

Università degli Studi di Brescia – Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Corso integrato di Malattie del Sangue

# *Anemie*

## *Caso clinico*



UNIVERSITY  
OF BRESCIA



Chair of Hematology  
Unit of Blood Disease and  
Bone Marrow Transplantation

***Mirko Farina***

*Unit of Blood Diseases and Bone Marrow Transplantation  
Program of Cell Therapies and Research in Hematology  
University of Brescia & ASST Spedali Civili of Brescia*

**[m.farina004@unibs.it](mailto:m.farina004@unibs.it)**

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Spedali Civili

# Caso Clinico 1: M.R. 27 anni

M.R. è una **donna** di 27 anni che si reca dal medico curante per **astenia, dispnea da sforzo e cardiopalmo** comparse da 2 settimane.

## *Anamnesi familiare*

Parente	Caratteristiche
Padre	Vivente, 60 anni, in buona salute
Madre	Vivente, 58 anni, ipotiroidea in terapia sostitutiva, sempre «anemica»
Fratelli	Maschio, 29 anni in buona salute
Figli	Nubile, non figli

## *Anamnesi fisiologica*

Vita regolare, lavora come impiegata in studio commerciale. Fuma 5 sigarette/die. Non abuso alcool. Assume anticoncezionale orale

## *Anamnesi patologica remota*

Sempre stata bene in passato. Mai interventi chirurgici. Mai eseguito esami ematici

# Caso Clinico 1: M.R. 27 anni

## *Anamnesi patologica prossima*

Interrogata dal Medico Medicina Generale la paziente riferisce:

- la comparsa di colorito giallastro alle sclere e di **urine e feci di colore bruno da un paio di settimane**
- La diuresi e l'alvo sono regolari per frequenza
- Si alimenta con normale appetito
- Non ha calo di peso, nega sudorazioni e febbricola

## *E.O.*

- **Ittero sclerale e pallore cutaneo**
- Non epatomegalia
- **Splenomegalia** palpabile 2cm dall'arco costale
- Non linfadenopatie superficiali



# Cosa sospettare?

ASTENIA

CARDIOPALMO; DISPNEA DA SFORZO

SUBBITTERO; URINE E FECI SCURE

SPLENOMEGALIA

**ANEMIA**

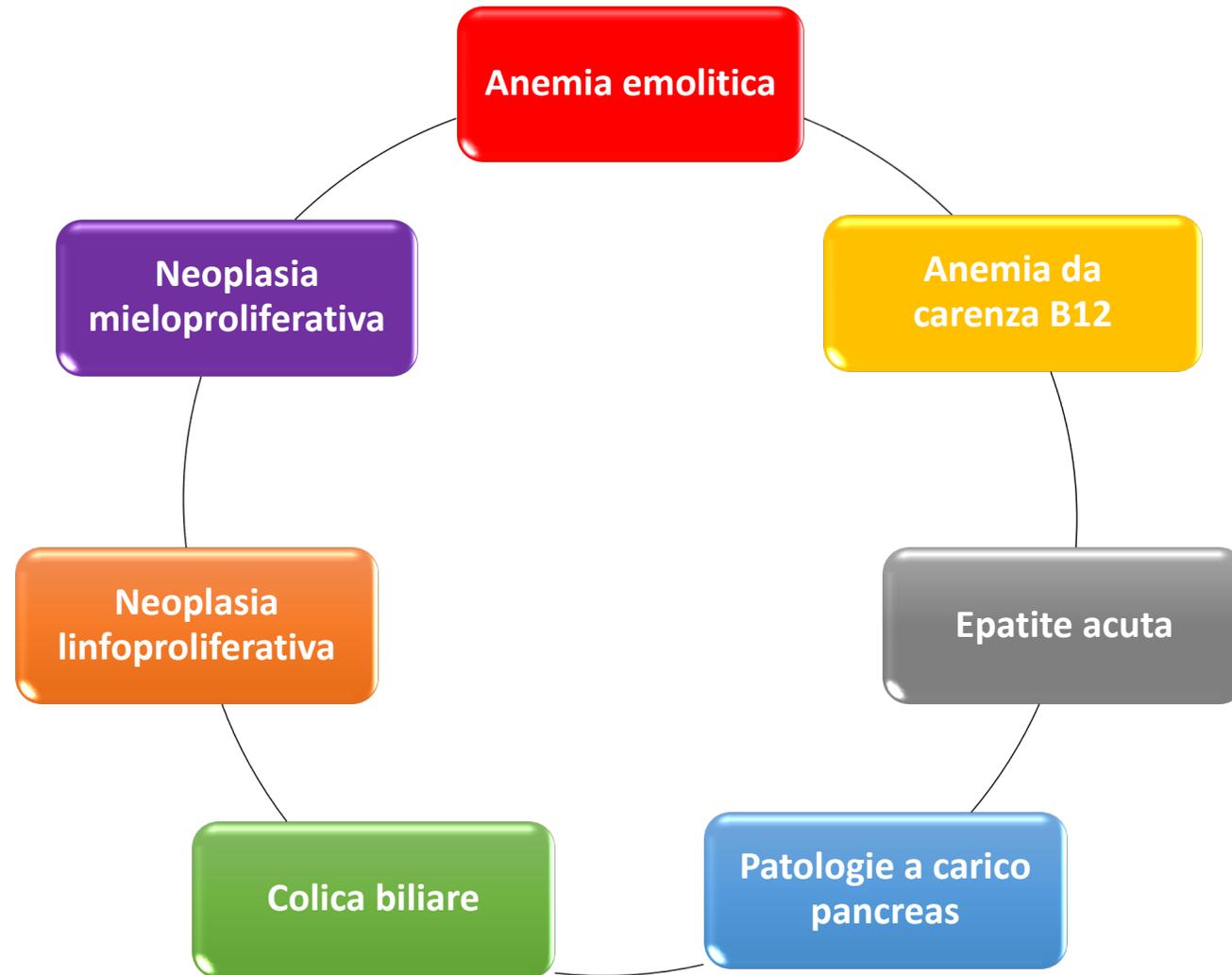
**Insuff. Cardiaca?**

**ANEMIA EMOLITICA**

**Patologia epatica/biliare**

**Patologia ematologica: anemia emolitica;  
sd linfoproliferative; sd mieloproliferative**

# Cosa sospettare?





# Quali esami richiedere per approfondimento?

Astenia, dispnea da sforzo, cardiopalmo + pallore cutaneo + subittero + feci brune --> **ANEMIA EMOLITICA**

