporti di collaborazione con

internazionale, è stato ed è punto di riferimento dei medici del Cilento ed oltre ed oggi mette a disposizione di tutti loro un manuale che rappresenta una mirabile sintesi di rigore scientifico ed immediatezza di consultazione.

Questa prefazione, pertanto, non vuole essere altro se non il modesto segnale di una gratitudine infinita a nome di tutti i medici soci della Cooperativa "Parmenide" che avranno copia di questo manuale e che potranno anche scaricarlo dal nostro sito web, restando a disposizione del dott. D'Arena per qualsiasi iniziativa egli voglia intraprendere a favore dei medici e dei cittadini del nostro Cilento.

Dott. Luigi Di Gregorio

Presidente della Cooperativa dei MMG "Parmenide"

INTRODUZIONE

Questo opuscolo nasce dall'esigenza di fornire ai medici di medicina generale degli elementi di base per l'inquadramento delle anemie.

Lungi dal voler essere un testo esaustivo (per questo si rimanda ai numerosi trattati di Ematologia disponibili), esso intende essere un manuale di rapida e facile consultazione per orientarsi, disponendo degli elementi di conoscenza di base (*basic facts*, appunto), nella galassia sempre più vasta delle anemie.

Si è pensato, per tale motivo, di dividerlo in 4 parti.

La prima fornisce delle informazioni generali e degli algoritmi diagnostici per orientare l'inquadramento diagnostico.

La seconda fornisce degli approfondimenti su alcuni aspetti eziopatogenetici e delle indicazioni normative vigenti per la somministrazione in sicurezza del ferro per via endovenosa.

La terza presenta una carrellata dei principali esami di laboratorio utili per la diagnostica.

La quarta, ed ultima parte, propone alcuni casi clinici tipici.

Volutamente si è deciso di non trattare forme particolari, quali le talassemie o le anemie del paziente con mielodisplasia, appannaggio dello specialista ematologo e che richiederebbero delle trattazioni particolari.

Siamo convinti di aver fatto un lavoro utile alla nostra comunità medica che si raccoglie intorno alla Cooperativa dei Medici di Medicina Generale "Parmenide" che si ringrazia per lo stimolo costante e per il fondamentale supporto.

Infine, un ringraziamento particolare al Prof. Pellegrino Musto, Maestro ed Amico. A lui devo tanta parte della mia formazione negli anni di "militanza"

ematologica trascorsi insieme. Di ciò lo ringrazio rinnovandogli i miei sentimenti di gratitudine e di amicizia. E' un onore per me che questo lavoro si apra con una sua Presentazione.

Dott. Giovanni D'Arena

U.O. di Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali
Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata,
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico,
Rionero in Vulture

LE ANEMIE

L'ANEMIA

Anemia, dal greco, letteralmente “senza sangue”, è la riduzione del tasso di emoglobina per unità di volume di sangue (g/dl) al di sotto dei valori fisiologici.

DEFINIZIONE DI ANEMIA

(secondo la WHO)

Hb < 13 g/dl UOMO

Hb < 12 g/dl DONNA

I valori normali di emoglobina, per la definizione dell'anemia, vanno sempre inquadrati in funzione dell'età del paziente (Tabella pagina 88).

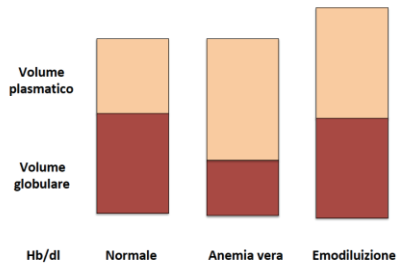
Ciò che è importante per l'organismo non è tanto il numero di globuli rossi quanto la quantità di ossigeno che essi trasportano e, quindi, il tasso di emoglobina per unità di volume.

E' bene sottolineare che l'anemia non è una malattia ma, piuttosto, il segno, con correlati sintomi, di un processo patologico sottostante, che bisogna ricercare per la sua corretta definizione eziologica e per l'appropriatezza terapeutica.

Fatta eccezione per le situazioni di gravità per le quali è necessario intervenire tempestivamente con un supporto trasfusionale, è sempre opportuno definirne l'eziologia prima di qualsiasi intervento terapeutico.

Occorre, inoltre, sempre tenere in considerazione tre condizioni in cui la diminuzione del tasso di emoglobina può essere causata da un fenomeno di *emodiluzione*, cioè aumento del volume plasmatico, piuttosto che da una anemia vera e propria (*falsa anemia*):

1. GRAVIDANZA: dal secondo trimestre si verifica un aumento sia del volume globulare che di quello plasmatico, quest'ultimo in misura maggiore rispetto al primo;
2. SPLENOMEGALIE VOLUMINOSE: il volume plasmatico aumenta anche considerevolmente per effetto dell'aumento della secrezione di aldosterone;
3. MALATTIA DI WALDENSTROM: le IgM clonali di tale patologia possono indurre un aumento del volume plasmatico.



GRAVITA' DELL'ANEMIA

L'anemia viene classificata, in relazione al tasso di emoglobina, come:

LIEVE:	Hb > 10 g/dl
MODERATA:	Hb 8-10 g/dl
GRAVE:	Hb < 8 g/dl

L'entità dei sintomi è in genere proporzionale all'entità dell'anemia sebbene vi siano delle eccezioni individuali.

Indipendentemente dall'eziologia dell'anemia, i sintomi comuni sono i seguenti:

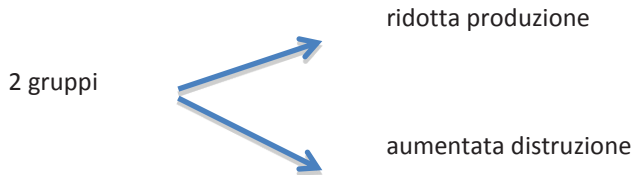
Pallore mucoso-cutaneo (più evidente a livello delle congiuntive e delle mucose)
Astenia
Disturbi della concentrazione
Cefalea
Dispnea da sforzo
Palpitazioni
Tachicardia
Soffio funzionale di eiezione sistolica

L'anemia cronica può anche essere asintomatica, mentre nelle anemie acute (da emolisi o perdita acuta) la sintomatologia è più evidente con pallore, tachicardia, ipotensione, sudorazione. In caso di emolisi è frequente l'associazione con subittero o ittero, urine scure. Nelle forme croniche di lunga durata è possibile osservare anche glossite, fragilità ungueale, bruciori linguali, disfagia, disturbi sensoriali.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

La classificazione delle anemie può essere cinetica, morfologica e fisiopatologica.

1. CLASSIFICAZIONE CINETICA



La conta del numero dei reticolociti è un parametro rilevante per la rapida classificazione di queste due forme: aumento dei reticolociti nelle forme da aumentata distruzione; riduzione dei reticolociti in quelle da ridotta produzione.

2. CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICA

Sono riconosciuti 3 sottogruppi basati sul valore del volume corpuscolare medio (MCV) e della concentrazione corpuscolare media dell'emoglobina (MCHC).

- a) Microcitica (MCV basso)
- b) Normocitica (MCV normale)
- c) Macrocitica (MCV aumentato)

3. CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA

Sulla base dei processi patologici che ne sono causa, come illustrato nella Tabella sottostante.

Tabella

Classificazione patogenetica delle anemie

I GRUPPO	Ridotta eritroblastogenesi (aplasia) Eritroblastopenia congenita Eritroblastopenia acquisita Anemia da insufficienza renale
II GRUPPO	Ridotta eritrogenesi (eritropoiesi inefficace) Carenza di vitamina B ₁₂ o folati (anemie megaloblastiche) Anemie diseritropoietiche congenite Anemia saturnina
III GRUPPO	Ridotta sintesi di emoglobina Talassemie Carenza di ferro Anemia associata a flogosi Carenza di vitamina B ₆ Carenza proteica grave
IV GRUPPO	Ridotta sopravvivenza degli eritrociti (emolisi) Alterazioni strutturali o metaboliche dell'eritrocita Emolisi immune Emolisi meccanica

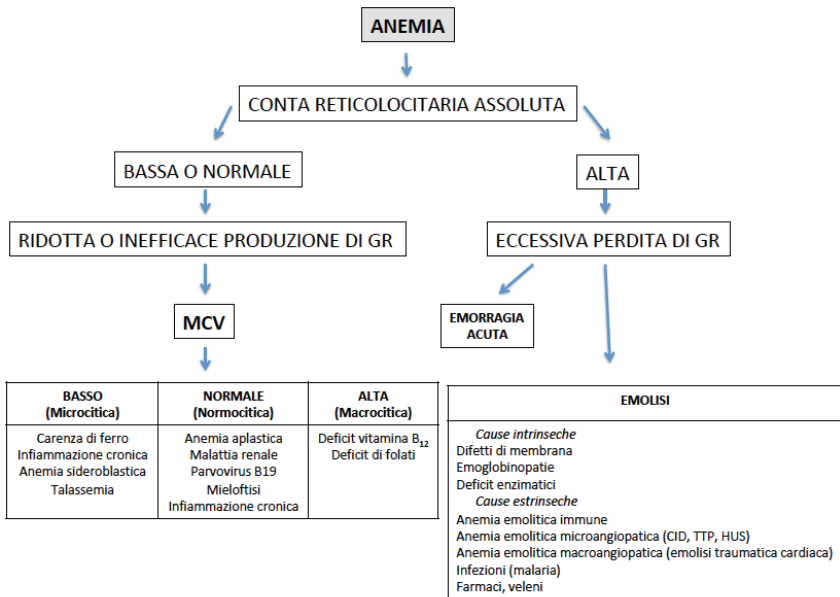
Modificata da Tura S. Lezioni di Ematologia

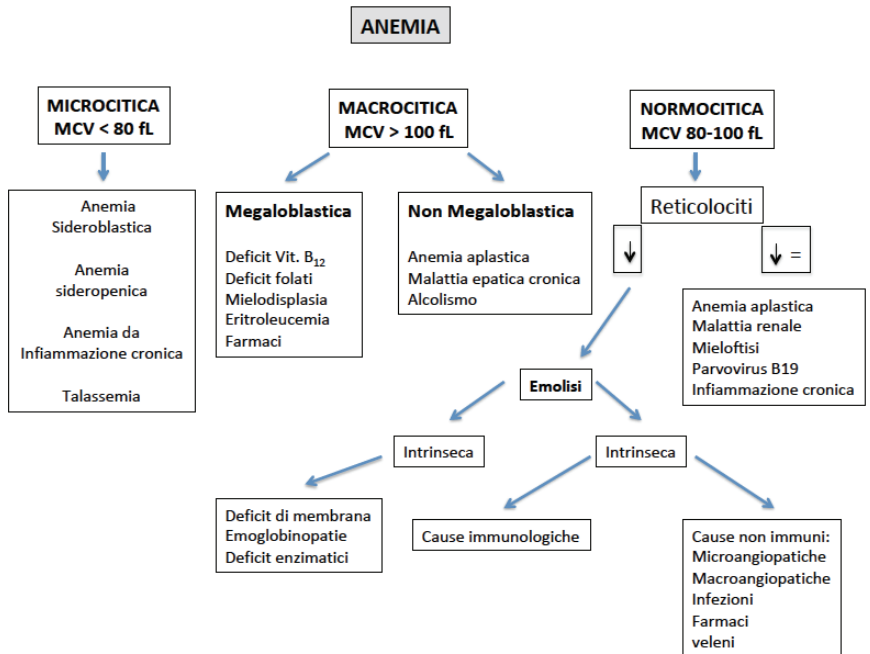
Importante è l'inquadramento delle anemie nell'ambito delle malattie sistemiche di cui di seguito si dà una sintesi panoramica.

Per una rapida discriminazione eziologica delle anemie si propongono due algoritmi ottenuti dalla combinazione della classificazione morfologica e di quella cinetica.

E' evidente come i dati ottenuti da un semplice esame emocromocitometrico ed una conta dei reticolociti costituiscano la base per un rapido inquadramento diagnostico dell'anemia.

Di seguito si forniscono due algoritmi diagnostici basati proprio su questi due parametri.





PRINCIPALI QUADRI CLINICI DI ANEMIA

ANEMIA SIDEROPENICA

L'anemia sideropenica è una condizione dovuta ad una carenza di ferro che determina una inadeguata sintesi dell'eme, necessario per la formazione dell'emoglobina.

L'esame emocromocitometrico, nelle forme tipiche, è caratterizzato da una anemia ipocromica-microcitica.

Le cause possono essere varie e sono riassunte nella tabella sottostante

<p><i>Inadeguato apporto di ferro</i> <i>Inadeguato contenuto di ferro nella dieta</i> <i>Inadeguato assorbimento di ferro</i> Concomitante assunzione di inibitori dell'assorbimento del ferro (calcio o the) Inadeguata acidificazione gastrica (atrofia gastrica, antiacidi o inibitori della pompa protonica, Helicobacter Pylori, by-pass gastrico) Disfunzione della mucosa intestinale (celiachia, malattie infiammatorie croniche) Obesità Inappropriata aumentata concentrazione di epcidina: malattie infiammatorie croniche intestinali, iron-refractory iron deficiency (anemia causata dalle mutazione di TMPRSS6).</p>	<p><i>Colon</i> Neoplasia Polipi Sanguinamento dai diverticoli Angiodisplasia Malattie infiammatorie croniche <i>Anale</i> Emorroidi <i>Intero tratto gastrointestinale</i> Telangettasia ereditaria emorragica <i>Perdite ginecologiche</i> Mestruali Uso di dispositivi intrauterini Neoplasie <i>Vie urinarie</i> Neoplasia renale o vescicale Schistosomiasi <i>Emolisi intravascolare (EPN)</i> <i>Vie respiratorie</i> <i>Neoplasie polmonari e infezioni (con emoftoe)</i> <i>Donazioni periodiche</i> Emodialisi</p>
--	---

<p>Aumentate richieste di ferro Crescita Gravidanza</p>	<p>Esercizio Multifattoriale: ridotta introduzione di ferro, ridotto assorbimento per l'infiammazione, aumentata perdita gastrointestinale, emolisi con emoglobinuria</p>
<p>Perdite ematiche <i>Esofagee</i> Varici, carcinoma, ulcerazioni, reflusso <i>Gastriche</i> Cancro e polipi Ulcera gastrica Aspirina e anti-infiammatori non steroidei Angiodisplasia, telangectasia, ectasia vascolare dell'antro gastrico <i>Piccolo intestino</i> Malattie infiammatorie intestinali croniche Ulcere duodenali Angiodisplasia, telangectasia, diverticolo di Meckel Neoplasie e polipi Allergia alle proteine del latte</p>	

Una forma particolare di anemia sideropenica, che spiega in parte le forme refrattarie alla terapia con ferro somministrato per via orale, è l'anemia refrattaria al ferro con mutazioni del gene *TMPRSS6*, definita ***iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA)***. Ricordiamo che l'anemia da carenza marziale viene definita refrattaria quando c'è una assenza di risposta ematologica (un incremento < 1g/dl di emoglobina) dopo 4 settimane di terapia con ferro per via orale. L'IRIDA è una rara malattia acquisita autosomica recessiva caratterizzata dall'incapacità di assorbire il ferro con la dieta a causa di aumentate concentrazioni di epcidina che

bloccano il rilascio del ferro da parte dei macrofagi e degli enterociti duodenali.

