

Anemie

Casi clinici



UNIVERSITY
OF BRESCIA



Chair of Hematology
Unit of Blood Disease and
Bone Marrow Transplantation

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

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Spedali Civili

Caso Clinico : A.V., 70 anni

Donna di 70 anni, ricoverata per quadro di astenia e dispnea da sforzo insorta da circa tre settimane. Da circa un mese riferiti inoltre calo ponderale di 3Kg, diarrea e difficoltà nella marcia dovuta a debolezza degli arti inferiori, associata ad alterazione della sensibilità (“piedi addormentati”); occasionali parestesie distrettuali

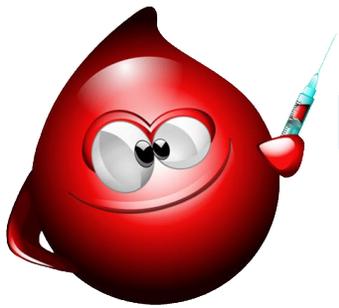
In anamnesi :

Gastrectomia subtotale un anno e mezzo orsono per neoplasia gastrica benigna

Ipertensione arteriosa, dislipidemia

Storia di potus fino a 5 anni fa, attualmente dichiara almeno 4 bicchieri di vino al giorno

Dieta povera di carne, “quasi vegana”



Esame clinico obiettivo...cosa risalta in particolare?

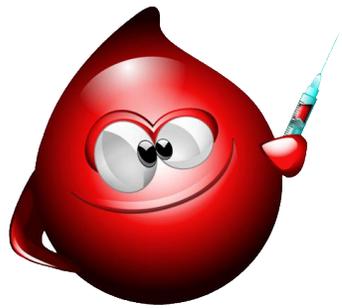
Paziente orientata nel tempo e nello spazio, seppur rallentata nell'eloquio. Tono dell'umore deflesso, a tratti confusa.

EO:

- Cavo orale con evidenza di glossite, eritema peri-buccale
- Torace: MV trasmesso su tutto l'ambito, non rumori patologici aggiunti
- Addome: globoso, trattabile alla palpazione superficiale e profonda. Non epato-splenomegalia
- Non linfoadenomegalie apprezzabili alle stazioni superficiali
- Non edemi declivi, non sindrome emorragica in atto.
- Cute e sclere moderatamente itteriche; cute palmo-plantare desquamata
- Esame obiettivo neurologico: ipostenia ai quattro arti (>arti inferiori); Riduzione della sensibilità, in particolare per le vibrazioni, agli arti inferiori; marcia ad andatura pareto-spastica

Esami in visione

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	4220	4.000-10.000/mmc
Neutrofilii	50%	40-74%
Linfociti	42%	20-45%
Monociti	10%	3,4-9%
Globuli rossi	3,07	X10 ⁶ /mmc
Emoglobina	6,8	12-16 g/dL
MCV	114.5	82-99 fL
MCH	35.2	27-31 pg
MCHC	25,1	32-36%
Piastrine	162.000	150-400.000/mmc
AST	54	18-39 U/L
ALT	72	10-35 U/L
Bilirubina	2.01	<1,20mg/dL
B. indiretta	1.8	
Creatinina	0,87	0,60-1,00 mg/dl
PCR	5	0,5-1 g/L



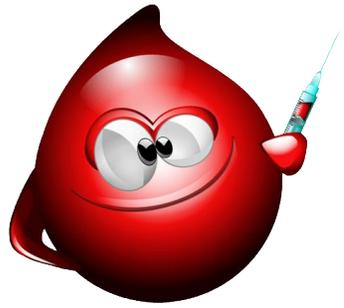
Domanda...