Subittero + feci brune --> **Epatopatia? Colica biliare?**

Splenomegalia --> **da emolisi?**  
**Sd mieloproliferativa?**

## Esami ematici

Emocromo

Indici di emolisi (reticolociti, aptoglobina, LDH)

Enzimi epatici (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina frazionata)

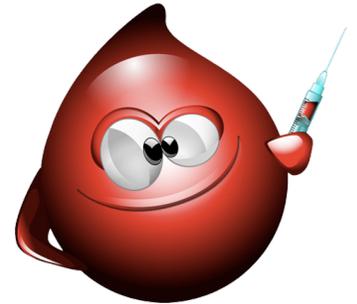
Sierologia HAV, HEV, HCV, HBV

Funzionalità renale (creatinina)

Dosaggio B12

## Esami strumentali

Ecografia addominale



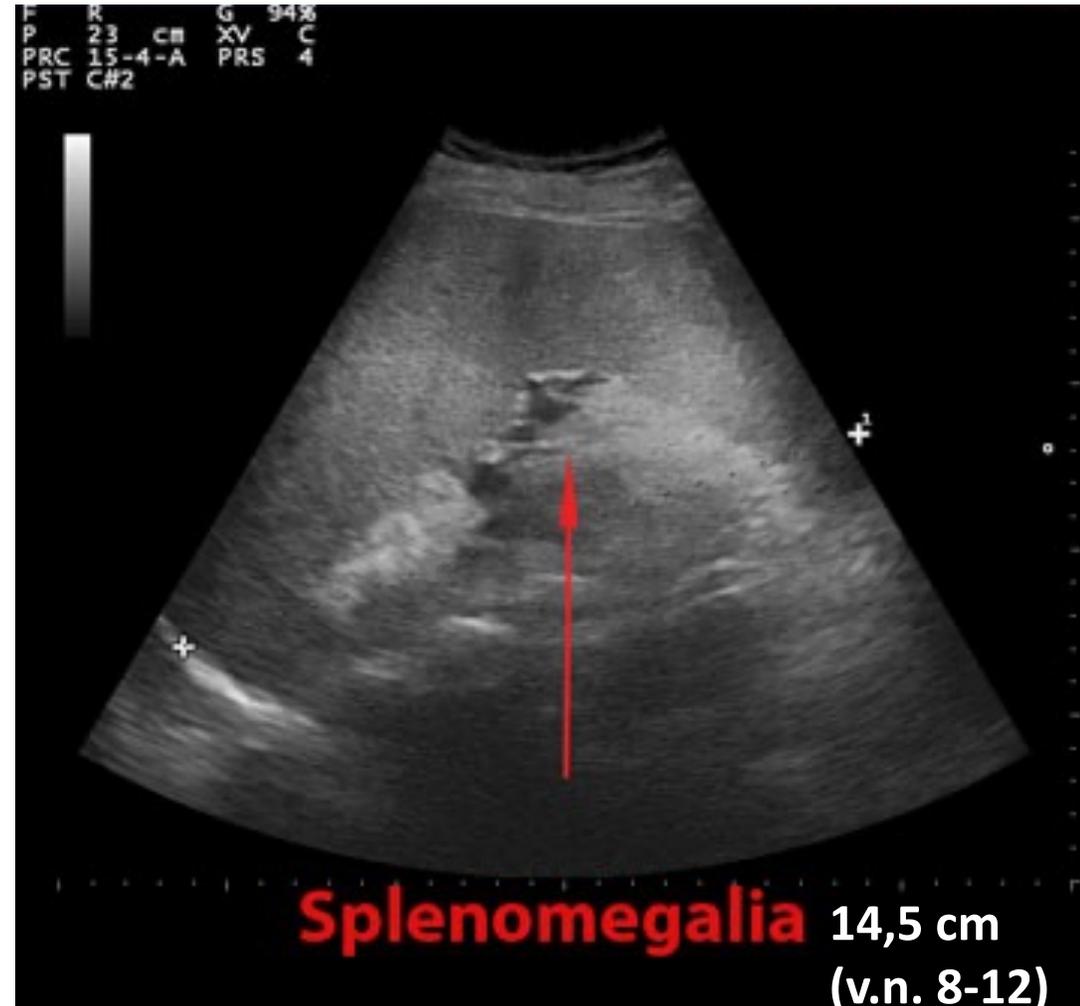
# Risultati esami ematici

<b>Esame</b>	<b>Risultato</b>	<b>Valori riferimento</b>
Globuli bianchi	6.520	4.000-10.000/mmc
Neutrofili	52%	40-74%
Linfociti	40%	20-45%
Monociti	8%	3,4-9%
Emoglobina	<b>7,6</b>	12-16 g/dL
MCV	<b>100</b>	82-99 fL
MCH	<b>28</b>	27-31 pg
RDW	<b>26%</b>	12-17%
Piastrine	378.000	150-400.000/mmc
Reticolociti	<b>299.000</b>	50-100.000/mmc
AST	27	18-39 U/L
ALT	18	10-35 U/L
ALP	47	46-122 U/L
gGT	35	25-50 U/L
LDH	<b>615</b>	135-225 U/L
Bilirubina	<b>3,75</b>	<1,20mg/dL
B. indiretta	<b>3,05</b>	
Creatinina	0,87	0,60-1,00 mg/dl
B12	376	211-900 pg/mL
HAV, HEV, HBV, HCV	neg	neg
Aptoglobina	<b>0,02</b>	0,30-2.00 g/dl

- **ANEMIA severa, lievemente macrocitica**
- **Reticolociti aumentati**
- **APTOGLOBINA CONSUMATA**
- **↑ BIL (mista)**
- **↑ LDH**

# Esito ecografia addominale

- *Fegato nei limiti della norma, con ecostruttura a sfondo normoecogeno. Non lesioni focali. Pervia la vena porta, di calibro regolare.*
- *Colecisti scarsamente distesa, nel suo lume non calcoli. Non dilatazione delle vie biliari intra ed extra epatiche.*
- *Pancreas regolare. Non dilatazione del dotto di Wirsung.*
- **Milza incrementata** (diametro 14,5cm).
- Non adenopatie in sede retroperitoneale.
- *Reni in sede, nei limiti morfo-volumetrici, a contorni regolari con spessore parenchimale conservato. Non immagini riferibili a calcoli né segni di idronefrosi.*
- *Vescica ben distesa con pareti di normale spessore. Al suo interno non si riconoscono calcoli né oggetti solidi endoluminali.*
- **Non linfadenopatie.**
- *Non versamento liquido in cavo addomino-pelvico*