Oltre all'emocromo, ovviamente, gli esami fondamentali per l'inquadramento di una anemia sideropenica sono:

Sideremia
Ferritina
Transferrina satura e insatura

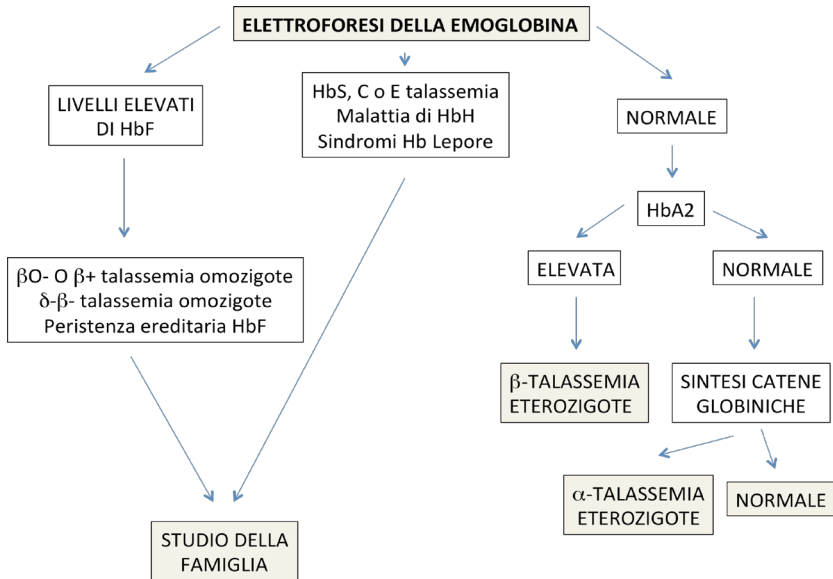
E' di fondamentale importanza tenere presente che per la valutazione corretta del bilancio marziale è necessario che siano eseguiti tutti e 3 questi esami dal momento che la ferritina è anche una molecola della fase acuta e la sideremia può risentire anch'essa della presenza di uno stato infiammatorio. La valutazione d'insieme di questi 3 parametri e, in particolare, della percentuale di saturazione della transferrina, può aiutare nella identificazione di una reale carenza marziale.

Una diagnosi differenziale dell'anemia sideropenica va posta con il trait talassemico. A tal fine, in Tabella sono riportati i parametri laboratoristici di 3 soggetti, a scopo comparativo:

Parametri	Normale	Anemia sideropenica	Trait talassemico
Globuli Rossi (x10 ⁶)	5.000	3.840	5.970
Emoglobina (g/dl)	15	7,6	11,8
Ematocrito (%)	45	26,3	38,7
MCV (fl)	90	68,5	64,8
Elettroforesi Hb	HbA ₂ ≤ 3%	HbA ₂ ≤3%	HbA ₂ >3%

E' evidente come sia nell'anemia sideropenica che nel trait talassemico vi è un'anemia microcitica ma che in quest'ultimo il numero dei globuli rossi sia superiore alla norma, a differenza dell'anemia da carenza di ferro. L'elettroforesi dell'emoglobina, con la dimostrazione di una HbA2 >3% ci consentirà di definire la diagnosi. E' chiaro che il bilancio marziale sarà sicuramente deficitario nel caso dell'anemia sideropenica, potrebbe anche esserlo nel trait talassemico nel caso in cui vi sia una carenza concomitante.

Per l'inquadramento diagnostico delle varie forme di talassemia si riporta, semplificato, l'algoritmo proposto da Weatherall DJ et al.



Per quanto concerne la terapia dell'anemia sideropenica i tradizionali preparati di sale ferroso sono riportati in Tabella.

Farmaco	Contenuto in ferro elementare	Dose raccomandata
Ferro solfato	20-30% del totale (in mg) del sale minerale	100-200 mg/die
Ferro glicin-solfato	100 mg in 567 mg di compresse	Idem
Ferro gluconato	Generalmente meno del ferro solfato (10-14% del totale (in mg) del sale minerale)	Idem
Ferro fumarato	Generalmente 33% del totale (in mg) del sale minerale	Idem

Modificata da Girelli D, Int J Hematol 2018

I vantaggi della terapia con ferro per via orale risiedono nella possibilità di essere effettuata a domicilio, di essere generalmente poco costosa, e di essere efficace nel correggere anemie anche tra gli 8 e gli 11 g/dl in assenza di comorbidità.

I tempi di trattamento sono lunghi (almeno 3 mesi per ripristinare i depositi del ferro) e non sempre vi è una buona *compliance* da parte del paziente: sono possibili effetti indesiderati soprattutto gastrointestinali ed una interferenza con altri farmaci, soprattutto i gastroprotettori.

Non sempre il ferro per via orale viene assorbito adeguatamente e se il recupero di emoglobina è inferiore a 1 g/dl in 3-4 settimane, va considerata un'anemia refrattaria alla terapia per via orale.

Per quanto riguarda le indicazioni alla terapia con ferro per via endovenosa, esse sono riassunte nella *Raccomandazioni AIFA del 25.10.2013 sul "Rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro somministrati per via endovenosa"*, ed è sostanzialmente limitata ai seguenti casi:

- 1) Anemia sideropenica severa con emoglobina < 8 g/dl (se la emotrasfusione può essere procrastinata):
- 2) Anemia sideropenica con emoglobina tra 8 e 10 g/dl in caso che:
 - a) i preparati a base di ferro per via orale non sono efficaci;
 - b) i preparati a base di ferro per via orale non possono essere usati;
 - c) si ravvisi la necessità clinica di una rapida disponibilità di ferro.

L'AIFA, inoltre, sottolinea anche che la carenza di ferro deve essere documentata con test di laboratorio.

Controindicazioni all'infusione endovenosa di ferro sono:

- Storia di anafilassi o reazioni al ferro endovena
- 1° trimestre di gravidanza
- Infezioni acute o croniche in fase attiva
- Epatopatia cronica

Una recente nota dell'AIFA (25.5.2021), in risposta a chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità richiesti da società scientifiche (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti, FADOI; Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva, SIAARTI; Società Italiana di Ematologia, SIE; Società Italiana della Medicina di Emergenza-Urgenza, SIMEU; Società Italiana di Medicina Interna, SIMI; Società Italiana di Nefrologia, SIN) ha chiarito che "quali condizioni non derogabili per la somministrazione in sicurezza di complessi di ferro per via IV, devono intendersi la disponibilità di apparecchiature di rianimazione (almeno la dotazione di un carrello per le

emergenze con l'occorrenza per la rianimazione cardiorespiratoria) e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati per il riconoscimento di una reazione di ipersensibilità grave e l'esecuzione delle manovre di rianimazione cardiorespiratoria, se necessario". Tutto ciò in considerazione dell'evenienza, non frequente ma comunque possibile, di reazioni infusionali gravi.

In Tabella sono riportati i principali farmaci utilizzati per la terapia endovenosa con ferro.

Formulazione	Dose standard	Massima dose per singola infusione
Gluconato ferrico (Ferlixit)	125 mg/10-60 min	250 mg/60 min
Ferro sucrosio (Venofer)	100-400 mg/2-90 min	300 mg/2 h
Ferro carbossimaltoso (Ferinject)	750-1000 mg (15-30 min)	750-1000 mg (15-30 min)

Infine, va ricordato che le indicazioni alla trasfusione di emazie concentrate, nell'anemia sideropenica, sono le seguenti:

1. Anemia severa
2. Anemia dovuta a perdita ematica acuta
3. Infezione concomitante
4. Paziente non responsivo a terapia con ferro per via orale o per infusione endovenosa
5. Donna gravida con anemia severa e sintomatica (dispnea, insufficienza cardiaca)
6. Paziente anziano con comorbidità, in particolare cardiologiche

ANEMIA MEGALOBLASTICA

Le anemie megaloblastiche sono un sottotipo di anemie macrocitiche che costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie accomunate dall'eritropoiesi megaloblastica che si manifesta, in periferia, con la macrocitosi, la presenza cioè di globuli rossi di dimensioni superiori alla norma e che si sviluppano spesso in seguito a carenza di di vitamina B₁₂ o, meno frequentemente, di folati.

La sintesi del DNA dipende da questi coenzimi e il loro deficit ne causa una inefficace sintesi con alterazioni maturative della serie eritroide. La sintesi di RNA e delle proteine, invece, non è dipendente da questi coenzimi e questo giustifica un aspetto tipico delle anemie megaloblastiche, l'asincronismo, o dissociazione maturativa tra nucleo e citoplasma (nucleo con aspetti di immaturità e citoplasma maturo).

L'eritropoiesi inefficace che ne deriva, oltre ad essere caratterizzata da aspetti morfologici tipici (gigantismo o megaloblastosi, ritardo maturativo nucleare, asincronismo maturativo nucleo/citoplasma), è gravata da una morte intramidollare delle cellule con citopenia periferica nonostante l'iper cellularità midollare (che per le anomalie maturative, con il risalto della basofilia, viene definito *midollo blu*).

Cause di deficit di Vitamina B₁₂ e/o folati

Deficit di Vitamina B ₁₂
<i>Malassorbimento</i>
Anemia perniciosa (atrofia gastrica su base autoimmune)
Gastrectomia parziale o totale
Chirurgia bariatrica/by-pass gastrico
Resezione ileale
Disordini congeniti dell'assorbimento della Vitamina B ₁₂
Malattie infiammatorie intestinali

<p>Insufficienza pancreatica Metformina, inibitori della pompa protonica <i>Inadeguato apporto</i> Vegani o vegetariani di stretta osservanza Neonati da madri con carenza di vitamina B₁₂ Scarsa assunzione di prodotti caseari e carne <i>Farmaci</i> Interferenza con l'assorbimento (acido acetilsalicilico, isoniazide, colchicina, neomicina, metformina) Interferenza con la sintesi delle pirimidine (idrossiurea, methotrexate, gemcitabina, mercaptopurina, fluoruracile, trimetoprim) Analoghi dell'attività dei folati (methotrexate, pemetrexed, trimetoprim) <i>Gravidanza</i> <i>Allattamento</i></p>
Deficit di folati
<p><i>Inadeguato apporto</i> Alcolismo Abuso di farmaci Cibi eccessivamente cotti Pazienti anziani, depressi e con disagiate condizioni socioeconomiche <i>Malassorbimento</i> Morbo celiaco Malattie infiammatorie intestinali Sindrome dell'intestino corto (su base funzionale o chirurgica) Neoplasie <i>Aumentate richieste</i> Gravidanza Allattamento Infanti Neoplasie Anemia emolitica cronica <i>Farmaci</i> Interferenza con l'assorbimento (idrossiurea, anticoncezionali, estrogeni, antibiotici, acido acetilsalicilico) Interferenza con la sintesi pirimidinica (farmaci antineoplastici e immunomodulatori)</p>

Modificata da Torrez M et al, Int J Lab Hematol, 2022

In Tabella sono riassunti gli esami fondamentali per l'identificazione diagnostica dell'anemia megaloblastica.

LDH	↑
Reticolociti	↓
Sideremia	↑
VitaminaB12 sierica	↓
Folato sierico	↓
Bilirubina indiretta	↑
Test di Coombs	Negativo

ANEMIA EMOLITICA

Le anemie emolitiche sono condizioni patologiche dovute a una riduzione della vita media delle emazie circolanti. La distruzione dei globuli rossi (emolisi) è generalmente compensata dalla produzione midollare degli eritrociti stessi. Quando la distruzione è sbilanciata verso la distruzione si realizza un quadro di anemia che ha delle caratteristiche peculiari anche dal punto di vista clinico: pallore, subittero o ittero franco, urine ipercromiche, LDH elevato, ipersideremia e aumento dell'aptoglobina (se emolisi intravasale), può essere presente splenomegalia.

Allo striscio periferico sono evidenti sferociti, ellissociti, emazie a bersaglio.

Dal punto di vista patogenetico le anemie emolitiche possono essere classificate da difetto intraglobulare e da difetto extraglobulare.

