

RENATO ROSSI GIUSEPPE RESSA

IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



ventottesimo modulo

© 2004 Pillole.org

LE ANEMIE

Ressa:

La condizione ematologica che più frequentemente vediamo nella nostra pratica è sicuramente l'anemia (o per meglio dire le anemie).

L'anemia è una condizione morbosa che, a volte, il clinico cerca direttamente perchè ne vede i segni e i sintomi nel paziente (pallore di cute e mucose, tachicardia, ipotensione, astenia), altre volte è un reperto casuale che viene evidenziato da analisi ematochimiche di routine.

Rossi:

Nell'uno e nell'altro caso bisogna sempre ricordare che l'anemia **non è una malattia ma un sintomo** di svariate condizioni cliniche: non basta diagnosticare l'anemia, bisogna stabilirne la causa sottostante; per questo motivo va considerato un errore la prescrizione di generiche cure antianemiche con ferro e/o preparati polivitaminici senza tentare un inquadramento diagnostico di base.

Nella pratica quotidiana le **forme più comuni** sono le **anemie sideropeniche** (circa il 40% dei casi) e **quelle dovute a malattie croniche** (un altro 40%). Si vedono poi con una certa frequenza le anemie pluricarenziali dell'anziano dovute a diete inadeguate e/o malassorbimento (sono in genere anemie miste da deficit di ferro, folati e vitamina B12), le anemie macrocitarie dell'etilista e le talassemie.

Ressa

Mi sembra perfetto, ma, innanzitutto, come definiresti esattamente l'anemia ?

Rossi:

La diagnosi di anemia si pone con il **dosaggio dell'emoglobina**. I valori generalmente considerati normali sono compresi tra 12 e 14 g/dL nell'uomo e 11 e 13 g/dL nella donna.

La prima decisione da prendere è se considerare anemico, e quindi meritevole di ulteriori accertamenti, un soggetto con valori di emoglobina appena al di sotto del range di normalità. E' evidente che anche per l'emoglobina, come per tutti i parametri biologici, vi è una distribuzione nella popolazione generale secondo una curva gaussiana. La definizione dei valori di normalità è quindi un fatto per certi versi arbitrario, anche se utile ai fini pratici. L'unico consiglio che si può dare è quello di basarsi sulla valutazione clinica del paziente e sul buon senso. Il tempo può essere usato come criterio diagnostico aggiuntivo. Nei casi borderline si può, se non vi sono segni clinici che orientino verso una determinata patologia, ricontrollare a breve il dato che potrebbe anche normalizzarsi.

Ressa

Ci puoi dire quali sono i parametri iniziali per classificare le anemie?

Rossi

Per un primo iniziale orientamento possono bastare 2 esami: l'*emocromocitometrico* e la conta dei *reticolociti*.

Dall'*emocromo* ricaviamo, oltre al dosaggio dell'emoglobina, il volume globulare medio delle emazie (**MCV**) che ci permette di dividere le anemie in tre grandi gruppi:

- 1 anemie microcitarie: **MCV < 80** micron
- 2 anemie normocitarie: **VMCV tra 80 e 100** micron
- 3 anemie macrocitarie: **MVC > 100** micron

Per quanto riguarda i **reticolociti** essi sono eritrociti giovani appena rilasciati dal midollo; contengono ancora piccole quantità di RNA che si presentano come un reticolo basofilo alla colorazione con blu di metilene.

La percentuale normalmente presente è compresa tra 0,8% e 2,5%. Essi esprimono l'attività eritropoietica del midollo: l'ausilio diagnostico maggiore si ha quando sono molto bassi (< 0,1%) o molto alti (>3%). Questo valore in percentuale deve però tener conto dell'anemia perché se diminuisce il numero dei globuli rossi si ha un aumento percentuale dei reticolociti che non è un aumento reale. È preferibile quindi esprimere i reticolociti in valore assoluto: il loro numero varia generalmente da **40.000 a 80.000** per mmc.

Valori > **100.000** per mmc permettono di individuare una anemia con aumentata produzione midollare.

La conta del numero assoluto dei **reticolociti** ci permette, quindi, di dividere le anemie in due grosse categorie:

- 1 le **anemie iper-rigenerative (reticolociti aumentati)**
- 2 le **anemie normo - iporigenerative (reticolociti normali o ridotti)**

Infine, per l'inquadramento delle anemie sono molto importanti i parametri che esplorano il *metabolismo marziale e l'esame del midollo*. Nelle anemia iper-rigenerative l'esame del midollo è raramente indicato perché mostra solo una iperplasia della serie rossa, mentre è spesso necessario nelle anemia normo-iporigenerative.

Ressa:

Se sei d'accordo passerei subito ad esaminare il primo gruppo di anemie, quello delle **MICROCITICHE NORMO – IPORIGENERATIVE**, quelle, cioè con:

MCV inferiore a 80 micron e numero assoluto di **reticolociti** normale o basso.