# Cosa sospettiamo?

- Anemia severa
- Macrocitica
- Normocromica
- Incremento bilirubina ind
- Aumento LDH
- Riduzione aptoglobina
- Splenomegalia lieve



**Anemia  
emolitica**

Emolisi intravascolare

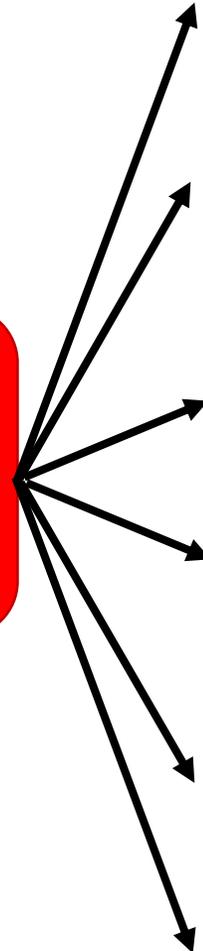
Emolisi extravascolare

Cause intrinsiche

Cause estrinsiche

Cause primitive

Cause secondarie



# Le anemie emolitiche

## Emolisi extravascolare

Cause Intrinseche	Cause Estrinseche
Difetti enzimatici (G6PD, piruvato chinasi, ecc.)	Patologie epatiche
Emoglobinopatie (talassemia, anemia falciforme, ecc.)	Ipersplenismo
Difetti di membrana (sferocitosi, ellissocitosi, stomatocitosi)	Infezioni
	Agenti ossidanti (dapstone, anilina)
	Tossici (piombo, rame, veleni)
	Anemia emolitica autoimmune (anticorpi caldi e freddi)

## Emolisi intravascolare

Cause di emolisi intravascolare
Microangiopatia trombotica (TTP, sd emolitico-uremica)
Reazioni trasfusionali (ABO incompatibilità)
Infezioni
Emoglobinuria parossistica notturna
Malattia da agglutinine fredde
Avvelenamento da piombo

# Le anemie emolitiche

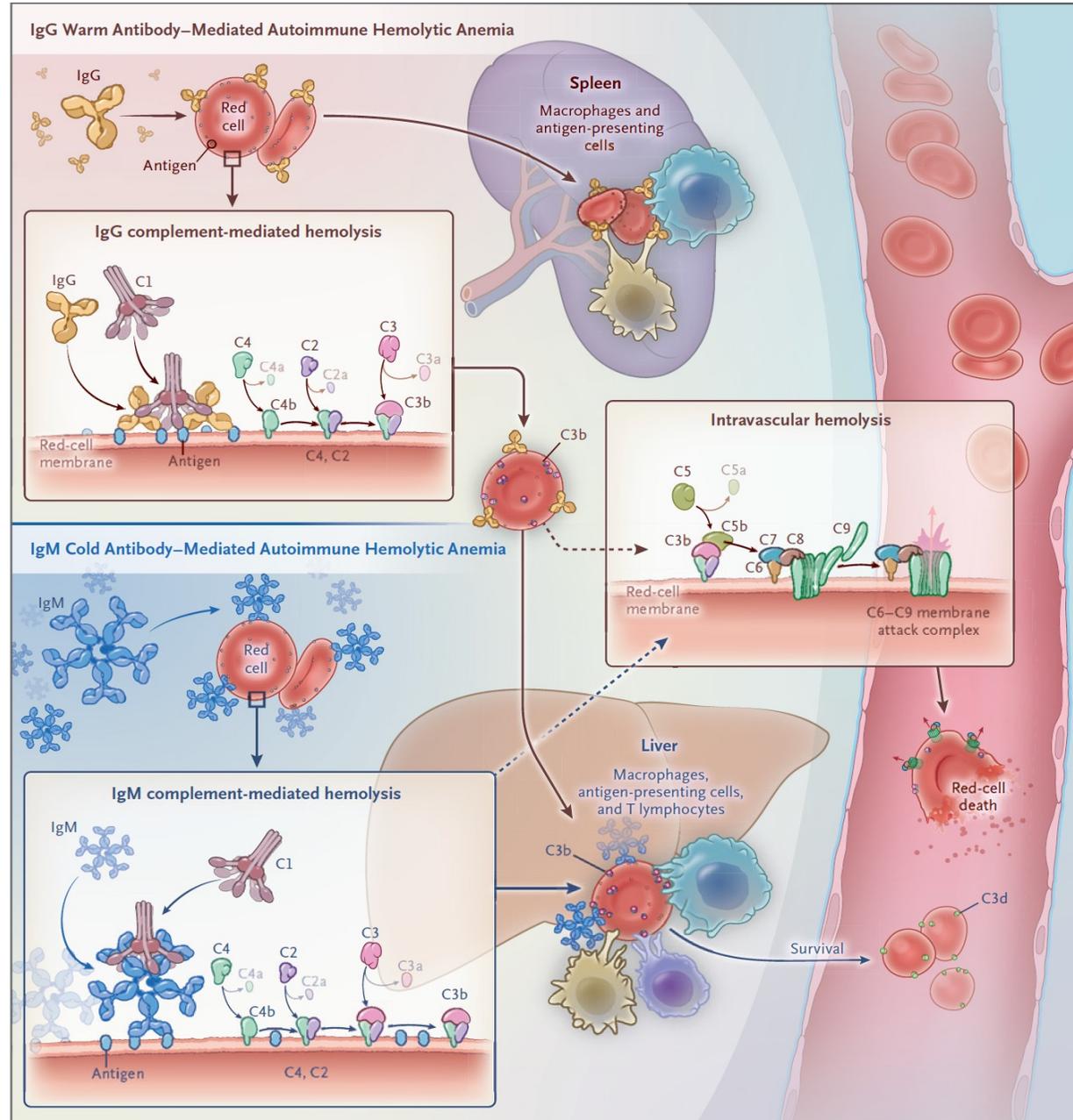
## Emolisi extravascolare

Cause Intrinseche	Cause Estrinseche
Difetti enzimatici (G6PD, piruvato chinasi, ecc.)	Patologie epatiche
Emoglobinopatie (talassemia, anemia falciforme, ecc.)	Ipersplenismo
Difetti di membrana (sferocitosi, ellissocitosi, stomatocitosi)	Infezioni
	Agenti ossidanti (dapstone, anilina)
	Tossici (piombo, rame, veleni)
	<b>Anemia emolitica autoimmune (anticorpi caldi e freddi)</b>