Difetto intraglobulare	Difetto extraglobulare
Sferocitosi ereditaria Deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) Deficit di piruvato-kinasi	Da anticorpi (anemie emolitiche immuni) Anemie microangiopatiche (PTT, SEU) Emoglobinuria da marcia Grandi ustioni Da agenti chimici Da agenti infettivi (es. plasmodium falciparum)

Abbreviazioni: PTT: Porpora trombotica trombocitopenica; SEU: sindrome emolitico-uremica

La **sferocitosi ereditaria** è una malattia caratterizzata da emolisi cronica ed ereditata come carattere autosomico dominante (75% dei casi), recessivo o dovuto a mutazioni de novo (25% dei casi). Il difetto molecolare coinvolge i

geni che codificano per proteine di membrana (spectina, anchirina, o altri tipi) con la conseguenza di una riduzione della superficie della membrana del globulo rosso (sferocita) che assume un forma sferica ed è dotato di una ridotta resistenza osmotica, è meno deformabile e quindi viene sequestrato a livello splenico dalle cellule del sistema reticolo-istiocitario. Il tutto da luogo a una emolisi cronica con la possibilità di crisi emolitiche acute. L'anemia è generalmente normocitica o lievemente microcitica con reticolocitosi, sferociti allo striscio periferico e resistenze globulari osmotiche ridotte. Il test di Coombs è negativo mentre LDH e bilirubina indiretta aumentate e aptoglobina ridotta indicano lo stato di emolisi.

Le anemie emolitiche immuni si caratterizzano per la positività del test di Coombs indice di presenza di anticorpi rivolti agli antigeni eritrocitari, mentre nelle altre forme tale test risulterà essere negativo.

La determinazione della G6PD e della PK sono fondamentali per la diagnosi delle forme di anemie emolitiche secondarie ai rispettivi deficit.

Il deficit di G6PD è caratterizzato da crisi emolitiche acute dopo poche ore dalla ingestione di fave o piselli o l'assunzione di alcuni farmaci (vedi Tabella in Approfondimenti).

L'insufficiente attività enzimatica comporta una ridotta capacità dei globuli rossi di resistere al danno ossidativo con riduzione della loro vita media. Il gene che codifica per la G-6-PD è localizzato sul braccio lungo del cromosoma X per cui ne risultano colpiti i maschi che hanno ereditato il cromosoma X dalla madre eterozigote.

ANEMIA DA INFIAMMAZIONE CRONICA

E' la forma più frequente di anemia dopo la forma sideropenica ed è dovuta all'attivazione acuta o cronica del sistema immunitario con conseguente alterazione dell'eritropoiesi e sviluppo di anemia (per tale motivo è definita anche anemia infiammatoria).

Le cause principali sono:

- 1) malattie infettive (endocardite batterica subacuta, sepsi, febbre tifoide, AIDS, infezioni polmonari croniche quali TBC, bronchiectasie, ascessi)
- 2) connettiviti (artrite reumatoide, LES)
- 3) malattie neoplastiche

La patogenesi di quest'anemia è particolarmente complessa. In sintesi si ha un'attivazione del sistema reticolo-istiocitario e linfocitario, in seguito allo stimolo infiammatorio, con sintesi di proteine della fase acuta e *shift* del ferro dell'organismo dal pool circolante a quello dei depositi (vedi capitolo specifico in Approfondimenti).

L'anemia in genere è normocromica-normocitica o moderatamente ipocromica-microcitica, tra 7 e 11 g/dl di emoglobina. I reticolociti sono generalmente normali o lievementi ridotti, la sideremia è caratteristicamente ridotta con ferritina aumentata o normale. La percentuale di saturazione della transferrina è normale. E' evidente quindi che non vi è indicazione a una terapia marziale.

ANEMIA MICROANGIOPATICA

Porpora trombotica trombocitopenica (PTT)

o sindrome di Moschowitz e sindrome uremico-emolitica (SEU)

La cosiddetta microangiopatia trombotica si può associare a diverse condizioni cliniche: gravidanza, farmaci, neoplasie, coagulazione intravascolare disseminata (CID), interventi cardiovascolari, vasculiti, infezioni, AIDS, ipertensione severa, porpora trombotica trombocitopenia, sindrome emolitico uremica.

Essa costituisce una vera emergenza medica per la quale è richiesta una tempestiva diagnosi.

Caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica (test di Coombs negativo), piastrinopenia, coinvolgimento del sistema nervoso centrale, febbre e insufficienza renale. Non tutte queste manifestazioni (la cosiddetta pentade) sono sempre presenti, soprattutto all'esordio della malattia che è dovuta alla formazione progressiva di microtrombi a livello di vari organi e tessuti con occlusione dei lumi arteriolari e capillari diffusi a tutti gli organi.

Se l'aspetto clinico predominante è il coinvolgimento renale, allora la malattia viene definita sindrome uremico-emolitica. In questo caso i microtrombi si localizzano elettivamente a livello renale. Va ricordato che la forma più comune nei bambini è quella che compare dopo un episodio di diarrea ematica causata da ceppi di *Escherichia Coli* che producono la tossina Shiga e che possono contaminare il latte, i formaggi e la carne.

La PTT è una forma peculiare di anemia microangiopatica essendo causata da una insufficiente attività di ADAMTS 13 che pertanto può essere testata per confermare la diagnosi.

L'esordio è generalmente acuto con evoluzione rapida pertanto una diagnosi tempestiva è di fondamentale importanza.

Il quadro laboratoristico è quello tipico di una anemia emolitica con test di Coombs negativo: anemia, reticolocitosi, eritrociti nucleati e frammenti eritrocitari (schistociti) allo striscio periferico. Fondamentale, per la diagnosi, è l'accurata valutazione clinica e, nel caso della PTT, la determinazione dell'attività di ADAMTS13 che risulterà ridotta (generalmente < 5%, mentre normalmente l'attività è compresa tra 50 e 178%).

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA (EPN)

Anemia emolitica cronica con esacerbazioni, per lo più notturne (da cui il nome) associata a trombofilia e insufficienza midollare (neutropenia e/o trombocitopenia).

Essa è dovuta ad un difetto intrinseco, acquisito per mutazioni somatiche del gene PIG-A, localizzato sul cromosoma X. Questo gene codifica per la proteina essenziale per il trasferimento dell'N-acetilglucosamina al fosfatidilinositolo. Le mutazioni portano ad una proteina inattiva con una perdita dell'attività di glicosiltransferasi e assenza delle proteine GPI-linked sui globuli rossi dei pazienti. Queste molecole, in particolare il CD55 e il CD59, hanno un ruolo di protezione delle cellule normali dalla lisi mediata dal complemento (con la via alternativa), un sistema di difesa dell'immunità innata, che è presente in uno stato di continua attivazione.

Possiamo distinguere 3 forme cliniche di EPN:

- 1) classica: poiché è presente un discreto clone EPN (questi cloni possono coabitare con una popolazione eritroide normale) si avranno i segni e i sintomi legati ad una emolisi intravascolare florida con emoglobinuria episodica e indici di emolisi.
- 2) associata ad aplasia midollare o mielodisplasia: quadro clinico-laboratoristico caratterizzato dalla compresenza di insufficienza midollare e emolisi. In genere in questi pazienti il clone EPN è modesto (<10%).
- 3) Subclinica: il clone in genere è molto piccolo (<1%) e si associa ad aplasia midollare o mielodisplasia. E' possibile identificare il clone con la citofluorimetria.

Il quadro clinico dell'EPN è caratterizzato dalla presenza di iperemolisi, insufficienza midollare, trombosi (soprattutto delle vene sovra epatiche ma

anche del SNC a livello del seno sagittale), infezioni (a causa della neutropenia).

La diagnosi di EPN è stata resa molto più semplice, negli ultimi anni, dalla possibilità di identificare il clone patologico mediante citofluorimetria a causa della caratteristica assenza di espressione sulle cellule coinvolte di alcune molecole GPI-linked.

L'ANEMIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Più del 50% dei pazienti oncologici in terapia, ma già il 30% alla diagnosi, presenta anemia, generalmente con le caratteristiche dell'anemia cronica (ferritina normale o aumentata e sideremia ridotta). Con valori di emoglobina < 8g/dl è opportuno fornire il supporto trasfusionale. Tuttavia la qualità di vita del paziente (QoL) è compromessa (la cosiddetta *fatigue*) già con valori di emoglobina ≤ 12 g/dl. Infatti, i sintomi dell'anemia cominciano già a manifestarsi con valori simili. Naturalmente l'incidenza dell'anemia nel paziente oncologico varia in rapporto all'età, alle comorbidità, all'eventuale presenza di infezioni, al tipo di neoplasia e al tipo di trattamento antineoplastico somministrato. Grande rilevanza si è data, negli ultimi tempi, al concetto di *fatigue* (diminuita energia, bisogno di riposare, diminuita concentrazione o attenzione, diminuita motivazione o interesse) molto limitante nelle attività quotidiane con impatto notevole sulla qualità della vita. Essa, quindi, non va identificata con l'astenia che generalmente non ha ripercussioni psicologiche e scompare con il riposo.

L'anemia comporta anche una minor tollerabilità alla chemioterapia e quindi a una sua minore efficacia.

Dopo aver provveduto ad una accurata valutazione per definire la genesi dell'anemia si impone un trattamento specifico. Anzitutto bisogna correggere una eventuale carenza (ad esempio terapia marziale per l'anemia sideropenica nel caso dell'apparato gastrointestinale).

Il trattamento con l'eritropoietina è ormai uno standard nella gestione dei pazienti oncologici. Generalmente la terapia viene prescritta quando l'emoglobina è inferiore a 10 g/dl e la schedula di somministrazione è di 30.000 unità in somministrazione monosettimanale, poiché si è visto che tale schedula ha un'efficacia simile alla somministrazione trisettimanale di 10.000 unità.

Nel trattamento dell'anemia del paziente mielodisplastico, invece, sono richiesti dosaggi più elevati del farmaco (40.000 unità 2 volte a settimana come induzione per poi passare a 40.000 unità a settimana) e un valore predittivo è quello dei livelli endogeni di eritropoietina che devono essere, per poter effettuare la prescrizione, inferiore a 200 mU/ml. Tale misurazione non è utile, invece, nei pazienti con neoplasie in trattamento chemioterapico per cui il suo dosaggio non viene richiesto.

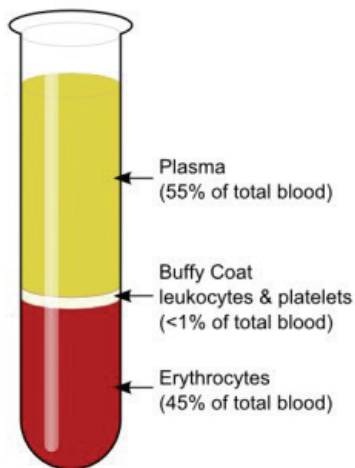
Una carenza funzionale di ferro può essere presente per infiammazioni e alterazioni del metabolismo di ferro e va accuratamente valutata in quanto richiede una integrazione con ferro per via orale.

APPROFONDIMENTI

ERITROPOIESI

Per una migliore comprensione della genesi dell'anemia e quindi della sua classificazione, prelude alla ricerca delle cause e ad un corretto approccio terapeutico, è bene riassumere alcune note di fisiologia del globulo rosso.

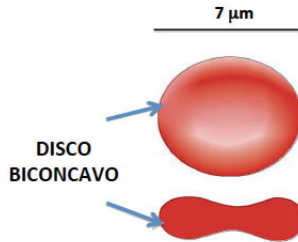
Il sangue è un tessuto connettivo costituito da una sospensione di cellule nucleate (globuli bianchi), non nucleate (globuli rossi) e frammenti citoplasmatici (piastrine) in un liquido complesso, definito **plasma**, e costituito da acqua, sali minerali e molecole organiche, quali glucidi, lipidi e protidi. Il plasma privo di fibrinogeno, quindi dopo la coagulazione, viene definito **siero**.



L'**ematocrito** misura la percentuale di volume occupato dai globuli rossi rispetto al sangue intero. In genere, il plasma rappresenta il 55% circa del sangue mentre il restante 45% è costituito dagli elementi corpuscolati (globuli rossi, globuli bianchi, piastrine).

Il globulo rosso, o eritrocita, è una cellula a forma di disco biconcavo (discocito), con un diametro di 6-8 μm ed uno spessore di 2,5 μm . Un

eritrocita normale contiene al suo interno circa 27-31 pg di emoglobina in soluzione.



Dopo colorazione con May Grünwald-Giemsa, i globuli rossi si presentano di color arancione (colorazione acidofila) e, in condizioni di normalità, hanno stessa forma, diametro e colorazione (vedi foto in copertina).

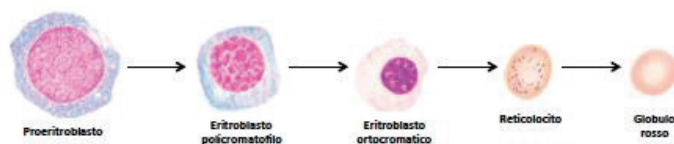
L'eritrocita è una cellula priva di nucleo, altamente specializzata a svolgere un'unica funzione, cioè quella del trasporto di ossigeno ai tessuti, laddove cede O_2 e assume CO_2 , e di cessione di quest'ultima a livello degli alveoli polmonari laddove assume O_2 (la cosiddetta *respirazione tissutale*).

La produzione di globuli rossi avviene a partire da un precursore comune mieloide, chiamato anche cellula staminale mieloide, ancora capace di dare origine sia alla linea eritrocitaria che a quella megacariocitaria. La decisione di avviarsi verso una linea di differenziazione, piuttosto che un'altra, avviene a livello di un precursore comune, chiamato progenitore megacariocitico-eritroide. Sono due fattori di trascrizione che governeranno questa scelta: se prevarrà il *Nuclear Factor-erythroid derived 2* (NF-E2) si avrà una differenziazione megacariocitaria, se invece prevarrà il fattore *(B)TB and (C)NC homolog 1* (BACH-1) si avrà una differenziazione eritroide.

Il successivo passaggio differenziativo lungo la filiera eritropoietica sarà la comparsa dei primi progenitori eritroidi, le cosiddette *bust forming unit-erythroid* (BFU-) e le *colony-forming unit-erythroid* (CFU-E) che, non

identificabili da un punto di vista morfologico, lo sono da un punto di vista funzionale in quanto capaci di formare colonie eritroidi *in vitro*.