Che tipo di anemia è questa?

a) Acuta

B) Cronica

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	4220	4.000-10.000/mmc
Neutrofilii	50%	40-74%
Linfociti	42%	20-45%
Monociti	10%	3,4-9%
Globuli rossi	3,07	X10 ⁶ /mmc
Emoglobina	6,8	12-16 g/dL
MCV	114.5	82-99 fL
MCH	35.2	27-31 pg
MCHC	25,1	32-36%
Piastrine	162.000	150-400.000/mmc
AST	54	18-39 U/L
ALT	72	10-35 U/L
Bilirubina	2.01	<1,20mg/dL
B. indiretta	1.8	
Creatinina	0,87	0,60-1,00 mg/dl
PCR	5	0,5-1 g/L



Domanda...

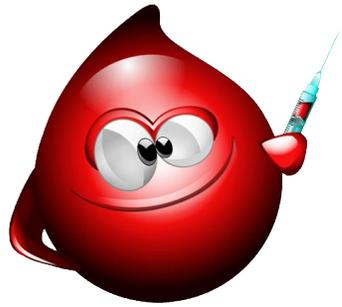
E' un'anemia...

a) Normocitica

b) Microcitica

c) Macrocitica

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	4220	4.000-10.000/mmc
Neutrofilii	50%	40-74%
Linfociti	42%	20-45%
Monociti	10%	3,4-9%
Globuli rossi	3,07	X10 ⁶ /mmc
Emoglobina	6,8	12-16 g/dL
MCV	114.5	82-99 fL
MCH	35.2	27-31 pg
MCHC	25,1	32-36%
Piastrine	162.000	150-400.000/mmc
AST	54	18-39 U/L
ALT	72	10-35 U/L
Bilirubina	2.01	<1,20mg/dL
B. indiretta	1.8	
Creatinina	0,87	0,60-1,00 mg/dl
PCR	5	0,5-1 g/L

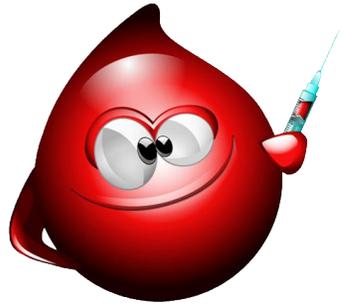


Domanda...

Che parametro manca a completamento dell'emocromo?

I reticolociti

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Reticolociti	35.000	50-100.000/mmc

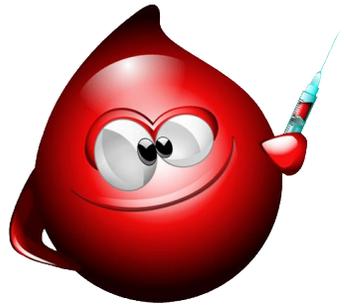


Domanda...

C'è un altro esame che si può chiedere?

Dosaggio dell'eritropoietina

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
EPO	250	3-32 mU/mL



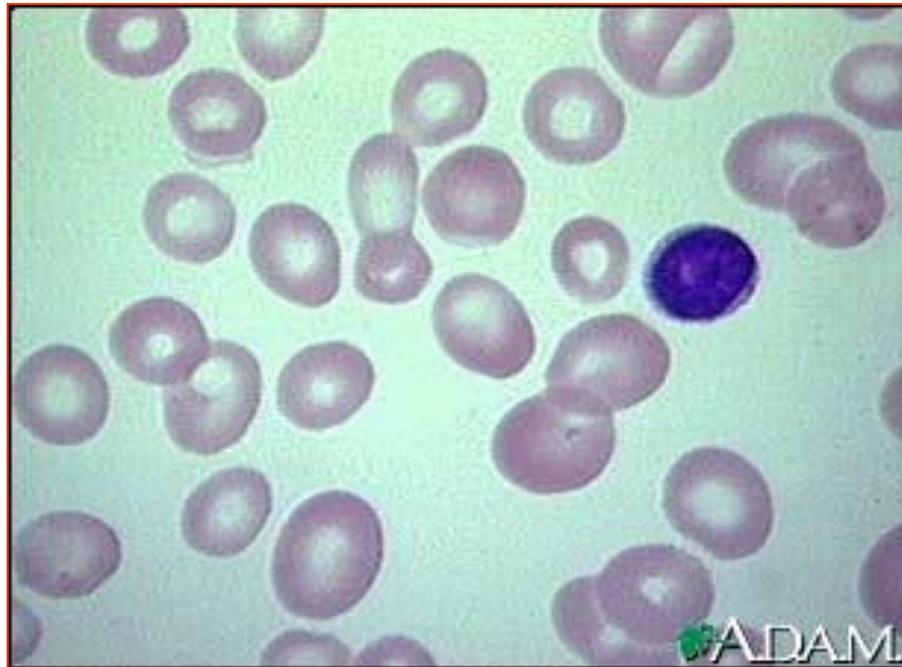
Domanda...