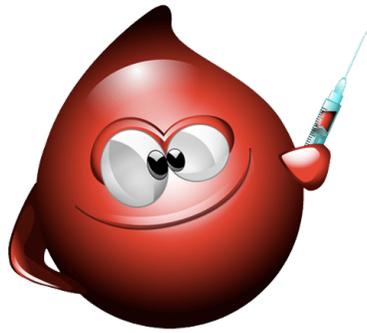
## Emolisi intravascolare

Cause di emolisi intravascolare
Microangiopatia trombotica (TTP, sd emolitico-uremica)
Reazioni trasfusionali (ABO incompatibilità)
Infezioni
Emoglobinuria parossistica notturna
Malattia da agglutinine fredde
Avvelenamento da piombo

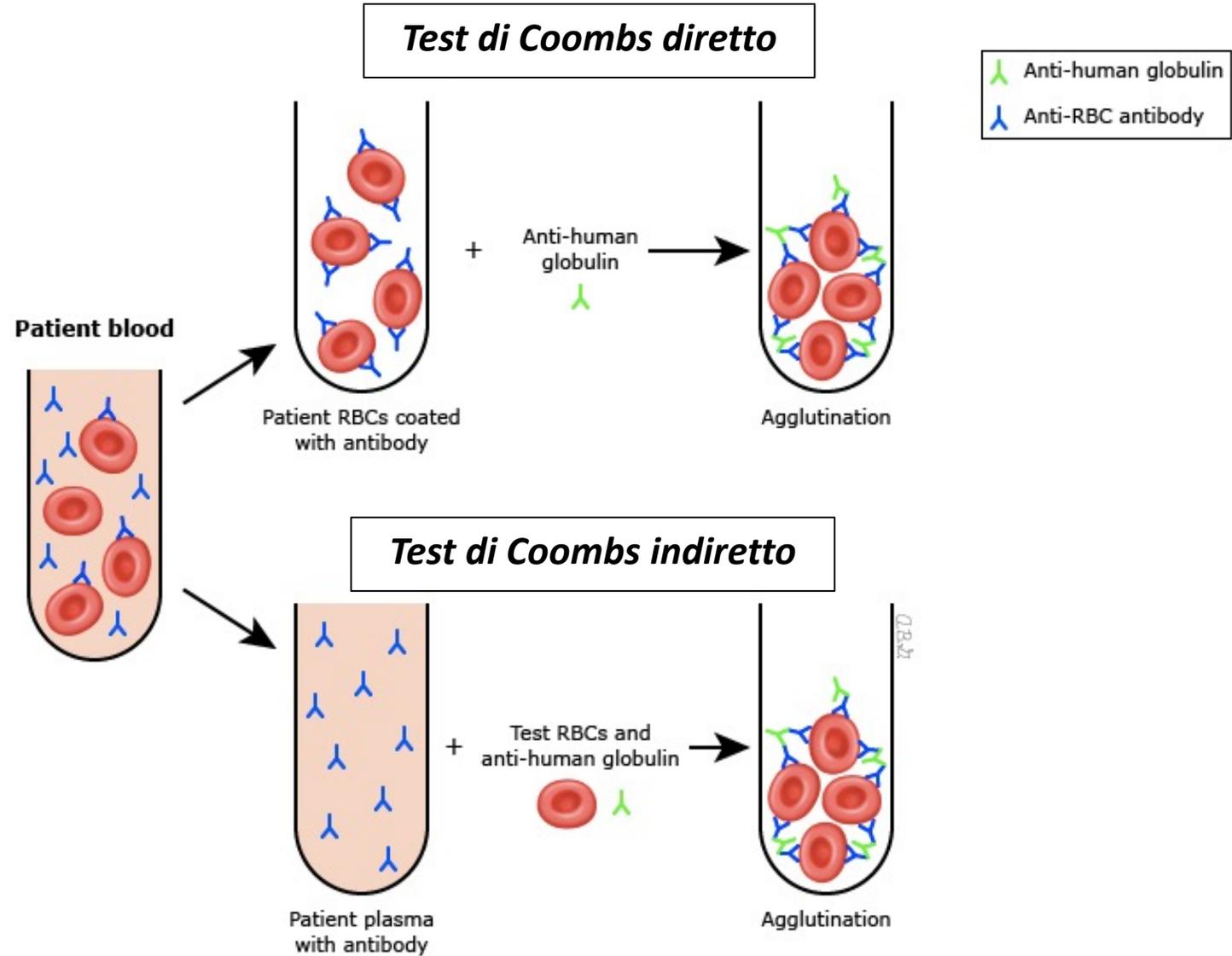
# Le anemie emolitiche/Patogenesi



# Quali esami richiedere per approfondimento?



Test di Coombs



# Risultati esami ematici

***Test di Coombs diretto***

**+++-**

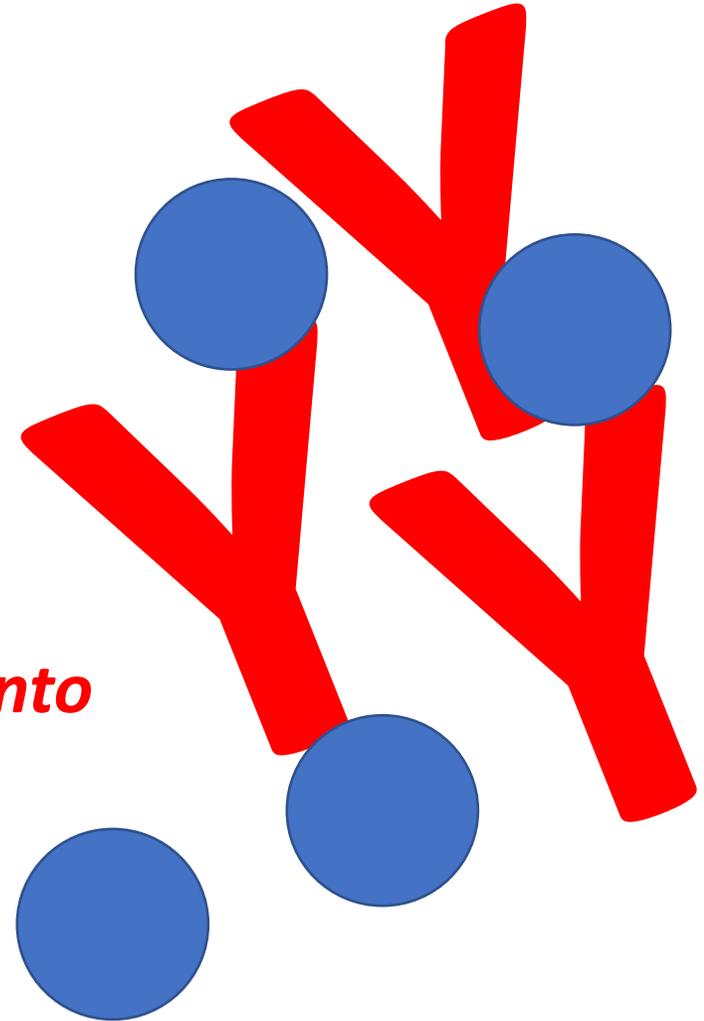
***Test di Coombs indiretto***

**+++-**

**→ Anemia emolitica autoimmune IgG + complemento**

 complemento

 IgG



# Cause di anemia emolitica autoimmune

**50%**  
**Idiopatica**

**50%**  
**Secondaria**

## Autoimmune Diseases

- Lupus
- Scleroderma
- Rheumatoid arthritis
- Ulcerative colitis

## Immunodeficiency

- Common variable immunodeficiency
- Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)