I successivi passaggi differenziativi sono invece riconoscibili morfologicamente al microscopio ottico dopo opportuna colorazione, come è possibile vedere nella rappresentazione grafica sottostante.



La prima cellula identificabile è il proeritroblasto che è in grado poi di differenziare in eritroblasto basofilo, poi in eritroblasto policromatofilo e quindi in eritroblasto ortocromatico. Si tratta di fasi di maturazione successive in cui la cellula è in grado di sintetizzare quantità crescenti di emoglobina. L'eritroblasto ortocromatico, infine, perde gli organuli citoplasmatici ed espelle il nucleo picnotico. Questa cellula circola nel sangue per 24 ore circa, contiene ancora al suo interno granuli citoplasmatici residui, principalmente mitocondri e poliribosomi (che scompariranno nell'eritrocita adulto), con un residuo di acido ribonucleico (RNA), e viene definito reticolocito. Normalmente i reticolociti costituiscono l'1% dei globuli rossi e, in termini di valori assoluti, hanno un numero compreso tra 25.000 e 100.000/mmc per un tasso di emoglobina normale.

La conta dei reticolociti può essere effettuata su strisci di sangue periferico mediante colorazione, per lo più con blu brillante di cresile, che consente di evidenziare, mediante precipitazione, gli organuli citoplasmatici ancora

presenti nella cellula e che poi scompariranno nel globulo rosso più maturo. Attualmente la conta reticolocitaria viene ottenuta mediante contatori automatici.

L'importanza della conta reticolocitaria risiede nella sua utilità come mezzo per valutare la capacità di risposta midollare ad incrementare la produzione di globuli rossi stimolata da uno stato anemico.

Nella Tabella sottostante sono riassunte le caratteristiche principali dell'eritrocita.

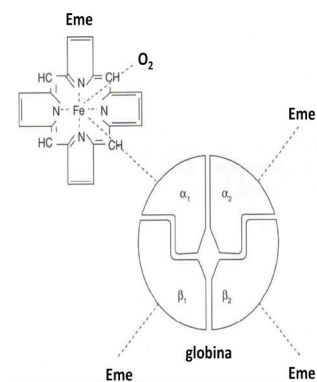
Produzione	Midollo osseo. La produzione è regolata dall'eritropoietina, prodotta dal rene in funzione del grado di ipossia.
Sangue	Vita media 120 giorni
Struttura	Membrana lipoproteica plastica e deformabile. Il citoplasma contiene emoglobina (27-32 pg per cellula) in soluzione.
Metabolismo	Utilizzazione ATP (prodotto per glicolisi anaerobia) per il mantenimento della membrana e del gradiente osmotico Na ⁺ K ⁺ . Protezione dell'emoglobina dall'ossidazione permanente (metemoglobina.-reduttasi) e dalla denaturazione ossidativa (shunt esosomonofosfatasi e glutatione).
Funzione	Respirazione tissutale (trasporto O ₂ e CO ₂)

Modificata da Tura S. Lezioni di Ematologia, 2003.

L'eritropoietina è una glicoproteina di 38.000 dalton, secreta a livello renale dalle cellule del tubulo prossimale o dalle cellule endoteliali degli spazi interstiziali peritubulari. Tali cellule sarebbero dotate, sulla loro superficie, di un sensore in grado di rilevare lo stato di ipossia a livello renale che funzionerebbe, quindi, da stimolo alla produzione della eritropoietina. Essa è il primo fattore di crescita identificato ed agisce sulle cellule eritroidi lungo tutta la filiera maturativa a partire dalle BFU-E fino allo stadio di reticolocito. L'eritropoietina stimola l'eritropoiesi legandosi ad un recettore presente sulla superficie delle cellule eritroidi e inducendo

un incremento della divisione cellulare eritroide, della sintesi di emoglobina, della sintesi dei recettori della transferrina e prevenendo l'apoptosi dei precursori eritroidi.

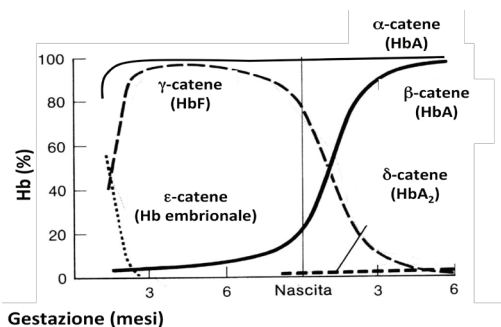
L'emoglobina è una proteina tetramericata dotata della proprietà di legare l'ossigeno e di cederlo ai tessuti. Essa è costituita da due coppie di catene polipeptidiche (α e β) ognuna delle quali è legata a una molecola di eme che è la responsabile del trasporto e dello scambio dell'ossigeno.



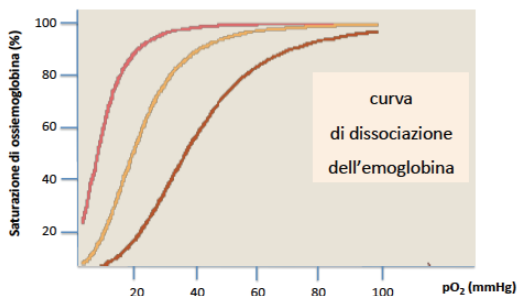
Struttura dell'emoglobina A

Da Castoldi G e Liso V, *Malattie del sangue e degli organi emopoietici*

In condizioni normali il 97% dell'emoglobina è costituita da quella dell'adulto, o HbA, costituita da due catene α e due catene β , il 2-3% da quella HbA₂, costituita da due catene α e due catene δ , meno dell'1% dall'emoglobina fetale (HbF) costituita da due catene α e due catene γ . Quest'ultimo tipo di emoglobina è prevalente nel feto e a partire dall'ultimo trimestre di gravidanza viene sostituita quasi del tutto da quella adulta.



Nella figura è rappresentata la distribuzione temporale delle catene globiniche, e quindi del tipo di emoglobina che esse vanno a comporre, nello sviluppo del feto e dell'uomo adulto.



L'emoglobina caratterizzata da uno spostamento a destra della curva ha una ridotta affinità per l'ossigeno, mentre quella caratterizzata da uno spostamento a sinistra ha un'aumentata affinità per l'ossigeno.

Una riduzione del pH o un aumento della concentrazione di CO₂ riducono l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno e ciò consente una sua maggiore estrazione là dove c'è una maggiore attività metabolica che si caratterizza per un pH tendente al basso e per la produzione di CO₂.

Il legame tra l'emoglobina e l'ossigeno è regolato dal cosiddetto effetto Bohr il quale prevede che il legame diventa più forte al diminuire della quantità di anidride carbonica presente nel sangue. In altre parole, in presenza di basse concentrazioni di anidride carbonica nel sangue, l'emoglobina rilascia con maggiore difficoltà l'ossigeno. Ne deriva che nei capillari dei tessuti, laddove la concentrazione di anidride carbonica è alta, e quindi il legame tra emoglobina e ossigeno è debole, l'ossigeno viene liberato e passa nella cellula. Nei capillari polmonari, invece, laddove la concentrazione di anidride carbonica è inferiore, il legame è forte e, per tale motivo, l'ossigeno si lega all'emoglobina.

Il processo di senescenza eritrocitaria consiste nel deterioramento progressivo delle funzioni metaboliche della cellula con conseguenti alterazioni della struttura e della deformabilità della membrana con lisi e fagocitosi da parte delle cellule del sistema reticolo-istiocitario a livello splenico e midollare.

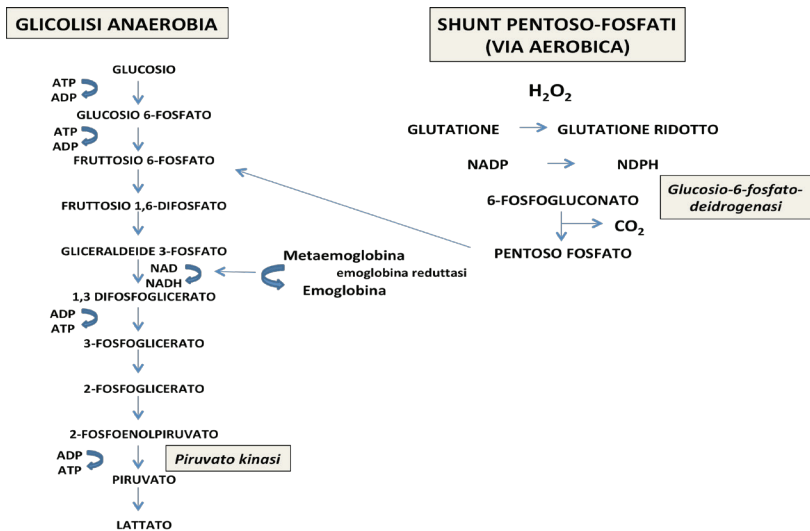
In seguito alla distruzione del globulo rosso, l'emoglobina in esso contenuta può andare incontro a due processi catabolici. Nel primo di essi (*emolisi intravascolare*), l'emoglobina si lega a una proteina plasmatica, l'aptoglobina, e questo complesso (emoglobina-aptoglobina), non potendo passare, per le sue dimensioni, attraverso il filtro renale, viene captato dai macrofagi e metabolizzato. L'eme viene distaccato dalla globina e degradato, attraverso varie tappe, a bilirubina non coniugata. Il ferro viene in parte legato alla ferritina intracitoplasmatica ed in parte riutilizzato nel pool circolante attraverso il legame con la transferrina. La quota di emoglobina libera che raggiunge il circolo renale viene filtrata e riassorbita dalle cellule dei tubuli e il ferro legato all'eme viene liberato e legato all'apoferritina con successiva formazione di ferritina ed emosiderina. Parte del ferro viene perso con la desquamazione degli epitelii tubulari renali. Nelle emolisi croniche è tipica l'emosiderinuria e nelle molisi intravascolari massive viene superata la soglia del riassorbimento tubulare con conseguente emoglobinuria. Il secondo meccanismo (*emolisi*

extravascolare) vede l'emoglobina catalizzata a livello delle cellule macrofagiche del sistema reticolo-istiocitario.

METABOLISMO DEL GLOBULO ROSSO

Pur essendo privi dell'apparato mitocondriale, i globuli rossi sono dotati di proprie vie metaboliche, che utilizzano il glucosio, che vi penetra mediante uno specifico trasportatore di membrana insulino-indipendente.

Le funzioni metaboliche principali dei globuli rossi consentono di garantire l'apporto energetico sotto forma di ATP e di mantenere allo stato ridotto le proteine di membrana e il ferro emoglobिनico, impedendo che si formi metaemoglobina, e ciò lo fa utilizzando il NAD e il NADPH che sono prodotti mediante la glicolisi e lo shunt dei pento-fosfati.



La glicolisi anaerobica (o via di Embden – Meyerhof) e lo shunt dei pento-fosfati del globulo rosso.

Nella figura sono evidenziati gli enzimi piruvato kinasi e glucosio-6-fosfato-deidrogenasi il cui deficit congenito porta a sindromi emolitiche per la minore resistenza dell'eritrocito al danno ossidativo.

La glicolisi anaerobia è l'unica fonte energetica dei globuli rossi. Per ogni molecola di glucosio vengono prodotte 2 molecole rispettivamente di ATP (tra l'altro substrato dell'ATPasi di membrana), 2 molecole di 2,3 difosfoglicerato (importante fattore della curva di dissociazione dell'emoglobina), e 2 molecole di NADH (cofattore dell'enzima metemoglobina-reduttasi). La via dello shunt dei pentoso-fosfati (aerobia) metabolizza il 5% del glucosio-6-fosfato, prodotto dalla glicolisi anaerobia, per rigenerare il NADPH (cofattore della glutation-reduttasi).

I prodotti metabolici della glicolisi anaerobia e dello shunt dei pentosi-fosfati consentono agli eritrociti di sopportare lo stress meccanico continuo nel microcircolo. Il globulo rosso deve essere dotato di una plasticità e deformabilità di membrana che gli consenta di attraversare capillari con un diametro pari a circa un terzo del suo. Nel tempo le attività enzimatiche cominciano a ridursi e con esse si ha una progressiva perdita della plasticità e della deformabilità con conseguente emocateresi principalmente a livello della milza.

METABOLISMO DEL FERRO

Il ferro è un elemento essenziale per gli organismi viventi. Le proteine che contengono ferro, infatti, rivestono un ruolo fondamentale in varie funzioni quali il trasporto dell'ossigeno, la sintesi del DNA e le reazioni di ossido-riduzione.

L'assorbimento del ferro assunto con la dieta (apporto alimentare) avviene per la maggior parte a livello del duodeno e del digiuno prossimale. Esso viene assorbito principalmente (80-90%) come ferro inorganico (prevalentemente in forma ferrica Fe^{3+}) e per la quota restante (10-20%) come ferro emnico (come emoglobina e mioglobina della carne). Il Fe^{3+} è insolubile con $pH > 3$, e quindi difficile da assorbire, il Fe^{2+} è parzialmente solubile fino a valori di pH tra 7 e 8 e quindi viene assorbito più facilmente. Ecco perché l'acidità del succo gastrico, riducendolo a forma ferrosa, lo rende solubile e quindi ne favorisce l'assorbimento a livello del duodeno. La vitamina C (acido ascorbico) favorisce la chelazione e la solubilizzazione del ferro e ne aumenta, di conseguenza, l'assorbimento.

Raggiunto l'epitelio intestinale, il ferro viene trasportato attraverso la membrana basale e può quindi essere ceduto al plasma, usato per la sintesi proteica oppure immagazzinato sotto forma di ferritina nel citoplasma. La ferritina è costituita da un involucro proteico che avvolge il ferro impedendone la precipitazione. La ferritina intracellulare è pertanto ricca di ferro al contrario di quella circolante che non ne contiene traccia costituendo soltanto un semplice involucro proteico. Ciononostante, la quantità di ferritina sierica riflette la quantità di ferro di riserva presente nell'organismo.