Quanti tipi comprende?

Rossi:

Vi sono essenzialmente quattro tipi di anemie microcitiche iporigenerative o normorigenerative:

- 1 **anemie sideropeniche**
- 2 **talassemie**
- 3 **anemie sideroblastiche**
- 4 **anemie associate a malattie croniche**

Farei un rapido accenno preliminare riguardante il **metabolismo del ferro**: quello introdotto con gli alimenti viene assorbito e si lega alla transferrina, una beta-globulina che ha il compito di trasportarlo ai compartimenti di deposito (ove è immagazzinato sotto forma di ferritina) e al midollo per la sintesi dell'emoglobina.

La transferrina è saturata dal ferro per circa il 30-35%, mentre per il restante 65-70% è in forma libera o insatura. Può venire dosata come proteina (valori normali 200 - 300 mg/dL) oppure come TIBC (Total Iron-Binding Capacity = capacità totale di legare il ferro). I valori normali di TIBC sono di 300 - 360 mcg/dL.

Poiché la quota satura della transferrina corrisponde alla sideremia (valori normali nell'adulto: 50 - 150 mcg/dL nella donna e 60 - 160 nell'uomo), la quota insatura della transferrina può essere calcolata sottraendo la sideremia dalla TIBC e viene spesso espressa in percentuale.

Il complesso transferrina - ferro a livello del midollo si lega ad una glicoproteina di membrana presente sulle cellule della serie rossa detta **recettore della transferrina** (TfR) permettendo così l'entrata del ferro nella cellula per la sintesi dell'emoglobina.

In seguito a processi proteolitici i TfR liberano nel plasma i recettori solubili della transferrina (sTfR) che si possono dosare. I valori normali del sTfR sono di 0,8-2,3 mg/dL; aumenti significativi si ritrovano nelle anemie sideropeniche, mentre una diminuzione si riscontra nelle anemie aplastiche e nell'insufficienza renale cronica.

Il ferro che serve come deposito si lega ad una proteina (apoferritina) per formare la **ferritina** che svolge quindi la funzione di **riserva marziale**. Essa si ritrova nel sangue e nei tessuti di deposito (fegato, milza e midollo) e costituisce una fonte di ferro facilmente utilizzabile in caso di bisogno. **Il dosaggio della ferritina serve quindi per valutare le riserve di ferro dell'organismo.**

Ressa:

Non c'entra nulla con le anemie, ma visto che parliamo di metabolismo del ferro, puoi dirci quando dobbiamo sospettare l'esistenza di una emocromatosi, patologia di cui si parla ora più che in passato?

Rossi:

Bisogna calcolare la percentuale di saturazione della transferrina. Per fare questo è necessario munirsi di una calcolatrice e moltiplicare la transferrina per 1,25 trovando così il valore della TIBC. Successivamente si divide la sideremia per la TIBC e si moltiplica il tutto per 100.

Una formula alternativa per calcolare la percentuale di saturazione della transferrina è la seguente: si divide la sideremia per la transferrina e si moltiplica il risultato per 70,9.

Si deve sospettare una emocromatosi e quindi richiedere il test genetico quando la percentuale di saturazione della transferrina così calcolata superare il 55% nell'uomo e il 50% nella donna.

Ressa:

Bene, anche questa è archiviata. Riprendiamo il discorso che ci interessa: abbiamo classificato, in prima istanza, l'anemia che abbiamo trovato nel paziente, come appartenente al gruppo delle microcitiche ipo-normorigenerative; qual è il passo successivo?

Rossi:

La prima cosa da fare è confermare o escludere una anemia da **carenza marziale (sideropenica)**.

In quelle da carenza di ferro la sideremia si abbassa e quindi aumenta la TIBC (cioè la capacità totale della transferrina di legare il ferro) perché si ha una maggior percentuale di transferrina insatura, e ovviamente la ferritina è bassa. In alcuni casi la ferritina può essere normale (forme iniziali, alcuni tumori o epatopatie coesistenti che tendono ad innalzare la ferritina) per cui risulta difficile differenziare la sideropenia dalle anemie associate a malattie croniche.

In questi casi è utile il dosaggio del recettore solubile della transferrina, che sarà elevato nella anemia sideropenica e normale o ridotto nelle anemie associate a malattie croniche. In alcuni casi bisogna eseguire l'esame del midollo che permette di confermare o escludere la carenza di ferro.

Ressa:

D'accordo, ma una volta classificata, dobbiamo pur risalire alle cause dell'anemia, che poi è il fine ultimo della nostra ricerca, visto che abbiamo detto che l'anemia non è una malattia di per sé.