- Bone marrow transplantation
- Hypogammaglobulinemia

## Clonal lymphoproliferative disease

- Chronic lymphocytic leukemia
- Hodgkin lymphoma
- Non-Hodgkin lymphoma
- Multiple myeloma
- Monoclonal gammopathy of indeterminate significance (MGUS)

## Infections

- Human immunodeficiency virus
- Epstein-Barr virus
- Hepatitis C virus
- Babesia

## Others

- Pregnancy
- Spider bites (brown recluse spider)
- Medications (eg, penicillins, cephalosporins, methyldopa, fludarabine)

# Esami di approfondimento

## Autoimmunità

ANA (*positivo 1/160*)

ENA (*negativo*)

Anti-DNA (*negativo*)

## Immunodeficienze

Tipizzazione linfocitaria (*nella norma*)

Protidogramma (*normale*)

Ig (*nei limiti*)

## Ematologia

Tipizzazione linfocitaria (*nella norma*)

Striscio sp: *non cell patologiche*

Non adenopatie

## Infezioni

HCV *negativo*

HIV *negativo*

EBV *negativo*

## Altro

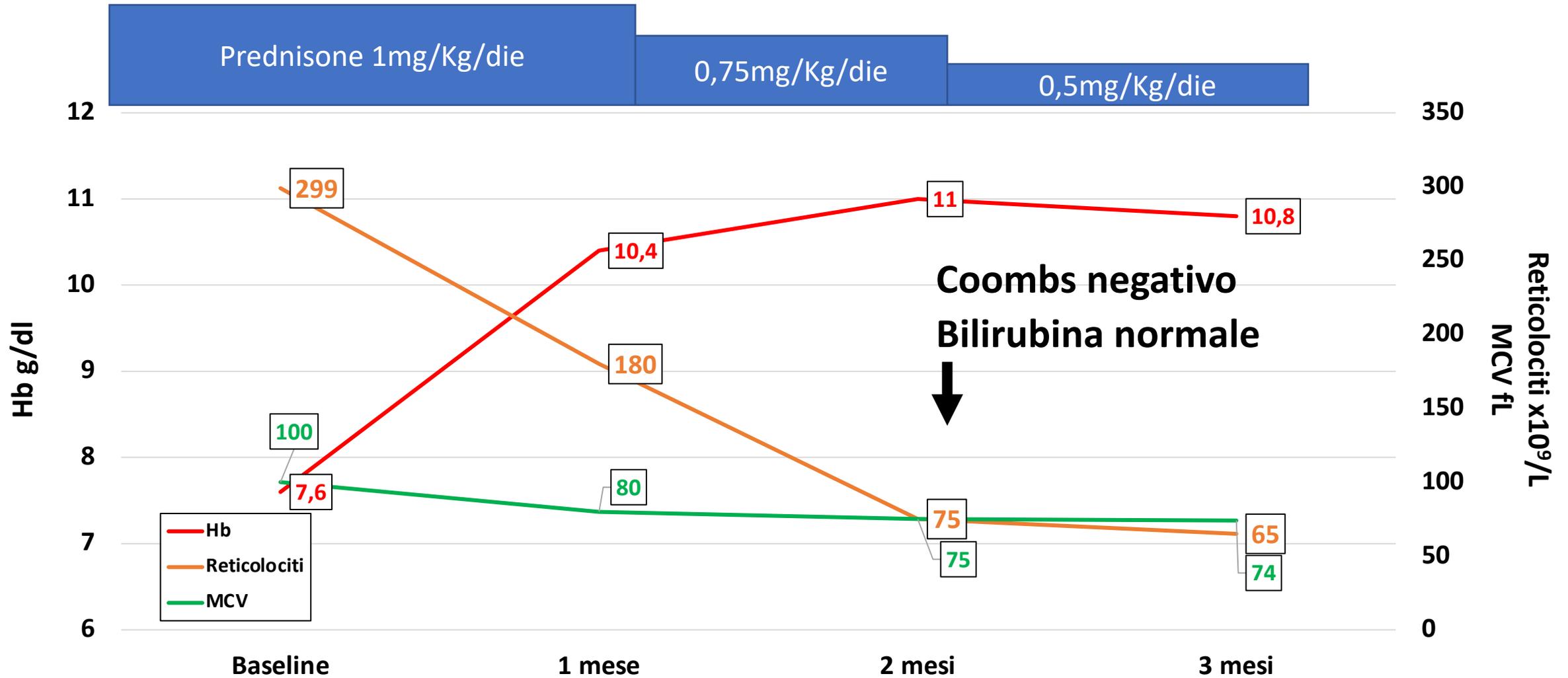
hCG *nei limiti*

No puncture insetti

Non farmaci "nuovi"