Il processo di assorbimento del ferro è regolato per soddisfare le esigenze dell'organismo. Si parla pertanto di *mucosa intelligente* riferendosi alla mucosa intestinale deputata all'assorbimento del ferro, processo per il

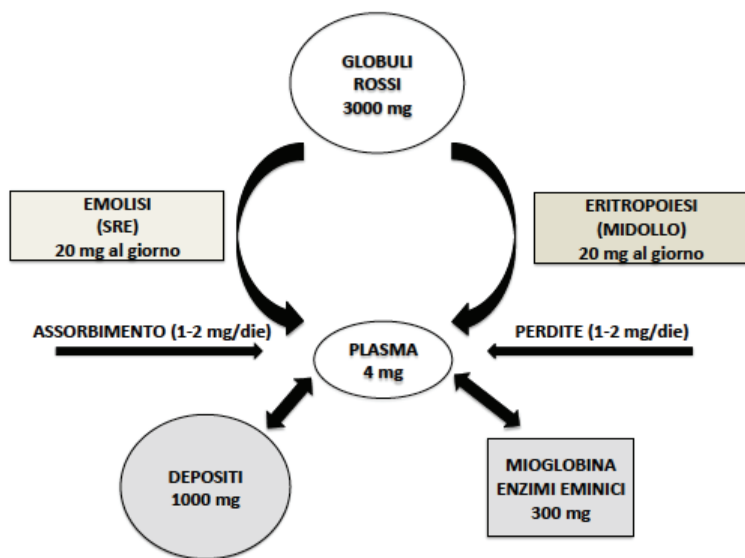
quale un ruolo centrale di regolazione è svolto da una molecola a sintesi epatica, detta epcidina. La sua funzione di regolazione inibitoria si svolge attraverso una sua aumentata produzione in caso di aumentati depositi di ferro e di fenomeni infiammatori, e in una sua ridotta produzione in caso di diminuita riserva di ferro o di esaltata eritropoiesi.

La transferrina, glicoproteina prodotta a livello epatico, è l'unica deputata al trasporto del ferro. In condizioni normali la sua concentrazione nel sangue varia tra 2 e 4 g/l. La transferrina satura di ferro, rispetto alla sua capacità totale di legare il ferro, si aggira intorno al 30%.

La quantità totale di ferro in un organismo normale è di circa 3-4 g. La maggior parte di esso (il 65% circa) è presente in forma di ferro nella mioglobina e negli enzimi. La quota restante è immagazzinata sotto forma di ferro di deposito (ferritina edemosiderina).

E' stato calcolato che un organismo normale produce circa 2 milioni di globuli rossi al secondo (173 miliardi al giorno) e che la maggior parte del ferro assorbito dall'organismo è utilizzato proprio per la loro produzione (eritropoiesi). I globuli rossi nel sangue contengono all'incirca 3000 mg di ferro e altri 1000 mg sono presenti sotto forma di deposito nel sistema reticoloendoteliale. Soltanto 4 mg (lo 0,1% del totale) sono legati alla transferrina, una quota che viene rinnovata ogni 2 ore circa, ed essa costituisce la sola fonte di ferro biologicamente e rapidamente disponibile.

Infine, 1-2 mg di ferro al giorno vengono eliminate attraverso l'intestino, una quantità pari a quella che viene assorbita quotidianamente con un sostanziale pareggio del bilancio in condizioni normali. Le donne in età fertile perdono all'incirca 15-30 mg di ferro con ogni ciclo mestruale e questa aumentata perdita viene compensata da un aumentato assorbimento intestinale dagli alimenti introdotti con la dieta.



CARENZA ASSOLUTA E CARENZA FUNZIONALE DI FERRO

I parametri di laboratorio solitamente utilizzati per valutare un bilancio marziale nell'organismo sono la sideremia, la ferritinemia e la transferrinemia.

La ferritina presente in circolo è prodotta dal sistema reticoloendoteliale e costituisce una riserva indiretta delle riserve di ferro dell'organismo nonostante il contenuto in ferro della ferritina è praticamente nullo essendo la ferritina semplicemente un involucro proteico. Tuttavia la sua velocità di sintesi dipende dalla quantità di ferro presente nei depositi. Pertanto, ridotti livelli di ferritina sono un indice molto affidabile di carenza assoluta di ferro.

Tuttavia ricordiamo sempre che la ferritina è anche un indice di flogosi.

Per carenza funzionale di ferro si intende un'incapacità del ferro di raggiungere con sufficiente rapidità gli eritroblasti in via di proliferazione (il cosiddetto eritrone).

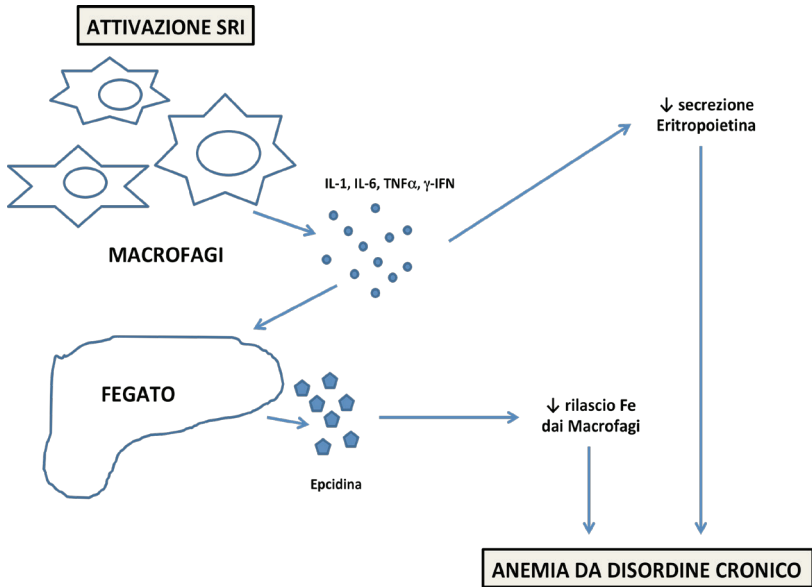
Una percentuale di saturazione $< 20\%$ è indice della presenza di una carenza funzionale di ferro, pur in presenza di adeguati o, talvolta, aumentati livelli di ferritina.

ANEMIA DA DISORDINE CRONICO (O INFIAMMATORIA)

La patogenesi di questa anemia è alquanto complessa e si può sintetizzare come segue: lo stimolo infiammatorio cronico o la neoplasia inducono la produzione di citochine pro-infiammatorie, quali IL-1, IL-6, TNF α , γ -IFN, dalle cellule del sistema reticolo-istiocitario (SRI).

Queste citochine agiscono sul fegato inducendo la secrezione della epcidina da parte degli epatociti (che sono indotti alla sua produzione anche dalla somministrazione di ferro). L'epcidina, a sua volta, determina la riduzione della cessione del ferro macrofagico e la riduzione dell'assorbimento intestinale del ferro stesso. Inoltre, nelle condizioni di flogosi cronica si ha anche una liberazione di lattoferrina da parte dei neutrofili e l'incremento della sintesi di apoferritina da parte dei macrofagi tissutali. La lattoferrina, competendo con la transferrina per il ferro circolante e per il ferro ceduto ai macrofagi, poiché non può cederlo agli eritroblasti perché privi del recettore specifico, lo restituisce agli organi ricchi di elementi reticolo-istiocitari. L'apoferritina, inoltre, aumentata a causa del processo flogistico cronico, blocca il ferro citoplasmatico all'interno dei macrofagi impedendo infine la riutilizzazione del ferro proveniente dalla emocateresi.

Altri elementi che concorrono alla genesi dell'anemia sono l'inadeguata secrezione di eritropoietina (anche per questa intervengono le citochine IL-1, IL-6, TNF α , γ -IFN) e la lieve riduzione della vita media delle emazie in conseguenza dell'attivazione macrofagica.



Modificata da Castoldi G e Liso V, Malattie del sangue e degli organi emopoietici, 2013

EMOLISI INTRA ED EXTRAVASCOLARE

La vita media dei globuli rossi è di circa 120 giorni. L'“invecchiamento” dell'eritrocita è caratterizzato da una perdita della sua capacità di generare energia e quindi contenere e riparare i danni derivati dallo stress ossidativo, di mantenere i lipidi e rinnovare le proteine di membrana e del citoscheletro, diventando più rigido e quindi perdendo le sue caratteristiche di elasticità e deformabilità. Per questo l'eritrocita viene catturato e fagocitato dai macrofagi nei tessuti che ne sono ricchi (midollo osseo, milza e fegato) con un processo fisiologico di emolisi **extravascolare**. Naturalmente un tale tipo di emolisi può verificarsi anche in patologia.

Il ferro viene staccato dall'eme e riutilizzato. Il nucleo tetrapirrolico dell'eme viene aperto e il processo catabolico di esso darà luogo alla bilirubina che viene coniugata all'albumina. Tale complesso circola nel sangue e viene riconosciuto dagli epatociti a livello del polo vascolare con internalizzazione della bilirubina. Nell'epatocita la bilirubina viene coniugata due volte con l'acido glicuronico diventando idrosolubile. La bilirubina diglicuronata viene escreta dal polo biliare dell'epatocita. Attraverso le vie biliari (canalicoli, duttuli, dotti e coledoco) la bilirubina viene immessa nel duodeno. Nell'intestino la bilirubina si trasforma in bilinogeno e biline che vengono eliminati in gran parte con le feci e in parte con le urine.

Nell'emolisi **intravascolare** l'emoglobina si lega all'aptoglobina circolante e questo complesso, poiché non passa, per le sue dimensioni, il filtro renale, viene captato dai macrofagi e metabolizzato. L'eme viene staccato dalla globina e il ferro in parte legato alla ferritina intracitoplasmatica e in parte entra in circolo e viene riutilizzato. L'eme viene degradato attraverso varie tappe a bilirubina non coniugata. L'emoglobina libera che raggiunge il circolo renale viene filtrata, riassorbita dalle cellule tubulari e quindi degradata. Il ferro legato all'eme viene liberato e legato all'apoferritina con formazione di ferritina ed emosiderina. Parte di esso viene perso con il

processo di desquamazione degli epitelii dei tubuli renali. Nell'emolisi cronica l'emosiderinuria è un segno tipico, mentre nelle emolisi massive l'emoglobina filtrata a livello renale supera la capacità di riassorbimento dei tubuli con emoglobinuria.

Nella emolisi patologica viene prodotta una quantità di bilirubina superiore alle capacità del fegato di coniugarla, per cui aumenta nel sangue la quota di bilirubina non coniugata (o indiretta) conferendo il classico colore giallo delle congiuntive, delle mucose e della cute (ittero). Anche nelle urine ci sarà una maggiore quantità di urobilinogeno e questo sarà responsabile della ipercromia delle urine.

Ricordiamo, infine, per una corretta interpretazione dei valori della bilirubina coniugata e non coniugata (diretta e indiretta), che un aumento della forma non coniugata si può avere anche nel caso la proteina che trasporta la bilirubina negli epatociti è difettiva (ad esempio nella sindrome di Gilbert). La bilirubina coniugata, invece, aumenta sia quando c'è un danno degli epatociti (in tal caso aumenta anche la quota indiretta) sia quando c'è una interferenza farmacologica nella escrezione della bilirubina dal polo biliare o c'è una occlusione delle vie biliari per calcolosi, neoplasie e infezioni.

In tabella sono riportate le patologie sottostanti ai due tipi di emolisi:

Emolisi extra-vascolare	Emolisi intra-vascolare
Anomalie del citoscheletro	Deficit enzimatici
Emoglobinopatie	Emoglobinuria parossistica notturna
Anemia emolitica autoimmune (Ab caldi)	Anemia emolitica autoimmune (Ab freddi)
Ipersplenismo	Anemia emolitica meccanica
	Agenti tossici e infettivi

Le caratteristiche laboratoristiche che aiutano a distinguere il tipo di emolisi sono le seguenti:

	Emolisi intra-vascolare	Emolisi extra-vascolare
LDH	Aumentato	Aumentato
Bilirubina indiretta	Aumentata	Aumentata
Aptoglobina	Ridotta	Ridotta
Emoglobinuria	Presente	Assente
Emosiderinuria	Presente	Assente

**FARMACI E SOSTANZE CHIMICHE ASSOCIATE
A EMOLISI NEI PAZIENTI CON DEFICIT DI G-6-PD**

Farmaci

Acido acetilsalicilico
Acetanilide
Acido nalidixico
Blu di metilene
Cloramfenicolo
Doxorubicina
Fenacetina
Isosorbide dinitrato
Nitrofurantoina
Primachina
Sulfametoxazolo
Sulfacetamide
Sulfanilamide

Sostanze chimiche

Blu di toluidina
Naftalina
Nitrati e nitriti
Fenilidrazina
Trinitotoluene



COMUNICAZIONE DI SICUREZZA AGLI OPERATORI SANITARI

25 Maggio 2021

Medicinali contenenti ferro per via endovenosa – Chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità

Gent.ma Dottoressa, Egregio Dottore,

in risposta a richieste di chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione in sicurezza della terapia a base di ferro endovenoso (IV) recentemente ricevute, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ribadisce quanto segue:

- I medicinali contenenti ferro da somministrare per via IV possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale;
- I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale;
- Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei soggetti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi il ferro per via IV deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio;
- Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati secondo la posologia e la modalità di somministrazione descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale;
- I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci;
- I medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione.

Si precisa che, quali condizioni non derogabili per la somministrazione in sicurezza di complessi di ferro per via IV, devono intendersi la disponibilità di apparecchiature di rianimazione (almeno la dotazione di un carrello per le emergenze con l'occorrenza per la rianimazione cardiorespiratoria), come requisito di base e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati per il riconoscimento di una reazione di ipersensibilità grave e l'esecuzione delle manovre di rianimazione cardiorespiratoria, se necessario.