Rossi:

Certamente e ti dico che le cause più frequenti di anemia sideropenica sono le iper-polimenorree, le gravidanze e gli allattamenti ravvicinati, le emorragie digestive occulte (ulcera peptica, varici esofagee, tumori intestinali, malattie infiammatorie croniche intestinali), malassorbimento (gastrectomia totale o parziale, celiachia misconosciuta dell'adulto, che va sempre ricercata), scarso apporto alimentare (diete esclusivamente vegetariane, anziani soli con difficoltà a prepararsi i pasti, lattanti con dieta esclusivamente latte).

La diagnosi di anemia sideropenica impone quindi un **approfondimento diagnostico**. La somministrazione empirica di ferro può essere ammessa solo quando la causa è ragionevolmente evidente (gastrectomia, mestruazioni eccessive, gravidanze multiple). **E' importante ripetere che in caso di anemia sideropenica va escluso, in modo categorico, un sanguinamento occulto gastrointestinale che potrebbe nascondere una neoplasia.**

Ressa:

Passiamo al secondo sottogruppo di questo primo blocco.

Rossi:

La seconda possibilità da prendere in considerazione in caso di anemia microcitica è la **talassemia** in cui però sono normali sia la sideremia sia la ferritina.

La forma più nota è la **beta-talassemia**, abbastanza frequente nel nostro paese come condizione di portatore sano, che si evidenzia con l'assetto emoglobinico..

Tale esame permette di dimostrare la presenza di quantità elevate di emoglobine anomali (HbA2 > 2-3% ed HbF > 1%). Nelle forme eterozigoti vi può essere solo una microcitosi o un'anemia lieve-moderata, di solito i pazienti sono asintomatici, hanno un'aspettativa di vita normale e non richiedono terapia. Soprattutto non va somministrato ferro!, errore terapeutico comune a meno che l'RDW sia alto, ad indicare una concomitante carenza marziale. Ricordo che con la sigla RDW si intende l'indice di distribuzione eritrocitaria che esprime la cosiddetta anisocitosi cioè la variabilità delle dimensioni delle emazie: nelle talassemie l'RDW è normale mentre è aumentato (> 14) nelle carenze di ferro.

Le forme omozigoti (morbo di Cooley) sono caratterizzate da valori molto elevati di HbF (fino al 90%), da importante anemia con ittero, calcolosi biliare, ulcere agli arti inferiori, splenomegalia, alterazioni ossee dovute all'iperattività midollare (ispessimento delle ossa del cranio e degli zigomi, fratture patologiche delle ossa lunghe), pubertà ritardata o assente, sovraccarico di ferro. Le trasfusioni purtroppo aggravano l'emocromatosi e devono essere associate alla terapia chelante. Attualmente nei bambini affetti da Cooley in cui sia possibile trovare un donatore compatibile si esegue il trapianto di midollo.

Per il medico pratico l'importanza della talassemia risiede soprattutto nel **riconoscimento degli eterozigoti per un'efficace prevenzione pre-natale.**

L'**alfa-talassemia** è difficile da riconoscere perché l'assetto emoglobinico è normale e spesso la diagnosi viene fatta per esclusione di altre condizioni di anemia microcitica (per la diagnosi di certezza si ricorre all'analisi genetica).

Ressa

Se sei d'accordo passerei al sottogruppo successivo: le **anemie associate a malattie croniche** che spesso vengono goffamente inserite in quelle sideropeniche.

Rossi

Il problema è che possono essere anch'esse microciticche, anche se più spesso mostrano un MCV normale.

In queste anemie la sideremia può essere ridotta ma, non essendoci sideropenia, la ferritina è normale o elevata: ritrovare valori di ferritina > 100 ng/ml con sideremia bassa e microcitosi è una buona dimostrazione di depositi marziali adeguati e deve orientare verso una anemia da malattie croniche.

In alcuni casi si può sovrapporre una carenza di ferro. In questo caso la ferritina rimane a valori inferiori a 100 ng/ml. Nelle anemie dovute a malattie croniche l'RDW è normale, ritrovarlo aumentato conferma la sideropenia.

Nei casi dubbi si può ricorrere al dosaggio del recettore solubile della transferrina, come ricordato prima.

Le condizioni che più spesso portano a questo tipo di anemia sono:

- 1 le malattie infiammatorie croniche (arterite temporale, artrite reumatoide, collagenopatie, morbo di Crohn)
- 2 infezioni croniche (tubercolosi, malaria)
- 3 vari tipi di neoplasie e linfomi
- 4 attualmente anche le anemie associate a diabete, scompenso cardiaco e BPCO vengono incluse in questa categoria.

Tuttavia la condizione di base non deve essere necessariamente cronica: l'anemia può presentarsi transitoriamente durante il decorso di qualsiasi infiammazione o infezione acuta.