→ **Anemia emolitica autoimmune IgG + complemento idiopatica**

# Terapia



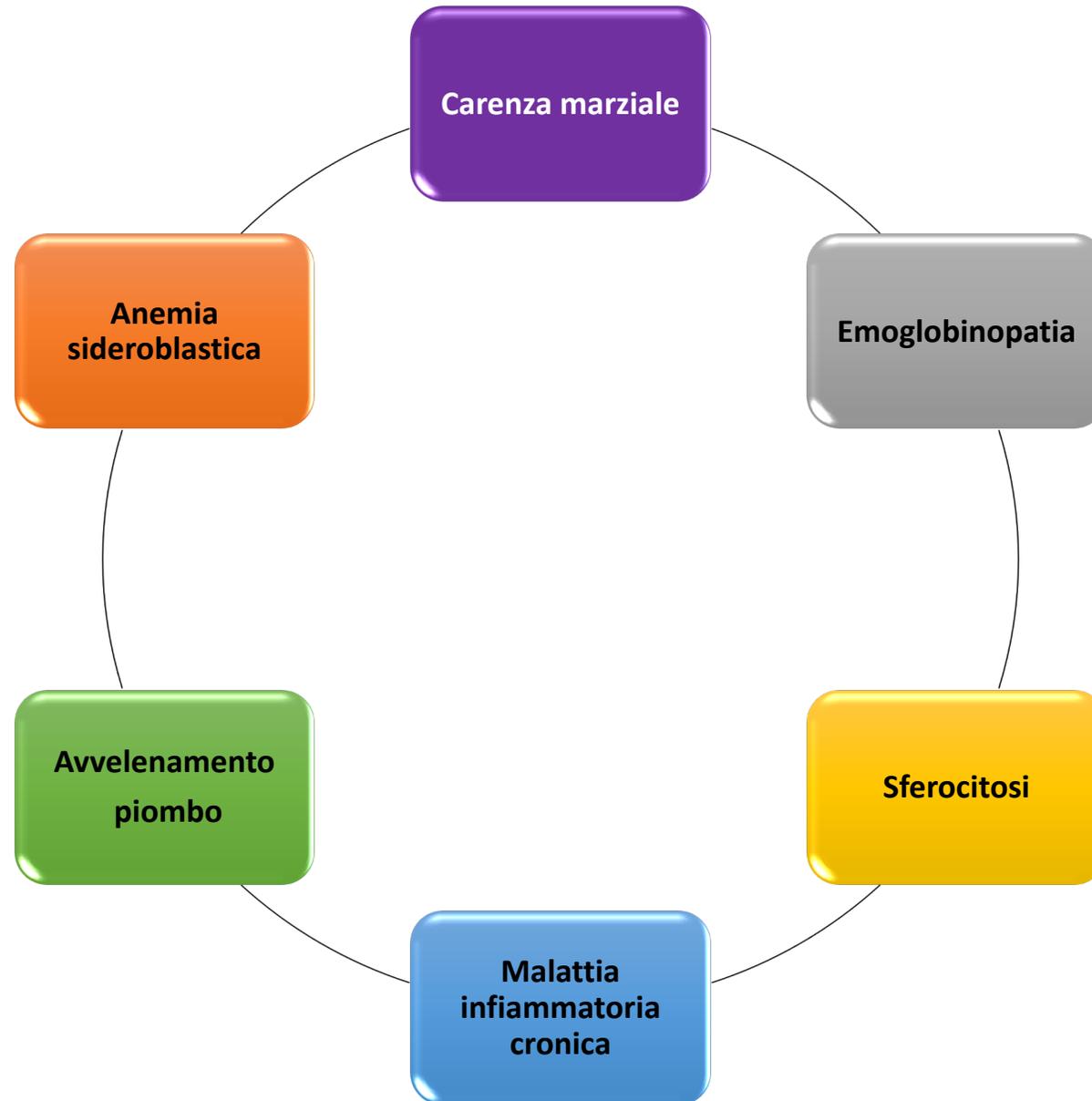
# Risposta subottimale...permane anemia lieve

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	6.800	4.000-10.000/mmc
Neutrofili	54%	40-74%
Linfociti	39%	20-45%
Monociti	8%	3,4-9%
Emoglobina	<b>10,8</b>	12-16 g/dL
Eritrociti	<b>5800</b>	4000-5200
MCV	<b>74</b>	82-99 fL
MCH	<b>24</b>	27-31 pg
RDW	<b>26%</b>	12-17%
Piastrine	312.000	150-400.000/mmc
Reticolociti	<b>75.000</b>	50-100.000/mmc
Bilirubina	<b>0,8</b>	<1,20mg/dL
LDH	<b>241</b>	135-225 U/L
Aptoglobina	<b>0,28</b>	0,30-2.00 g/dl

Test di Coombs diretto ed indiretto **negativo**



# anemia lieve microcitica... cosa sospettate?



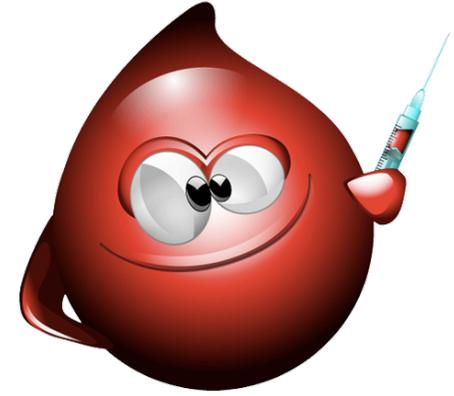
# Quali esami richiedere per approfondimento?