Ogni realtà locale dovrebbe elaborare strategie/percorsi diagnostico terapeutici che consentano di gestire in condizioni di sicurezza la somministrazione endovenosa di Ferro IV negli ambiti assistenziali di competenza compatibili con le proprie esigenze organizzative. Tale documento dovrebbe prevedere un protocollo operativo che declini, in funzione della struttura scelta per la somministrazione, le specifiche caratteristiche a garanzia del tempestivo intervento di personale addestrato per la rianimazione.

Ulteriori informazioni

I medicinali contenenti ferro per via IV sono generalmente indicati nel trattamento di anemie ferropive quando il trattamento per via orale non risulti efficace, in particolare nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale, prima e dopo interventi chirurgici, o in caso di disturbi dell'assorbimento che interessano l'intestino.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità grave, compresa l'anafilassi, potenzialmente fatale, per i medicinali a base di ferro IV è stato valutato dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) nell'ambito di una procedura di *Referral* ai sensi dell'articolo 31 (EMA/H/A-31/1322), finalizzata nel settembre 2013. L'EMA¹ ha concluso che il profilo beneficio / rischio per i prodotti a base di ferro per via endovenosa rimaneva positivo ma, allo scopo di minimizzare il rischio di tali reazioni che si verificano con frequenza rara, sono state introdotte alcune restrizioni, avvertenze, modifiche alle informazioni di prodotto, ulteriori attività di farmacovigilanza e altre misure di minimizzazione del rischio, inclusa una comunicazione agli Operatori Sanitari².

Tutti i medici che prescrivono questi medicinali devono informare i pazienti del rischio di ipersensibilità grave e della conseguente necessità di eseguire la somministrazione osservando le opportune norme di prudenza.

¹ EMA - *Intravenous iron-containing medicinal products*

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/intravenous-iron-containing-medicinal-products>

² *Raccomandazioni più stringenti sul rischio di gravi reazioni da ipersensibilità con medicinali contenenti ferro*

somministrati per via endovenosa AIFA 25 ottobre 2013 (<https://www.aifa.gov.it/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-ferro-25-10-2013->)

Invito alla segnalazione

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli operatori sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

La segnalazione di sospetti effetti indesiderati/reazioni avverse può essere fatta compilando la "Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci" pubblicata sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> e inviandola o al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza o al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale che si sospetti abbia causato la reazione avversa, o direttamente on-line sul sito www.vigifarmaco.it.

Medicinali contenenti ferro per via endovenosa

Chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione dei casi di ipersensibilità

In risposta a richieste di chiarimenti sulle raccomandazioni per la gestione in sicurezza della terapia a base di ferro endovenoso (IV) recentemente ricevute, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ribadisce quanto segue:

- I medicinali contenenti ferro da somministrare per via IV possono determinare gravi reazioni di ipersensibilità, compresa anafilassi, talvolta ad esito fatale;
- I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere somministrati in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, ed in pazienti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale;
- Il rischio di ipersensibilità è maggiore nei soggetti con allergie note (incluse le allergie ai farmaci) e nei pazienti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi il ferro per via IV deve essere usato solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio;
- Per minimizzare i rischi, i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati secondo la posologia e la modalità di somministrazione descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ogni singolo medicinale;
- I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di eventuali sintomi/segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione IV di tali farmaci;
- I medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati solo quando siano immediatamente disponibili sia personale qualificato in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, sia apparecchiature di rianimazione.

Si precisa che, quali condizioni non derogabili per la somministrazione in sicurezza di complessi di ferro per via IV, devono intendersi la disponibilità di apparecchiature di rianimazione (almeno la dotazione di un carrello per le emergenze con l'occorrente per la rianimazione cardiorespiratoria), come requisito di base e la presenza di operatori sanitari adeguatamente formati per il riconoscimento di una reazione di ipersensibilità grave e l'esecuzione delle manovre di rianimazione cardiorespiratoria, se necessario.

Ogni realtà locale dovrebbe elaborare strategie/percorsi diagnostico terapeutici che consentano di gestire in condizioni di sicurezza la somministrazione endovenosa di Ferro IV negli ambiti assistenziali di competenza compatibili con le proprie esigenze organizzative. Tale documento dovrebbe prevedere un protocollo operativo che declini, in funzione della struttura scelta per la somministrazione, le specifiche caratteristiche a garanzia del tempestivo intervento di personale addestrato per la rianimazione.

Ulteriori informazioni

I medicinali contenenti ferro per via IV sono generalmente indicati nel trattamento di anemie ferroprive quando il trattamento per via orale non risulti efficace, in particolare nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale, prima e dopo interventi chirurgici, o in caso di disturbi dell'assorbimento che interessano l'intestino.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità grave, compresa l'anafilassi, potenzialmente fatale, per i medicinali a base di ferro IV è stato valutato dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) nell'ambito di una procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 (EMEA/H/A-31/1322), finalizzata nel settembre 2013. L'[EMA](#) ha concluso che il profilo beneficio / rischio per i prodotti a base di ferro per via endovenosa rimaneva positivo ma, allo scopo di minimizzare il rischio di tali reazioni che si verificano con frequenza rara, sono state introdotte alcune restrizioni, avvertenze, modifiche alle informazioni di prodotto, ulteriori attività di farmacovigilanza e altre misure di minimizzazione del rischio, inclusa una [comunicazione agli Operatori Sanitari](#).

Tutti i medici che prescrivono questi medicinali devono informare i pazienti del rischio di ipersensibilità grave e della conseguente necessità di eseguire la somministrazione osservando le opportune norme di prudenza.

Pubblicato il: 25 maggio 2021

PRINCIPALI ESAMI DI LABORATORIO UTILI PER L'INQUADRAMENTO DELLE ANEMIE

Nota bene: poiché gli intervalli di riferimento possono differire da un laboratorio all'altro, vanno sempre tenuti presente quelli presenti sul referto specifico.

APTOGLOBINA SIERICA

Valori normali: 50-300 mg/dL

E' una glicoproteina di trasporto, a sintesi epatica (migra nella regione delle α_2 -globuline).

Ha la funzione di legare l'emoglobina nel corso dei processi di emolisi intravascolare e di impedire la comparsa di emoglobinuria.

L'aptoglobina si comporta anche come proteina della fase acuta e quindi aumenta negli stati infiammatori.

Aumento	Diminuzione
Infezioni Neoplasie metastatizzanti Infiammazioni acute e croniche Necrosi tissutale (infarto del miocardio) Collagenopatie Ustioni	Emolisi intravascolare Insufficienza epatica

BILIRUBINA SIERICA

Valori normali:

Bilirubina totale: 0,2-1 mg/dl

Bilirubina diretta: 0-0,2 mg/dl

Bilirubina indiretta: 0,2-0,8 mg/dl

La bilirubina deriva per il 70-90% dal catabolismo dell'emoglobina e per il 10-30% da gruppi eme prodotti per la sintesi della emoglobina ma non utilizzati, da emoglobina derivante dall'emolisi intramidollare degli eritrociti, dal catabolismo della mioglobina, dei citocromi, delle catalasi e di

altre cromoproteine. Questi processi metabolici avvengono nel sistema monocito-macrofagico.

Bilirubina indiretta

Aumento
Aumentata emocateresi (anemie emolitiche)
Talassemie
Anemia perniciososa
Ittero neonatale
Sindrome di Gilbert
Ittero epatocellulare
Ittero da farmaci

ELETTROFORESI DELLA EMOGLOBINA

Valori di riferimento:

HbA: 97-98%; HbA₂:2-3%; Hb fetale <1,2%; Hb anomale: assenti

L'emoglobina (Hb) è una proteina presente nei globuli rossi e deputata al trasporto dell'ossigeno ai tessuti. L'elettroforesi dell'emoglobina consente di separare le frazioni principali dell'emoglobina in base al loro peso molecolare.

Hb(%)	Composizione
HbA: 96-97	$\alpha_2\beta_2$
HbA ₂ : 2-3	$\alpha_2\delta_2$
HbF: 0-1	$\alpha_2\gamma_2$

Esistono varianti fisiologiche dell'emoglobina: HbA₁, che rappresenta il 97-98% dell'emoglobina dell'adulto; HbA₂, che rappresenta il 2-3% e HbF (fetale) che, predominante nell'età fetale, costituisce appena l'1% circa di quella dell'adulto.

Principali emoglobine anomale sono l'emoglobina S (HbS) e quella C (HbC).

EMATOCRITO

Valori normali: Uomo 40-54%; Donna 36-48%

L'ematocrito (Hct) è la percentuale di volume occupato dagli eritrociti rispetto al sangue intero.

Da tenere presente che nel neonato si ha un ematocrito tendenzialmente più alto, per poi diminuire progressivamente, e che in gravidanza, invece, l'ematocrito è più basso perché, soprattutto dopo il terzo trimestre, c'è un fenomeno di emodiluizione con un aumento percentuale maggiore del plasma.

Infine, i residenti in alta quota hanno un numero di eritrociti aumentato per far fronte alla scarsità di ossigeno presente nell'atmosfera con conseguente aumento dell'ematocrito.

Aumento
Disidratazione (emoconcentrazione)
Ustioni
Vomito e diarrea
Neoplasie renali
Neoplasie epatiche
Policitemia Vera
Poliglobulie secondarie (alta quota, patologie polmonari e cardiache)
Riduzione
Anemie

ERITROPOIETINA SIERICA

Valori normali: 10-30 mU/ml

L'eritropoietina (Epo) è un ormone che regola la produzione dei globuli rossi e viene sintetizzata dalle cellule del rene e, in minor misura, dal fegato.

Il dosaggio dell'eritropoietina, in ematologia, viene utilizzato nella diagnosi differenziale delle poliglobulie (nella policitemia vera vi è una riduzione per soppressione dei valori di Epo) e per predire la risposta alla somministrazione di Epo ricombinante nel trattamento delle mielodisplasie. Non è, infatti, prescrivibile l'Epo se i suoi valori basali superano 200 mU/ml.

Aumento	Diminuzione
Anemia	Policitemia Vera
Ipossia	Insufficienza renale cronica
Policitemia secondaria	
Leucemie acute	
Rene policistico	
Feocromocitoma	

FERRITINA

Valori normali: 50-150 µg/L

La ferritina è una proteina sferica il cui dosaggio nel siero viene utilizzato per misurare i depositi di ferro.

E' importante considerare, nella sua interpretazione, che essa è anche una molecola della fase acuta e un marcatore tumorale aspecifico.

Aumento
Emocromatosi
Epatopatie
Etilismo cronico (anche in assenza di cirrosi)
Incongrua terapia marziale
Sovraccarico marziale da trasfusioni
Neoplasie
Infezioni acute e croniche
Artrite reumatoide
Lupus eritematoso sistemico

Diminuzione
Carenza marziale
Carenza di vitamina C

INDICI ERITROCITARI

I cosiddetti indici eritrocitari descrivono le caratteristiche fisiche dei globuli rossi e sono forniti insieme a tutti gli altri parametri dall'esame emocromocitometrico ottenuto con i moderni contaglobuli.

Essi sono:

VOLUME GLOBULARE O CORPUSCOLARE MEDIO (MCV)

valori normali: 80-95 fl

Misura le dimensioni medie dei globuli rossi per cui un'anemia sarà definita normocitica se ha MCV normale, microcitica o macrocitica per valori, rispettivamente di MCV inferiori o superiori ai valori di norma.

Fisiologicamente il neonato ha una macrocitosi e il bambino tra 1 e 3 anni una microcitosi.

EMOGLOBINA CORPUSCOLARE MEDIA (MCH)

valori normali: 26-34 pg

Misura il contenuto medio di emoglobina per globulo rosso. Di scarsa utilità nella classificazione delle anemie.

CONCENTRAZIONE EMOGLOBINICA CORPUSCOLARE MEDIA (MCHC)

valori normali: 31-37 g/dL

Misura la concentrazione media di emoglobina in un dato volume di globuli rossi. Un valore di MCHC > 37 g/dL è quasi sempre un artefatto con la sola eccezione della sferocitosi che mostra spesso valori aumentati di MCHC.

RED-CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW)

valori normali: 11-14%

Misura l'ampiezza della curva dei volumi eritrocitari, cioè la variabilità nella taglia dei globuli rossi. Un RDW elevato consente di identificare la cosiddetta anisopoichilocitosi (dimensioni e forma diversa degli eritrociti con un diverso grado di emoglobinizzazione).

LATTICODEIDROGENASI (LDH) SIERICA

Valori normali: 120-240 U/l

E' un enzima che catalizza la conversione del lattato in piruvato ed è presente nel citoplasma delle cellule di vari tessuti: miocardio, muscolo, fegato, cervello, globuli rossi, ecc.

Nel siero sono presenti varie isoforme della LDH:

Isoenzima	Distribuzione (%)	Tessuti
LDH ₁	18-33	Miocardio, eritrociti, cervello, muscoli, rene
LDH ₂	24-40	Miocardio, eritrociti, cervello, muscoli, rene
LDH ₃	18-30	Rene, cervello
LDH ₄	6-16	Fegato, muscolo, rene, polmone
LDH ₅	2-13	Fegato, muscolo, rene, polmone

Un aumento della LDH si osserva in varie condizioni patologiche:

Anemie emolitiche Anemie megaloblastiche Leucemie Linfomi Mononucleosi infettiva Infarto del miocardio Infarto polmonare Infarto renale Shock Epatite virale Metastasi epatiche Colangite Miositi Distrofie muscolari Traumi estesi Glomerulonefrite Pielonefrite cronica Necrosi tubulare Neoplasie diffuse Ipotiroidismo

Riguardo alla diagnostica differenziale delle anemie, occorre tenere presente che LDH si trova notevolmente aumentato (da 5 a più volte)

nell'anemia megaloblastica e moderatamente aumentato (da 3 a 5 volte)
nelle anemie emolitiche.

RETICOCITI

Valori normali: 50.000-100.000/ μ L.