Il meccanismo con cui si instaura l'anemia può essere complesso, dipendente dalla condizione sottostante, ma in generale si assiste ad un sequestro del ferro proveniente dai globuli rossi senescenti nel sistema reticolo-endoteliale con conseguente indisponibilità per la sintesi dell'eme (difetto di utilizzazione del ferro). Altri meccanismi invocati sono un modesto accorciamento della vita eritrocitaria e una ridotta produzione di eritropoietina.

Ressa.

Dai che abbiamo quasi finito il primo blocco, ci rimane il sottogruppo più raro.

Rossi:

Sì, è quello delle **anemie sideroblastiche** (più spesso normocitiche) che sono dovute ad un difetto nella sintesi dell'anello porfirinico. Sono sia congenite sia acquisite (alcool, piombo).

Sideremia e ferritina sono normali o aumentati e la diagnosi è di pertinenza specialistica perché richiede l'esame del midollo (si vedono sideroblasti - cioè precursori dei globuli rossi contenenti granuli di ferro disposti ad anello). Le forme idiopatiche sono attualmente considerate un tipo di mielodisplasia.

Nella tabella 1 ho riassunto la diagnosi differenziale delle anemie microcitiche.

Tabella 1. Diagnosi differenziale delle anemie microcitiche

	Sideremia	Ferritina	Recettore solubile per la transferrina	Hb A2 Hb F
A. sideropenica	bassa	bassa	elevato	normale
A. da malattie croniche	bassa	normale o elevata	normale o ridotto	normale
Talassemie	normale o elevata	normale	normale	elevate
A. sideroblastiche	normale o elevata	normale o elevata	normale	normale

Ressa:

Non ti faccio tirare il fiato e ti chiedo cortesemente di passare al secondo blocco di anemie, quelle **NORMOCITICHE NORMO – IPORIGENERATIVE** quelle cioè con:

MCV normale, compreso quindi tra 80 e 100 micron, e numero di **reticolociti** normale o basso.

Rossi:

Sono anemie che si riscontrano spesso, di **non facile inquadramento** perché le cause possono essere molteplici.

L'approccio più semplice è quello di **escludere in prima istanza le seguenti cause:**

- 1 anemie sideropeniche in fase iniziale (all'inizio infatti queste anemie possono mostrare un MCV ancora normale, anche se verso i valori più bassi del range di normalità)
- 2 anemie associate a malattie croniche
- 3 anemia in corso di insufficienza renale (di solito l'anemia si sviluppa per valori di creatinina > 3 mg/100 ml o di clearance della creatinina < 45 ml/min)
- 4 anemia da endocrinopatie : generalmente si riscontra un'anemia sia in corso di ipotiroidismo che di ipertiroidismo; cause rare sono il morbo di Addison e il panipopituitarismo

Qualora non si arrivi ad una diagnosi, bisogna ricorrere ad un **esame del midollo** (aspirato e biopsia) per escludere o confermare **cause più rare**, di pertinenza specialistica:

- 1 anemie aplastiche: di solito è presente anche un grado, più o meno marcato, di aplasia della serie bianca e delle piastrine; circa la metà dei casi sono idiopatici; in qualche caso vi è l'esposizione a sostanze chimiche (benzene, arsenico), a radiazioni o a farmaci (antibiotici come il cloramfenicolo, FANS, antineoplastici, anticonvulsivanti, ecc.); un caso particolare è l'aplasia limitata alla sola serie rossa (pure red cell) che qualche volta è associata ad un timoma o ad una infezione da parvovirus
- 2 infiltrazioni midollari (anemia mieloftica): più spesso si tratta di metastasi midollari a partenza da tumori primitivi (di solito mammella o prostata); altre volte di sostituzione del midollo da parte di cellule leucemiche o di plasmacellule (mieloma); oppure può trattarsi di mielofibrosi (sostituzione del midollo da parte di tessuto fibrotico)
- 3 anemie sideroblastiche: attualmente vengono classificate tra le mielodisplasie, una serie di sindromi che spesso evolvono verso una leucemia.

Ressa:

Passerei ad un gruppo di anemie che si vedono sempre più spesso, le

MACROCITICHE NORMO-IPORIGENERATIVE caratterizzate cioè da:

MCV superiore a 100 micron e numero assoluto dei **reticolociti** normale o basso

Rossi:

Le anemie macrocitiche si distinguono in megaloblastiche e non megaloblastiche.

Le **anemie megaloblastiche** sono dovute alla mancata sintesi del DNA: il citoplasma matura mentre si interrompe la maturazione del nucleo.

Le emazie sono molto grandi, con MCV > 110 micron; le alterazioni non si limitano alla serie rossa ma si estendono alle altre linee cellulari per cui si hanno, all'esame dello striscio periferico, anche piastrine voluminose e polimorfonucleati iper-segmentati. L'esame del midollo mostra precursori abnormemente grandi.