## ***Esami ematici***

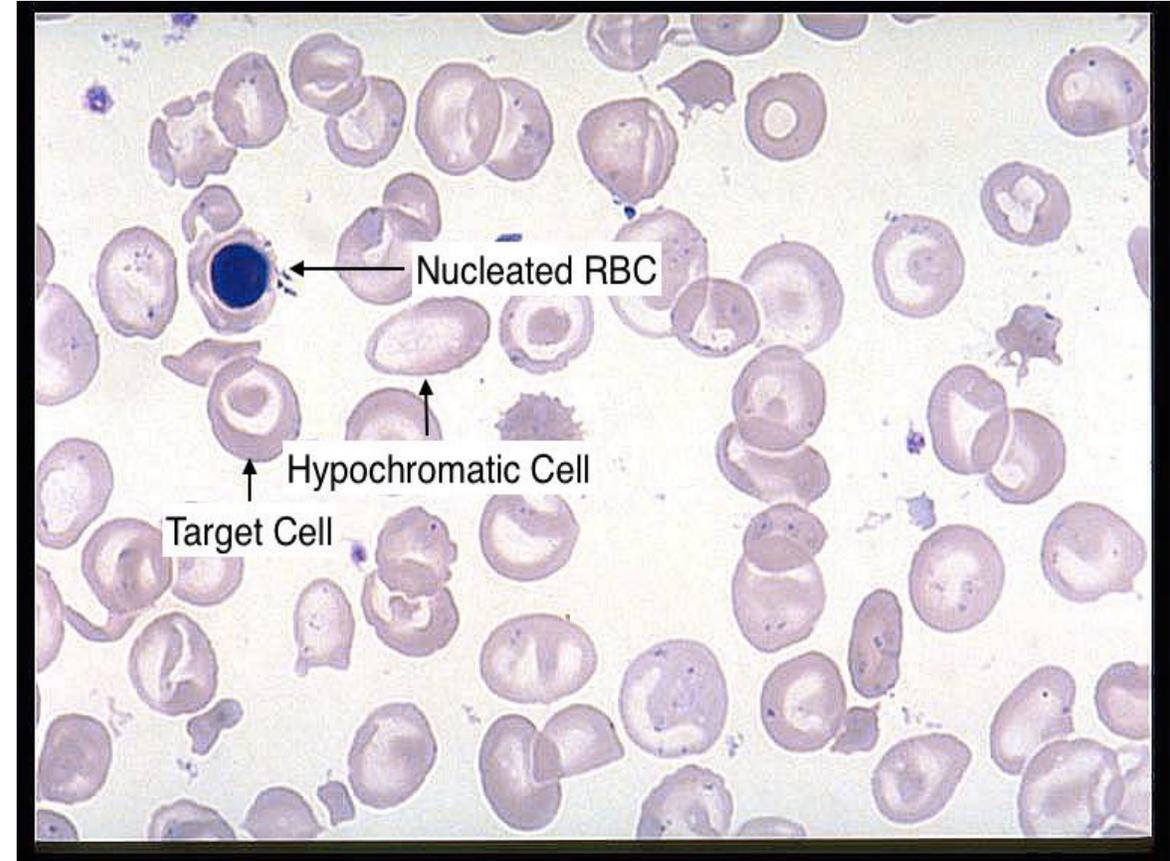
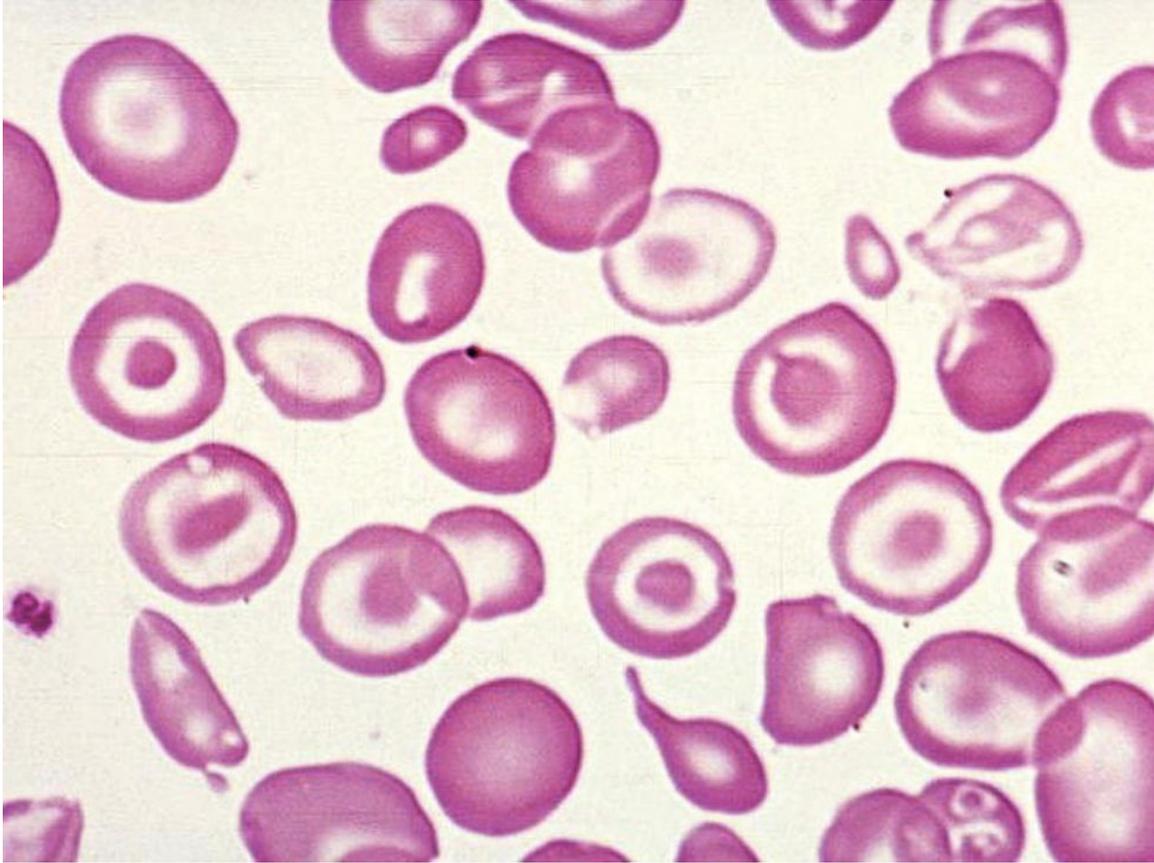
Esame dello striscio di sangue

Bilancio marziale complete (sideremia, transferrina e ferritina)