L'eritroblasto ortocromatico alla fine del suo percorso maturativo perde gli organuli citoplasmatici, espelle il nucleo picnotico, circola nel sangue per 24 ore circa (contiene ancora al suo interno granuli citoplasmatici residui, principalmente mitocondri e poliribosomi che scompariranno nell'eritrocita adulto, con un residuo di acido ribonucleico) e viene definito reticolocito. Normalmente i reticolociti costituiscono l'1% dei globuli rossi e, in termini di valori assoluti, hanno un numero compreso tra 50.000 e 100.000/ μ L per un tasso di emoglobina normale.

La conta dei reticolociti può essere effettuata su strisci di sangue periferico mediante colorazione, per lo più con blu brillante di cresile, che consente di evidenziare, mediante precipitazione, gli organuli citoplasmatici ancora presenti nella cellula e che poi scompariranno nel globulo rosso più maturo. Attualmente la conta reticolocitaria viene ottenuta mediante contatori automatici.

L'importanza della conta reticolocitaria risiede nella sua utilità come mezzo per valutare la capacità di risposta midollare ad incrementare la produzione di globuli rossi stimolata da uno stato anemico.

Aumento	Diminuzione
Gravidanza	Aplasia midollare
Parto	Eritroblastopenia
Attività fisica	Leucemie
Acclimatamento	Malattie mieloproliferative
Anemie da perdita di sangue	Anemia megaloblastica
Anemie emolitiche	Anemie da nefropatie
Malattie mieloproliferative	Anemia da epatopatie
Farmaci (vitamina B12, acido folico, anabolizzanti)	Anemie da collagenopatie
Terapia marziale	Anemie da neoplasie

SIDEREMIA

Valori normali: 50-150 µg/dL

Misura la quantità di ferro legato alla transferrina presente nel siero.

Aumento
Emolisi
Talassemia
Anemia megaloblastica
Aplasia midollare
Terapie trasfusionali
Emocromatosi
Etilismo cronico
Malattie epatiche acute e croniche

Diminuzione
Ridotto apporto di ferro
Aumento delle richieste (gravidanza, allattamento, infanzia)
Ridotto assorbimento (resezione gastrica, acloridria, diarrea cronica)
Perdite (emorragie digestive, malattie emorragiche, ipermenorrea, ematuria)
Flogosi croniche
Neoplasie
Carenza vitamina C e B ₆

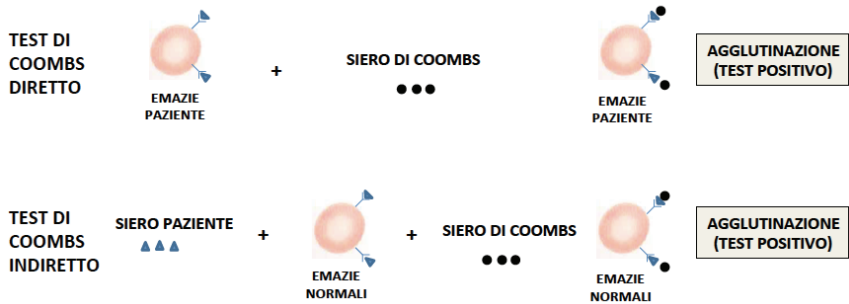
TEST DI COOMBS

Valore normale: negativo

Il test di Coombs diretto permette di identificare la presenza di anticorpi, o frazioni del complemento, già legati alla superficie dei globuli rossi.

Il test viene eseguito incubando *in vitro* i globuli rossi del paziente con un siero polivalente di antiglobuline umane, chiamato appunto siero di Coombs. Se sulla superficie dei globuli rossi del paziente sono presenti anticorpi o frazioni del complemento, si stabiliscono dei legami crociati che comportano l'agglutinazione delle emazie e quindi il test risulterà positivo.

Il test di Coombs indiretto, invece, consente di identificare la presenza nel siero del paziente dei cosiddetti "anticorpi incompleti". Vengono incubate emazie normali con il siero del paziente in esame e con il siero antiglobuline umane (di Coombs). Se sono presenti anticorpi sensibilizzanti si avrà l'agglutinazione delle emazie e quindi il test risulterà positivo.



- ✧ Antigeni eritrocitari
- ▲ Anticorpi anti-eritrociti (Ig)
- Anticorpi anti-Ig

TRANSFERRINA

Valori normali: 215-365 mg/dl (uomini); 250-380 mg/dl (donne)

Saturazione della transferrina: 20-50%

TIBC: 255-450 µg/dL

La transferrina è una glicoproteina prodotta dal fegato e responsabile del trasporto del ferro ai tessuti. La transferrina circolante può essere libera o legata a due molecole di ferro trivalente.

Un parametro correlato alla transferrinemia è la cosiddetta Total Iron Binding Capacity (TIBC) che si ottiene dividendo la concentrazione del ferro sierico con quella della transferrina totale. Valuta la quantità di ferro che la transferrina è complessivamente in grado di legare. Una TIBC inferiore ai

valori di riferimento è da interpretare come una situazione di insufficiente capacità di trasporto del ferro.

La saturazione della transferrina è la percentuale di transferrina legata rispetto alla quantità totale di transferrina. Essa si calcola dividendo la sideremia (mcg/dL) per la transferrina sierica (mg/dL) x 1,42 e moltiplicando quanto ottenuto x 100.

Nella Tabella sottostante sono riportati i valori generalmente ottenuti nelle varie patologie.

Patologia	Sideremia	TIBC	Saturazione transferrina	Ferritina
Siderocarenza	↓	↑	↓	↓
Emocromatosi	↑	↓	↑	↑
Malattie croniche	↓	↓	↓	=/↑
Anemia emolitica	↑	=/↓	↑	↑

VITAMINA B12 E FOLATI

Valori normali: Vitamina B12: 150-300 ng/L; Folato 3,89-26,8 ng/ml

La determinazione della concentrazione di vitamina B12 e della vitamina B9 (folato) si utilizza per determinarne eventuali carenze. Il termine "Folato" viene normalmente utilizzato per far riferimento alla forma naturale del composto che, invece quando presente come additivo in alimenti e bevande viene indicato come "Acido Folico".

Vitamina B12 e folati fanno parte del complesso delle vitamine B e, insieme alla vitamina C, cooperano per la produzione delle proteine. Inoltre, vitamina B12 e acido folico sono indispensabili per la formazione dei globuli rossi e dei leucociti, per la riparazione di cellule e tessuti e per la sintesi del DNA. Entrambi devono essere assunti con la dieta dal momento che non possono essere prodotti dall'organismo.

Una carenza di vitamina B12 o folati può provocare anemia macrocitica per cui la loro valutazione laboratoristica serve per confermare la diagnosi di una anemia megaloblastica.

Vitamina B12

Aumento	Diminuzione
Leucemie acute e croniche	Inadeguato apporto (dieta vegetariana stretta)
Policitemia Vera	Gastrectomia totale o parziale
Leucocitosi	Gastrite atrofica
Metastasi epatiche	Gastrite corrosiva
Epatopatie acute e croniche	Morbo di Crohn
	By-pass ileale
	TBC intestinale
	Neoplasie
	Morbo celiaco
	Farmaci
	Diverticolosi
	Poliposi familiare
	Gravidanza (aumentato consumo)

Acido Folico

Aumento	Diminuzione
Deficit di vitamina B12 Dieta vegetariana	Dieta incongrua Alcoolismo Malassorbimento intestinale Farmaci (idantoinici, salicilati, estroprogestinici, izoniazide, neomicina) Aumentata richiesta (infanzia, gravidanza, neoplasie, emolisi) Antagonisti Methotrexate Trimetoprim Pirimetamina Pentamidina

Valori ematologici normali (range) della serie eritroide nelle varie età della vita

Parametri	Giorni 1	Mesi 1-2	Mesi 6-11	Anni 1-3	Anni 4-7	Anni 8-13	Adulti femmine	Adulti maschi
Hb (g/dl)	16,5 - 21,5	10,6 - 16,4	10,4 - 15,6	9,6 - 15,6	10,2 - 15,2	12,0 - 15,0	12 - 15	14 - 18
GR (1×10^6 /mmc)	4,1 - 6,1	3,4 - 5,0	3,6 - 5,2	3,4 - 5,2	4,0 - 5,2	4,0 - 5,4	4,0 - 5,4	4,6 - 6,0
Hct (%)	48 - 68	32 - 50	35 - 51	38 - 48	34 - 48	35-49	35 - 49	40 - 54
MCV (fl)	95 - 125	83 - 107	76 - 92	78 - 94	80 - 94	80 - 94	80 - 100	80 - 100
MCH (pg)	30 - 42	27 - 37	23 - 31	23 - 31	23 - 31	26 - 32	26 - 32	26 - 32
MCHC (%)	30 - 34	31 - 36	32 - 36	32 - 36	32 - 36	32 - 36	32 - 36	32 - 36
RDW (%)	-	-	11,5 - 14,5	11,5 - 14,5	11,5 - 14,5	11,5 - 14,5	11,5 - 14,5	11,5 - 14,5
Reticoloci (%)	1,5 - 5,8	0,8 - 2,8	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5	0,5 - 1,5

RDW è molto elevato nei neonati, con un range tra 14,2 e 19,9% nei primi pochi giorni di vita, con una graduale riduzione fino al raggiungimento di livelli adulti dai 6 mesi di vita.

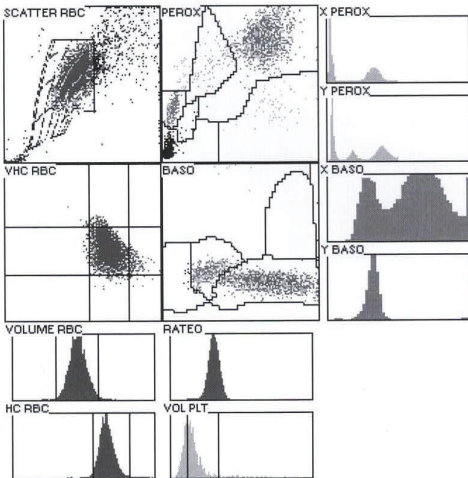
Modificata da Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM, 2012

CASI CLINICI

In questa sezione sono riportati gli emocromi di alcuni pazienti con alcune notizie cliniche per una rapida discriminazione dell'anemia, iniziando con il quadro di un emocromo normale.

EMOCROMO NORMALE

TEST	RISULTATI ABN	UNITA'	VALORI NORMALI
G.ROSSI (RBC)	4,34	x10.e6 /uL	(4,00 - 5,40)
EMOGLOBINA (HGB)	13,7	g/dL	(12,0 - 16,0)
EMATOCRITO (HCT)	40,1	%	(35,0 - 48,0)
VOL.CELL.MEDIO	92,3	fL	(80 - 97)
MCH	31,5	pg	(26,0 - 33,0)
MCHC	34,2	g/dL	(32,0 - 37,0)
RDW	12,8	%	(11,0 - 15,5)
HDW	2,54	g/dL	(2,2 - 3,2)
PIASTRINE (PLT)	318	x10.e3 /uL	(140 - 400)
MPV	8,9	fL	(7,2 - 11,1)
G.BIANCHI (WBC)	7,76	x10.e3 /uL	(4,00 - 10,00)
NEUTROFILI%	70,1	%	(40,0 - 75,0)
LINFOCITI %	20,7	%	(20,0 - 45,0)
MONOCITI %	4,4	%	(4,0 - 10,0)
EOSINOFILI%	2,9	%	(0,0 - 7,0)
BASOFILI %	0,5	%	(0,0 - 1,5)
LUC %	1,4	%	(0,0 - 5,0)
NEUTROFILI#	5,44	x10.e3 /uL	(1,9 - 8,0)
LINFOCITI #	1,61	x10.e3 /uL	(0,9 - 5,2)
MONOCITI #	0,34	x10.e3 /uL	(0,16 - 1,0)
EOSINOFILI#	0,23	x10.e3 /uL	(0,0 - 0,7)
BASOFILI #	0,04	x10.e3 /uL	(0,0 - 0,2)
LUC #	0,11	x10.e3 /uL	(0,0 - 0,4)

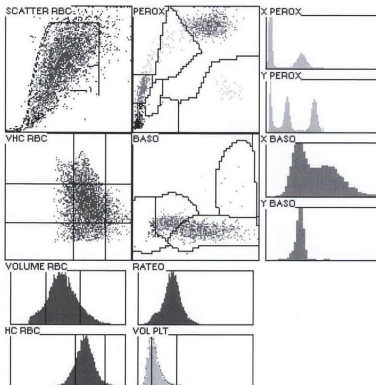


CASO CLINICO N. 1

Uomo di 75 anni

Si reca dal proprio medico curante per astenia insorta da qualche mese ed in progressivo peggioramento.

TEST	RISULTATI	ABN	UNITA'	VALORI NORMALI
G.ROSSI (RBC)	2,20		x10.e6 /uL	(4,20 - 5,60)
EMOGLOBINA (HGB)	6,5		g/dL	(13,0 - 17,5)
EMATOCRITO (HCT)	19,9		%	(37,0 - 54,0)
VOL.CELL.MEDIO	90,1		fL	(80 - 97)
MCH	29,7		pg	(26,0 - 33,0)
MCHC	33,0		g/dL	(32,0 - 37,0)
RDW	27,6		%	(11,0 - 15,5)
HDW	4,20		g/dL	(2,2 - 3,2)
PIASTRINE (PLT)	119		x10.e3 /uL	(140 - 400)
MPV	7,7		fL	(7,2 - 11,1)
G.BIANCHI (WBC)	7,65		x10.e3 /uL	(4,00 - 10,00)
NEUTROFILI%	47,1		%	(40,0 - 75,0)
LINFOCITI %	43,7		%	(20,0 - 45,0)
MONOCITI %		3,1	%	(4,0 - 10,0)
EOSINOFILI%	2,8		%	(0,0 - 7,0)
BASOFILI %	0,2		%	(0,0 - 1,5)
LUC	3,1		%	(0,0 - 5,0)
NEUTROFILI#	3,60		x10.e3 /uL	(1,9 - 8,0)
LINFOCITI #	3,34		x10.e3 /uL	(0,9 - 5,2)
MONOCITI #	0,24		x10.e3 /uL	(0,16 - 1,0)
EOSINOFILI#	0,21		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,7)
BASOFILI #	0,02		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,2)
LUC #	0,24		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,4)



Altri parametri di laboratorio: sideremia 31 mcg/dl; ferritina 171 ng/ml; saturazione della transferrina 7%; reticolociti 22.000/mmc; LDH 1090 U/l; vitamina B12 92 pg/ml; folato 9,5 ng/ml.