Le **anemie non megaloblastiche** sono dovute ad anomalie della membrana cellulare e si riscontrano soprattutto in caso di epatopatie avanzate o ipotiroidismo severo, ma anche in corso di emolisi, emorragia acuta, mieloma multiplo, anemia aplastica, leucemie, mielofibrosi.

Le due cause più frequenti di anemia megaloblastica sono il deficit di vitamina B12 e il deficit di folati.

La **vitamina B12** è presente nella carne, nel pesce, nelle uova e nel latte e derivati.

I depositi dell'organismo sono così rilevanti che è difficile avere una carenza di vitamina B12 per cause dietetiche (soggetti vegetariani o etilisti cronici che non consumano neppure latte, uova e

derivati oppure neonati allattati da madri vegetariane). Le riserve nell'organismo di cobalamina possono bastare per alcuni anni, per cui l'anemia si instaura lentamente.

Di solito la carenza di vitamina B12 è dovuta a deficit di assorbimento. La vitamina B12 si lega ad una proteina prodotta dalle cellule parietali del fondo gastrico (fattore intrinseco) e viene poi assorbita a livello dell'ileo terminale.

Un ridotto assorbimento si può avere nelle gastrectomie totali o parziali (mancata produzione del fattore intrinseco per atrofia grave della mucosa residua), nella sindrome dell'ansa cieca (tasche intestinali fatte in corso di interventi chirurgici che facilitano una proliferazione eccessiva di batteri che riducono l'assorbimento di vitamina B12), nella ileite cronica terminale (morbo di Crohn) e nelle exeresi ileali, nella insufficienza pancreatica (gli enzimi pancreatici facilitano l'assorbimento della vitamina B12), nelle parassitosi (tenia dei pesci).

La causa più nota di ridotto assorbimento di vitamina B12 è però *l'anemia perniciosa*, una situazione tipica di solito dell'anziano in cui vengono prodotti degli autoanticorpi verso la mucosa gastrica e contro il fattore intrinseco. Essa si associa frequentemente ad altre malattie autoimmuni (soprattutto tireopatie) e produce sintomi neuro-psichiatrici (paranoia, confusione mentale, demenza, atassia, ecc.). Più spesso i sintomi neurologici sono sfumati (perdita della sensibilità, diminuzione dei riflessi, ipostenia). In realtà i sintomi neurologici possono comparire non solo nella anemia perniciosa ma anche in altre condizioni di deficit di vitamina B12 ed essere presenti anche in assenza di anemia.

Raramente un deficit di vitamina B12 si verifica per aumentate richieste (ipertiroidismo, infanzia, gravidanza).

Ressa.

E l'acido folico?

Rossi:

L'acido folico è presente soprattutto negli ortaggi verdi, nella frutta, nel fegato animale e nei funghi. Una lunga cottura dei cibi li distrugge.

Diversamente dalla vitamina B12, i depositi dell'organismo possono bastare per alcuni mesi e quindi, in caso di carenza, l'anemia si manifesta precocemente.

La causa più frequente di carenza di acido folico è la dieta inadeguata: alcolisti, bambini o anziani soli che assumono pochi vegetali e cibi molto cotti.

Un ridotto assorbimento si può verificare nella celiachia, nelle gastrectomie, nel diabete mellito o a causa di certi farmaci (contraccettivi orali, cotrimossazolo). Spesso i contraccettivi orali provocano solo una modesta macrocitosi senza anemia.

Un aumentato fabbisogno può portare ad una carenza di folati: gravidanza, ipertiroidismo, neoplasie, psoriasi.

Un alterato metabolismo dei folati può essere dovuto a trattamento cronico con anticonvulsivanti, methotrexato, cotrimossazolo, antimalarici.

Nella insufficienza renale cronica si può avere una eccessiva perdita di folati attraverso la dialisi.

Nelle epatopatie croniche il meccanismo con cui si instaura una anemia macrocitica è complesso: ridotta introduzione di folati con la dieta (etilismo cronico), alterato metabolismo dei folati, eccessiva perdita di folati per via urinaria.

Ressa.

Cosa fare di fronte ad una anemia macrocitica?

Rossi:

In presenza di anemia macrocitica un tentativo terapeutico con acido folico e vitamina B12, senza una diagnosi specifica, va guardato con sospetto. Soprattutto non è corretto somministrare solo

acido folico in pazienti con deficit di vitamina B12 perché questo potrebbe correggere i quadro ematologico ma aggravare quello neurologico .

Si può consigliare al contrario di procedere subito con il **dosaggio della vitamina B12 e dei folati sierici e intraeritrocitari**, in modo da stabilire il deficit specifico. Un aumento dell'omocisteina e dell'acido metilmalonico confermano la carenza dei depositi di vitamina B12.

In alcuni casi bisognerà ricorrere all'esame del midollo per la diagnosi, in quanto le aplasie midollari, le mielodisplasie, le infiltrazioni leucemiche o la mielofibrosi possono qualche volta dare una anemia macrocitica.