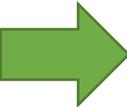
Indici di flogosi



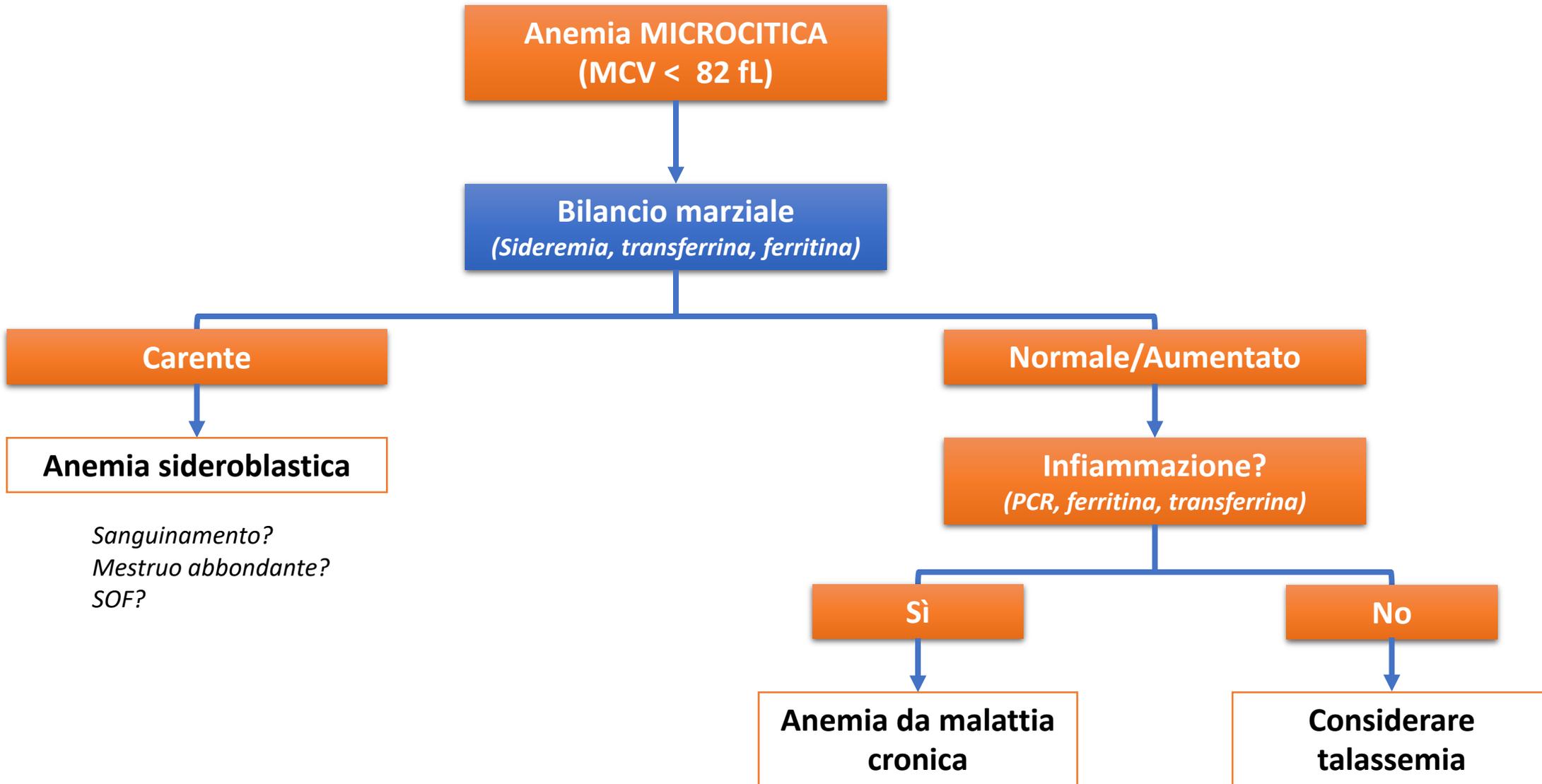
# Risultati



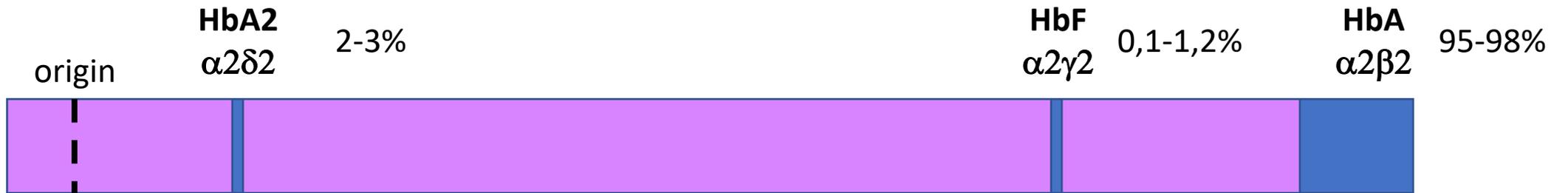
## Risultati (II)

	Risultati	Valori Riferimento	
<i>Sideremia</i>	140 mcg/dL	25-156 mcg/dL	
<i>Transferrina</i>	192 mg/dL	191-337 mg/dL	
<i>Ferritina</i>	412 ng/mL	24-336 ng/mL	
<i>PCR</i>	2 mg/L	<5 mg/L	

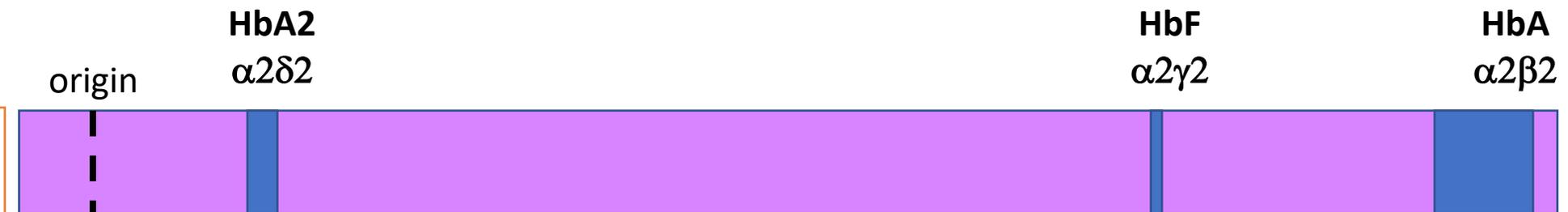
# Ragionamento Clinico



# Elettroforesi dell'emoglobina



Normal



$\beta$ -thalassemia eterozigote



$\beta$ -thalassemia omozigote

N.B. Nella alpha thalassemia minima e minor l'elettroforesi è nei limiti

## In conclusione...

- La paziente presenta un **tratto talassemico**, ereditato dalla madre originaria della Sardegna.
- Vista la modesta entità della alterazione, in assenza di sintomatologia riferibile ad anemia (anemia cronica...) non era mai stato eseguito approfondimento diagnostico e **non è necessario** alcuna **ulteriore indagine**
- La paziente viene informata del rischio di **trasmissione ereditaria** dell'alterazione della b-globina e sulla necessità di eseguire eventuale **screening al partner** in caso decidesse di intraprendere una gravidanza
- Bisogna sempre considerare la **coesistenza di più condizioni**

***La paziente ha terminato il tapering dello steroide e mantiene una remissione completa della anemia emolitica autoimmune idiopatica, persiste una lieve anemia su base emoglobinopatica***