E' un'anemia di quale gruppo?

- a) I gruppo
- b) II gruppo
- c) III gruppo
- d) IV gruppo

Anemie Megaloblastiche

- Difetto di sintesi del DNA (ritardata)
- Normale sintesi RNA ed Hb
- Eritroblasti si dividono meno → dimensioni maggiori → morte
- Gli eritroblasti che riescono a maturare → megaloblasti



LABORATORIO

- ANEMIA DI GRADO VARIABILE, ELEVATO MCV
- RETICOLOCITI RIDOTTI
- ERITROPOIETINA ELEVATA
- POSSIBILE INCREMENTO DI BILIRUBINA (indiretta), TRANSAMINASI, SIDEREMIA, FERRITINA
- AUMENTO DEL LDH PROPORZIONALE AL GRADO DI ANEMIA

Anemie Megaloblastiche

- Carenza di vitamina B12
- Carenza di acido folico



Molecole utilizzate
per la S di purine e della mielina

- Farmaci

Vitamina B12



- Proteine animali
- Legame con il Fattore Intrinseco
- Ads: ileo terminale
- Fabbisogno/die: 2.5 µg
- Depositi: 2-5 mg

Acido Folico

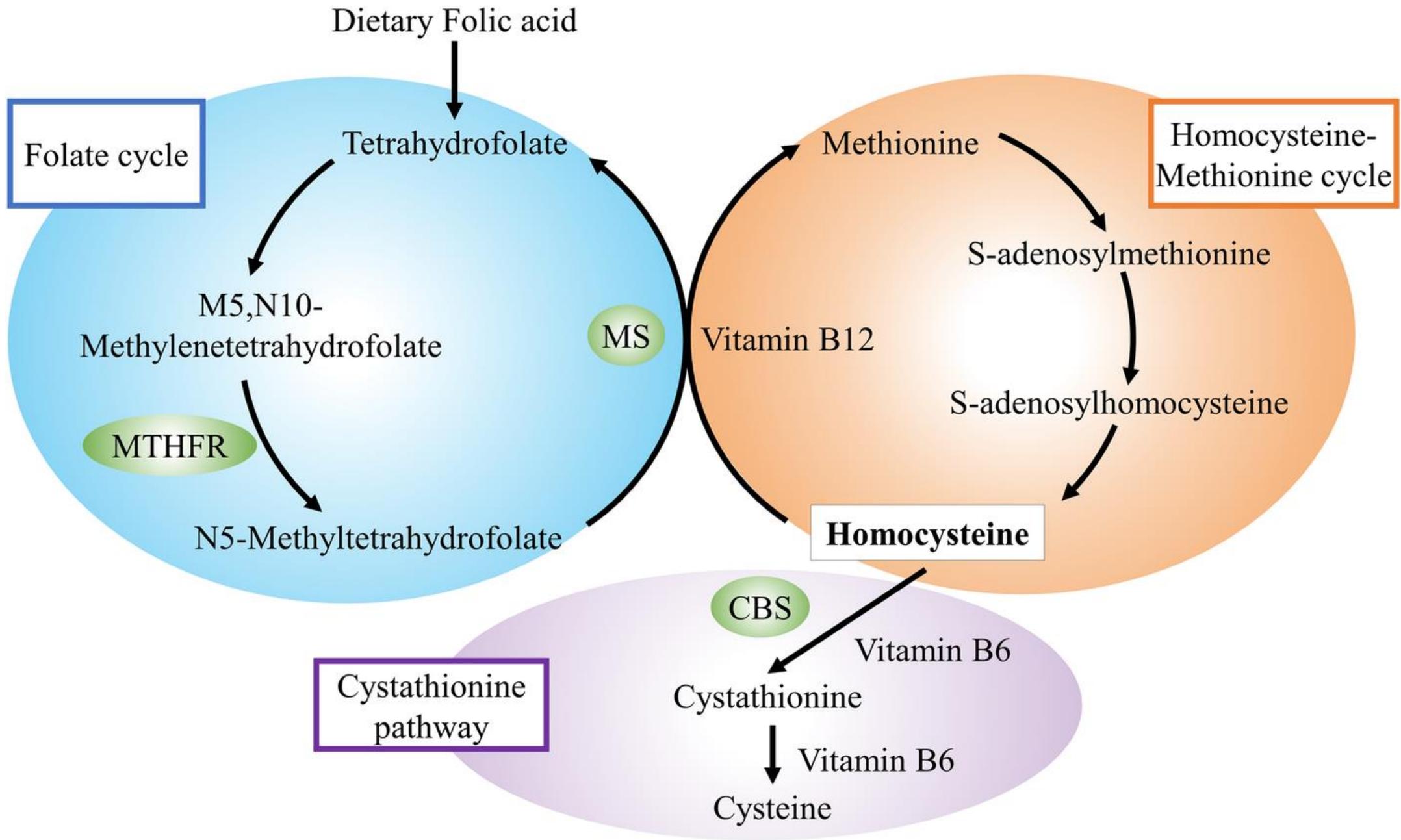


- Frutta, vegetali, carne (no cottura)
- Ads: digiuno prossimale
- Fabbisogno/die 50-100 µg
- Depositi: 5 - 20 mg



FARMACI RESPONSABILI DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