Ressa:

Dai che hai quasi finito !

Passiamo al gruppo delle ANEMIE IPER-RIGENERATIVE, cioè quelle con il numero assoluto dei **reticolociti** aumentato (superiore a **100mila** per mmc)

Rossi:

Le anemie iper-rigenerative possono esser dovute ad emorragia oppure ad emolisi.

Nelle **anemie da emorragia** l'evento scatenante è spesso conosciuto, talora può avvenire in maniera occulta (emorragia da frattura delle ossa lunghe, emorragia retroperitoneale da warfarin).

Le **anemie emolitiche** sono una categoria eterogenea; il carattere distintivo è l'emolisi delle emazie. Per la diagnosi orientativa di emolisi ricordiamo l'acronimo **ERBAC**: all' Emocromo e alla conta dei Reticolociti, che abbiamo detto essere il primo passo per la classificazione di tutte le anemie, aggiungiamo:

- 1 dosaggio della **Bilirubina** (aumento della bilirubina indiretta)
- 2 dosaggio della **Aptoglobina** (glicoproteina sintetizzata dal fegato che, in caso di emolisi, si lega alla emoglobina e quindi risulterà ridotta)
- 3 test di **Coombs** :svela la presenza di anticorpi diretti contro gli antigeni della membrana delle emazia e diviene positivo nelle anemie emolitiche autoimmuni; il Coombs diretto identifica anticorpi adesi alla membrana eritrocitaria, quello indiretto anticorpi anti-emazie liberi nel plasma

Tra le **molte anemie emolitiche** descritte ricordiamo:

- 1 la sferocitosi ereditaria
- 2 le anemie emolitiche autoimmuni (idiopatiche nel 50% dei casi, virali o da micoplasma, da farmaci come l'alfametildopa e la levodopa, da collagenopatie oppure associate ai linfomi)
- 3 le emoglobinopatie e i deficit enzimatici: le talassemie, il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo, frequente in alcune regioni italiane), la falcemia (emoglobina S).
- 4 le anemie emolitiche con emazie frammentate: trauma meccanico (come nelle protesi valvolari aortiche), alcune condizioni (ipertensione grave, tumori) in cui si ha la rottura dei globuli rossi durante il loro passaggio nei piccoli vasi, alcuni mestieri che implicano un trauma ripetuto degli arti (suonatori di percussioni o chi usa a lungo il martello pneumatico, ad esempio)
- 5 ipersplenismo: condizione caratterizzata da splenomegalia con aumento della fagocitosi della milza; le cause di splenomegalia sono spesso secondarie (cirrosi epatica, trombosi portale o splenica, malattie infiammatorie come la sarcoidosi o infettive come la mononucleosi o la TBC); altre volte si tratta di malattie linfocitarie o mieloproliferative.

Mi viene in mente il caso, visto di recente, di un giovane di 17 anni che, dopo una mononucleosi importante, ha sviluppato una notevole splenomegalia con comparsa di piastrinopenia,

leucopenia e anemia; naturalmente il persistere della situazione mi ha fatto dubitare della diagnosi (la milza si palpava oltre l'ombelicale trasversa e temevo potesse essere un lifoma splenico o altra patologia maligna ematologica); con questo sospetto l'ho inviato dallo specialista. Tutti gli accertamenti, compreso l'esame del midollo, erano negativi, ma la notevole splenomegalia, che persisteva a distanza di 9 mesi dall'episodio acuto, ha reso necessaria la splenectomia: per fortuna l'esame istologico ha confermato che si trattava di una forma infiammatoria ed ha escluso cause maligne.

In generale le anemie emolitiche sono situazioni di pertinenza specialistica; al medico di Medicina Generale spetta il compito di attuare uno screening iniziale.

Ressa:

Potresti riassumere tutto quello che ci hai detto in una tabella da usare per un primo orientamento diagnostico?

Rossi:

Ecco fatto!

TABELLA 1. Primo orientamento nella diagnosi differenziale delle anemie

RETICOLOCITI NORMALI

a) MICROCITICHE

- 1** anemie sideropeniche
- 2** talassemie
- 3** malattie croniche
- 4** anemie sideroblastiche
- 5**

b) NORMOCITICHE

- 1** anemie sideropeniche all'inizio
- 2** malattie croniche
- 3** insufficienza renale
- 4** endocrinopatie
- 5** altre (per le quali spesso necessita esame del midollo come le anemie aplastiche, le infiltrazioni midollari, le anemie sideroblastiche)

c) MACROCITICHE

- 1** non megaloblastiche: epatopatie, ipotiroidismo, emolisi, ecc
- 2** megaloblastiche: deficit di vitamina B12 e deficit di folati

RETICOLOCITI AUMENTATI

a) EMORRAGIA ACUTA

b) ANEMIE EMOLITICHE

Ressa:

Mamma mia, hai finito, ce la fai a darci dei **cenni di terapia**?