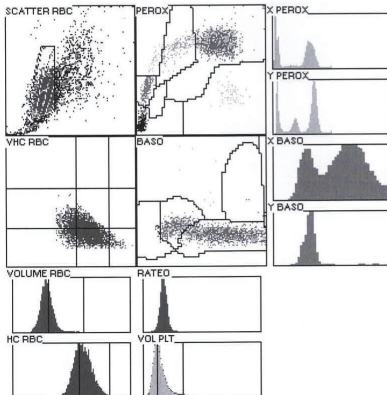
In questo paziente si ha una doppia carenza (ferro e vitamina B12) per cui il volume (MCV) dei globuli rossi non è aumentato, come ci si aspetterebbe per l'anemia megaloblastica, e non è ridotto, come ci si aspetterebbe per l'anemia sideropenica. Il valore di LDH, molto elevato, con reticolocitopenia aiuta ad inquadrare l'anemia carenziale.

CASO CLINICO N. 2

Donna di 42 anni

Esami eseguiti per astenia da circa due mesi. Ipermenorrea (utero fibromatoso)

TEST	RISULTATI	ABN	UNITA'	VALORI NORMALI
G.ROSSI (RBC)	5,52		x10.e6 /uL	(4,00 - 5,40)
EMOGLOBINA (HGB)	9,5		g/dL	(12,0 - 16,0)
EMATOCRITO (HCT)	31,6		%	(35,0 - 48,0)
VOL.CELL.MEDIO	57,2		fL	(80 - 97)
MCH	17,2		pg	(26,0 - 33,0)
MCHC	30,1		g/dL	(32,0 - 37,0)
RDW	16,9		%	(11,0 - 15,5)
HDW	3,75		g/dL	(2,2 - 3,2)
PIASTRINE (PLT)	205		x10.e3 /uL	(140 - 400)
MPV	7,2		fL	(7,2 - 11,1)
G.BIANCHI (WBC)	9,63		x10.e3 /uL	(4,00 - 10,00)
NEUTROFILI%	69,2		%	(40,0 - 75,0)
LINFOCITI %		18,3	%	(20,0 - 45,0)
MONOCITI %	7,4		%	(4,0 - 10,0)
EOSINOFILI%	2,5		%	(0,0 - 7,0)
BASOFILI %	0,5		%	(0,0 - 1,5)
LUC	2,1		%	(0,0 - 5,0)
NEUTROFILI#	6,66		x10.e3 /uL	(1,9 - 8,0)
LINFOCITI #	1,76		x10.e3 /uL	(0,9 - 5,2)
MONOCITI #	0,71		x10.e3 /uL	(0,16 - 1,0)
EOSINOFILI#	0,24		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,7)
BASOFILI #	0,05		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,2)
LUC	0,20		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,4)



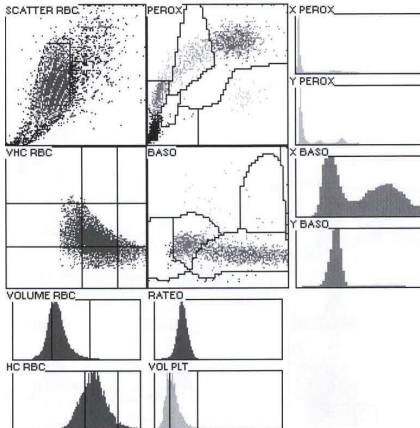
Altri parametri di laboratorio: sideremia 15 mcg/dl; ferritina 9 ng/ml; saturazione della transferrina 4%. In questa paziente si ha un quadro classico di anemia sideropenica secondaria ad ipermenorrea

CASO CLINICO N. 3.

Uomo di 48 anni.

Esegue esami per astenia da circa due mesi.

TEST	RISULTATI	ABN	UNITA'	VALORI NORMALI
G.ROSSI (RBC)	4,99		x10.e6 /uL	(4,20 - 5,60)
EMOGLOBINA (HGB)	10,4		g/dL	(13,0 - 17,5)
EMATOCRITO (HCT)	34,4		%	(37,0 - 54,0)
VOL.CELL.MEDIO	69,0		fL	(80 - 97)
MCH	20,8		pg	(26,0 - 33,0)
MCHC	30,1		g/dL	(32,0 - 37,0)
RDW	20,6		%	(11,0 - 15,5)
HDW	4,93		g/dL	(2,2 - 3,2)
PIASTRINE (PLT)	724		x10.e3 /uL	(140 - 400)
MPV	8,3		fL	(7,2 - 11,1)
G.BIANCHI (WBC)	10,22		x10.e3 /uL	(4,00 - 10,00)
NEUTROFILI%	53,0		%	(40,0 - 75,0)
LINFOCITI %	29,6		%	(20,0 - 45,0)
MONOCITI %	11,5		%	(4,0 - 10,0)
EOSINOFILI%	2,1		%	(0,0 - 7,0)
BASOFILI %	1,4		%	(0,0 - 1,5)
LUC %	2,5		%	(0,0 - 5,0)
NEUTROFILI#	5,42		x10.e3 /uL	(1,9 - 8,0)
LINFOCITI #	3,03		x10.e3 /uL	(0,9 - 5,2)
MONOCITI #	1,18		x10.e3 /uL	(0,16 - 1,0)
EOSINOFILI#	0,21		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,7)
BASOFILI #	0,14		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,2)
LUC #	0,26		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,4)



Altre indagini di laboratorio: sideremia 27 mcg/dl; ferritina 5 ng/ml; saturazione della transferrina 8%; ricerca sangue occulto nelle feci positiva.

Esegue EGDS (ernia jatale) e colonscopia (lesione ulcerata → biopsia → carcinoma).

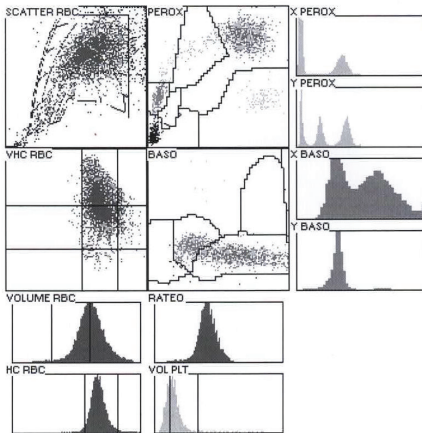
Anemia sideropenica con piastrinosi secondaria (è frequente trovare una piastrinosi di lieve entità secondaria all'anemia sideropenica).

CASO CLINICO N. 4

Donna di 78 anni.

Esami eseguiti per controllo di routine in paziente con malattia di Alzheimer.

TEST	RISULTATI	ABN	UNITA'	VALORI NORMALI
G. ROSSI (RBC)		2,68	x10.e6 /uL	(4,00 - 5,40)
EMOGLOBINA (HGB)		11,1	g/dL	(12,0 - 16,0)
EMATOCRITO (HCT)		33,0	%	(35,0 - 48,0)
VOL.CELL.MEDIO		123,0	fL	(80 - 97)
MCH		41,4	pg	(26,0 - 33,0)
MCHC	33,7		g/dL	(32,0 - 37,0)
RDW		16,9	%	(11,0 - 15,5)
HDW	2,78		g/dL	(2,2 - 3,2)
PIASTRINE (PLT)	376		x10.e3 /uL	(140 - 400)
MPV	8,6		fL	(7,2 - 11,1)
G. BIANCHI (WBC)	7,34		x10.e3 /uL	(4,00 - 10,00)
NEUTROFILI%	53,7		%	(40,0 - 75,0)
LINFOCITI %	36,2		%	(20,0 - 45,0)
MONOCITI %		3,7	%	(4,0 - 10,0)
EOSINOFILI%	4,2		%	(0,0 - 7,0)
BASOFILI %	0,3		%	(0,0 - 1,5)
LUC %	1,9		%	(0,0 - 5,0)
NEUTROFILI#	3,94		x10.e3 /uL	(1,9 - 8,0)
LINFOCITI #	2,66		x10.e3 /uL	(0,9 - 5,2)
MONOCITI #	0,27		x10.e3 /uL	(0,16 - 1,0)
EOSINOFILI#	0,31		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,7)
BASOFILI #	0,02		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,2)
LUC #	0,14		x10.e3 /uL	(0,0 - 0,4)



Altre indagini di laboratorio: LDH 1987 U/l; bilirubina indiretta 1,1 mg/dl; sideremia 154 microg/dl; ferritina 102 ng/ml; saturazione della transferrina 27%; vitamina B12 54 pg/ml; folato 4,2 ng/ml.

Anemia megaloblastica de deficit di vitamina B12 e folato.

CASO CLINICO N. 5

Donna di 67 anni.

Esegue gli esami di controllo perché in precedenza trattata con ferro endovena per anemia sideropenica non responsiva alla terapia con ferro per via orale.

EMOCROMO			
RBC (GLOBULI ROSSI)	5,06		10 ⁶ /mm ³ 3,9 - 5,4
HGB (EMOGLOBINA)	13,5		g/dl 12 - 16
HCT (EMATOCRITO)	41,5		% 36 - 45
MCV (VOLUME CORP. MEDIO)	81,9		fL 80 - 99
MCH (Hb CORP. MEDIA)	26,7	*	pg 27 - 32
MCHC (CONC. Hb CORP. MEDIA)	32,5		g/dl 32 - 36
RDW	17,9	*	% 11,0 - 15,5
WBC (GLOBULI BIANCHI)	8,5		10 ³ /mm ³ 4,00 - 10,00
NEU% (NEUTROFILI%)	64,7		% 55 - 70
LIN% (LINFOCITI%)	25,5		% 20 - 40
MON% (MONOCITI%)	4,2		% 3 - 12
EOS% (EOSINOFILI%)	3,9		% 1 - 4
BAS% (BASOFILI%)	0,4		% 0 - 2
LUC% (GRANDI CELLULE)	1,30		% 0,0 - 5,0
NEU# (NEUTROFILI #)	5,49		10 ³ /mm ³ 2,20 - 7
LIN# (LINFOCITI #)	2,16		10 ³ /mm ³ 0,8 - 4
MON# (MONOCITI #)	0,36		10 ³ /mm ³ 0,12 - 1,04
EOS# (EOSINOFILI #)	0,33		10 ³ /mm ³ 0,04 - 0,4
BAS# (BASOFILI #)	0,03		10 ³ /mm ³ 0 - 0,18
LUC# (GRANDI CELLULE)	0,11		10 ³ /uL 0,0 - 0,4
PLT (PIASTRINE)	183		10 ³ /uL 150 - 400
MPV (VOLUME PIASTRINE MEDIO)	10,0		fL 7,2 - 11,1

Altre indagini di laboratorio: sideremia 37 mcg/dl; ferritina 32 ng/ml; saturazione della transferrina 9%

In questo caso non possiamo fare diagnosi di anemia (Hb >12 g/dl) ma soltanto di siderocarenza.

BIBLIOGRAFIA

- Avvisati G. *Ematologia pratica*. Accademia Nazionale di Medicina, II Edizione, 2005
- Barni S, Zinzani PL. *I retroscena dell'anemia*. Il Pensiero Scientifico Editore, 2012
- Begemann H, Rastetter J. *Atlante di Ematologia Clinica*. Antonio Delfino Editore, Roma, 1990.
- Bernard J, Levy JP, Clauvel JP, Rain JD, Varet B. *Ematologia*. Masson, 1981
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England Journal Medicine* 2015; 372: 1832-1843.
- Castoldi G, Liso V. *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*. Mc Graw Hill, Milano, VI Edizione, 2017
- D'Arena G, Cascavilla N. Chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Leukemia & Lymphoma* 2007; 48: 1072-1080.
- Finberg KE, Heney MM, Campagna DR et al. Mutations in *TMPR556* cause iron-refractory iron-deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40: 569-571.
- Girelli D. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* 2018; 107: 16-30.
- Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014; 123: 326-333.
- Yenilmez ED & Tuli A. Laboratory approach to anemia. *Current topics in anemia*. Doi.org/10.5772/intechopen.70359; 2018
- Madon E, Gabutti V, Miniero R. *Ematologia e oncoematologia pediatrica*. Masson, 1998
- Pasricha S-R. Anaemia in pregnancy. Not just iron deficiency. *Acta Haematologica* 2013; 130: 279-280.
- Pasricha S-R, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021; 397: 233-248.

Petz LD & Garatty G. Immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA, USA, 2004.

Rodak BF, Fritsma GA, Keohane EM. Hematology. Clinical principles and applications. 4th Edition, Elsevier, 2012.

Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lochart E, Foucar K. How I investigate acquired megaloblastic anemia. Int J Lab Hematol 2022 (prepublished online)

Tura S. Lezioni di Ematologia. Società Editrice Esculapio, Bologna, VI Edizione, 2003.

Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The hemoglobinopathies, p. 2329. In: Scriver R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.: The metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, VI ed, 1989.

INDICE

Presentazione	pag. 9
Prefazione	11
Introduzione	13
Principali quadri clinici di anemia	25
Approfondimenti	45
Principali esami di laboratorio utili per l'inquadramento delle anemie	73
Casi clinici	89
Bibliografia	101

La medicina è una scienza in perenne evoluzione e ciò è frutto della ricerca costante in tutti i settori di questa disciplina, inclusa l'ematologia. Il contenuto di questo testo riflette le conoscenze acquisite al momento in cui esso è stato scritto.

L'autore sarà grato al lettore che desidera far pervenire commenti e suggerimenti (giovannidarena@libero.it).