- **ANTIFOLATI:** metotrexate, pirimetamina, trimetoprim, clorguanina
- **ANALOGHI PURINICI:** 6-mercaptipurina, 6-tioguanina, azatioprina, acyclovir
- **ANALOGHI PIRIMIDINICI:** 5-fluorouracile, zidovudina
- **INIBITORI DELLA RIBONUCLEOTIDE REDUTTASI:** idrossiurea, citosina arabinoside
- **ANTICONVULSIVANTI:** fenitoina, fenobarbital, primidone
- **CONTRACCETTIVI ORALI**
- **ACIDO p-AMINOSALICILICO**
- **NEOMICINA**
- **ARSENICO**



Metabolic relationship between homocysteine, vitamin B₁₂, and folate. CBS, cystathionine β-synthase; MS, methionine synthase; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase

Anemie Megaloblastiche:

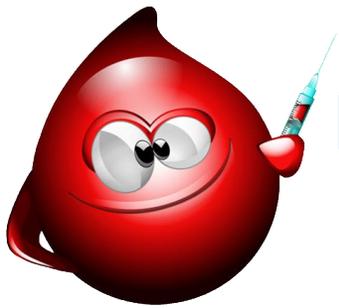
Carenza di B12

- Dieta vegetariana
- Anemia perniciosa (malattia autoimmune; mucosa gastrica/FI)
- Gastrectomia
- Ileite terminale, resezione dell'ileo,...
- Diverticolosi del tenue
- Infestazione da Botriocéfalo
- Farmaci (Protossido d'azoto)

Carenza di folati

- Dieta inadeguata, alcolismo
- Gravidanza, allattamento, accrescimento, neoplasie
- Farmaci





Esame clinico obiettivo...cosa risalta in particolare?