Rossi:

La terapia dipende naturalmente dalla causa dell'anemia.

Una terapia "antianemica" prescritta senza una diagnosi etiologica può essere più dannosa che utile perchè potrebbe portare ad un riconoscimento tardivo di un'ulcera peptica o di una neoplasia intestinale.

Un altro errore da evitare è scambiare una talassemia per un'anemia sideropenica e somministrare ferro, aggravando così l'emocromatosi.

Nelle anemie ferroprive è consigliabile, ovviamente, una dieta ricca di ferro (carne, pesce, uova, cacao in polvere, piselli, fagioli, noci, pesche, prugne) nonché cercare di curare la situazione di base responsabile dell'anemia (emorroidi, ulcera peptica, metrorragie o ipermenorrea, ecc.).

Si somministrano contemporaneamente o solfato ferroso o suoi equivalenti, questi preparati vanno assunti prima dei pasti e correggono l'anemia, di solito, dopo almeno 2-3 mesi di trattamento.

Molti autori consigliano di continuare la terapia per almeno 6 mesi, onde ricostituire le riserve marziali e, comunque, finchè la ferritina supera i 50 ng/dL nella donna e i 100 ng/dL nell'uomo.

Per minimizzare gli effetti gastrointestinali si può tentare di ridurre il dosaggio, oppure consigliare l'assunzione subito dopo i pasti; alcuni tollerano meglio le soluzioni (sciroppi, fialoidi).

La via iniettiva e.v. va utilizzata solo se non è possibile la somministrazione orale (raramente, in casi di malassorbimento **vero**) e con molta cautela per il pericolo di reazioni anafilattiche (attualmente tale modalità di somministrazione è concessa solo in ambito ospedaliero). La via i.m. è dolorosa e comporta sia reazioni locali sia generali (febbre e brividi), per cui è poco consigliabile.

Nelle anemie da carenza di acido folico e/o vitamina B12 si utilizza una terapia sostitutiva: acido folico 1 mg/die per bocca (fino a 5 mg/die se si sospetta un malassorbimento) e vitamina B12 100 mcg/die i.m. per le prime settimane, poi 100 mcg la settimana i.m. per 1-2 mesi e infine 100 mcg/die per os. Ovviamente la via i.m. sarà necessaria quando la causa è dovuta ad un meccanismo di malassorbimento.

Nelle anemie associate all'insufficienza renale si usa l'eritropoietina alfa o beta, ma si tratta di una pratica di pertinenza specialistica. Altrettanto si può dire del trattamento delle anemie autoimmuni, di quelle emolitiche e delle anemie aplastiche o mielodisplastiche.

Ressa:

Grazie Rossi, la tua esposizione è stata un utilissimo ripasso e ci ha dato delle belle "dritte" pratiche.

Bibliografia

- The Merck Manual. Centennial Edition. Edizione Italiana. Le anemie. Pagg: 917-953
- Harrison's. Principles of Internal Medicine, 15 th Edition. Edward J. Benz, Jr. Hemoglobinopathies. Pagg 666-674. Mc Graw Hill.
- Harrison's. Principles of Internal Medicine, 15 th Edition. Bernard M. Babior and H. Franklin Bunn. Megaloblastic Anemias. Pagg. 674-680. Mc Graw Hill.
- Harrison's. Principles of Internal Medicine, 15 th Edition. H. Franklin Bunn and Wendell Rosse. Hemolytic Anemias and acute blood loss. Pagg. 681-692. Mc Graw Hill.
- J. Murtagh. Professione: Medico Generale. Anemia. Pagg: 148-153. 1° Edizione Italiana, 1995. Mc Graw Hill.
- T. G. De Loughery. Anemia: un approach to diagnosis. Indirizzo Internet: <http://www.ohsu.edu/som-hemonc/handouts/deloughery/anemia.shtml>
- F. Suzzi. Gli esami di laboratorio in Medicina Generale. Utet Periodici, 1999
- J.W. Hurst. Medicina Clinica per il Medico Pratico. 2° Edizione Italiana. Masson Editore, 1991. Pagg: 845-887
- Cecil. Compendio di Medicina Interna. Processi morbosi a carico dei globuli rossi. Pagg 400-411. 5° Edizione Italiana, 2003. Verducci Editore.

I DUE CRETINETTI E QUELLA STRANA ANEMIA

Paziente di sessantanni, ipertesa, affetta da ernia iatale con malattia da reflusso ad andamento stagionale e colon irritabile da decenni.

Si presenta da Primo Cretinetti per il solito controllo cuore-pressione, tutto bene, sta per congedarsi dal medico quando, come per inciso, dice di avere una macchia sulla coscia, la mostra a Cretinetti il quale consiglia l'immediata asportazione, diagnosi: melanoma, la resezione viene estesa anche ai linfonodi inguinali che però risultano negativi.

Passano gli anni e la paziente continua il solito tran tran di visite e controlli ematochimici, cardiovascolari, ecografie epatiche, Rx torace, tutti nella norma.

Ad un certo punto riferisce una astenia ingravescente, è molto pallida, è in atto il riacutizzarsi della malattia da reflusso, gli esami ematochimici rilevano una anemia sideropenica; Primo Cretinetti consiglia terapia marziale e sucralfato, la paziente migliora come pure gli esami ematochimici ma, dopo due mesi dalla sospensione della terapia, si riaffaccia di nuovo l'anemia.

Cretinetti prescrive una EGDS che rileva una esofagite di I grado, riprescrive ferro e gastroprotettori con nuovo successo, ma dopo qualche tempo si ripropone il problema e la paziente riferisce anche l'esacerbarsi della sua "colite", a questo punto Primo Cretinetti richiede una colonscopia che però risulta negativa.

Cretinetti è in difficoltà, "sente" che c'è qualcosa che gli sfugge e consiglia una consulenza ematologica (con cortese lettera di accompagnamento) che la paziente esegue in un primario centro diretto dal professor Massimo Cretinetti.

In questa sede viene prescritta terapia marziale per 6 mesi prima per via endovenosa e poi per bocca "perché i brevi cicli che le ha fatto fare il suo medico della mutua non sono certo sufficienti", la paziente migliora ma riferisce il riacutizzarsi dei "sintomi colitici" per cui Primo Cretinetti fa temporaneamente sospendere la terapia col ferro.

La paziente migliora ma una notte viene colta da una violenta colica addominale tanto che si ricovera d'urgenza e viene sottoposta a laparotomia.

Dopo due anni di ulteriori sofferenze muore.

*

La paziente era affetta da metastasi ileali da melanoma (è il tumore che più frequentemente dà metastasi al tubo digerente) ma i due Cretinetti non ci pensarono, fu sottoposta a resezione e viscerolisi.

Seguirono metastasi cutanee, epatiche e polmonari, tutte resecate chirurgicamente, cachessia neoplastica e morte; la paziente fu smontata pezzo per pezzo.

Cretinetti non trovò le parole giuste per fermare questi interventi inutili e fu sbigottito dal fatto che la paziente iniziava sempre le telefonate con aggiornamenti sullo stato di salute del marito cardiopatico e poi, quasi per inciso, riferiva le sue.

QUELLO STRANO ITTERO

Falchetto-Cretinetti ha tra i suoi pazienti un simpatico coetaneo che gode ottima salute. Un'estate il paziente, stimolato da Falchetto, decide di recarsi in vacanza nelle ex Due Sicilie ed esattamente nella Trinacria dove, oltre alle meraviglie paesaggistiche e monumentali, egli non lesina al suo palato le gioie della tavola e già il primo giorno consuma con la figlia un pranzo a base di primo con frutti di mare, secondo abbondante di crostacei, finale con fichi d'india, sorbetto al limone e cassatina.

Il giorno dopo la figlia viene colta da violenti dolori addominali e stato di prostrazione per cui viene chiamato il dottor Cretinetti il quale, dopo aver ascoltato lo svolgersi degli avvenimenti, con particolare riguardo al pasto luculliano, e dopo aver visitato la paziente, formula l'ipotesi di un'epatite acuta anche perché la giovane 14 enne presenta un subittero e urine ipercromiche; vista la pressione molto bassa e lo stato generale scaduto consiglia senz'altro il ricovero.

Il padre però non si fida, prende il primo aereo e la porta a Roma dal dottor Falchetto-Cretinetti il quale la visita, rileva il subittero, il pallore cutaneo e la negatività del rimanente esame obiettivo; fa eseguire analisi del sangue che mostrano emoglobina bassa, transaminasi normali e bilirubina elevata (quasi tutta indiretta), i markers dell'epatite A B C sono negativi.

La giovane sta già meglio salvo una spossatezza eccessiva, Falchetto-Cretinetti fa eseguire: aptoglobina, reticolociti, ferritina, test di Coombs, LDH e dosaggio G6PD.

I risultati confermano il sospetto di una crisi emolitica ma il test di Coombs è normale come pure il dosaggio del G6PD; la paziente non ha assunto farmaci di nessun tipo.

Falchetto vacilla, spiega il tutto al padre rimarcando il fatto che non si tratta di epatite ma di un "danno acuto ai globuli rossi" di cui non sa però spiegare la causa.

Dopo circa un mese rivede la paziente che si sente bene e Falchetto, anche se a colpevole distanza, riesce a formulare la giusta diagnosi che fu accolta con grande stupore.

*

Carenza di G6PD, acclarata rifacendo eseguire l'esame a distanza di tempo dall'episodio emolitico; i fichi d'india hanno fatto evidenziare questa patologia.