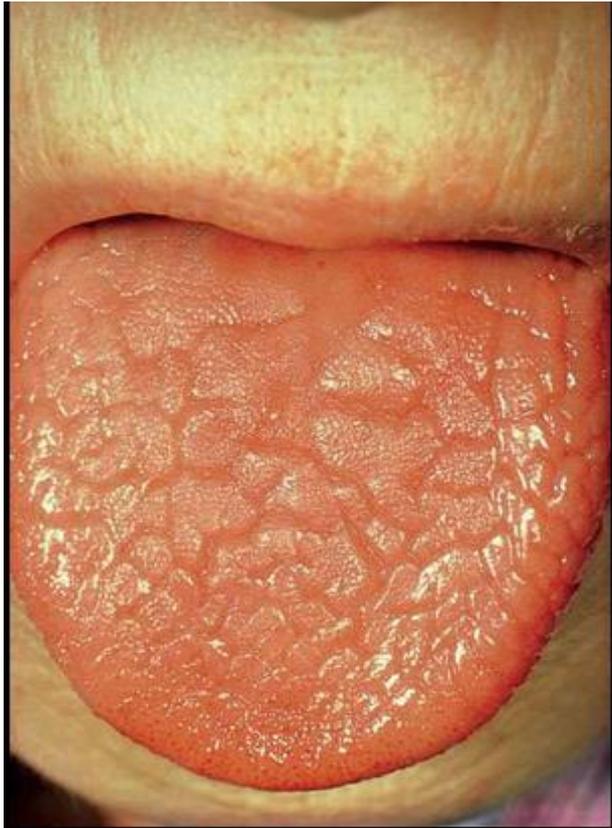
Paziente orientata nel tempo e nello spazio, seppur rallentata nell'eloquio. Tono dell'umore deflesso, a tratti confusa.

EO:

- Cavo orale con evidenza di glossite ed ipo/atrofia della lingua, eritema peri-buccale
- Torace: MV trasmesso su tutto l'ambito, non rumori patologici aggiunti
- Addome: globoso, trattabile alla palpazione superficiale e profonda. Non epato-splenomegalia
- Non linfadenomegalie apprezzabili alle stazioni superficiali
- Non edemi declivi, non sindrome emorragica in atto.
- Cute e sclere moderatamente itteriche; cute palmo-plantare desquamata
- Esame obiettivo neurologico: ipostenia ai quattro arti (>arti inferiori); Riduzione della sensibilità, in particolare per le vibrazioni, agli arti inferiori; marcia ad andatura pareto-spastica

...altro?

Esame clinico obiettivo- principali segni



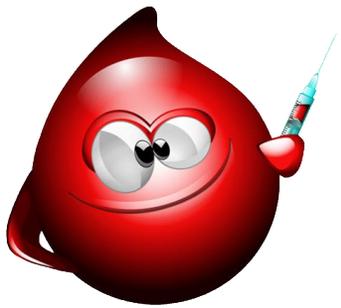
Glossite



Cheilite angolare



Desquamazione plantare



Domanda...

Visti i dati acquisiti, può essere definita una forma carenziale?

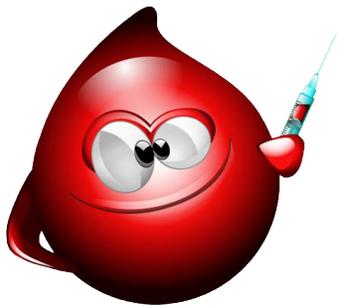
RAMMENTARE L'ANAMNESI!

Gastrectomia subtotala un anno e mezzo orsono per neoplasia gastrica benigna

Storia di potus

Dieta vegana

DIARREA E MALASSORBIMENTO



Domanda...

Per confermare il sospetto clinico, è necessario definire l'eziopatogenesi

Quali esami richiedereste?

a) Dosaggio vitamina B12 e folati

b) Assetto marziale (sideremia, ferritina, transferrina)

B12	37	211-900 pg/mL
Folati	2	3-17 ng/ml

Esami a completamento- striscio su sangue periferico

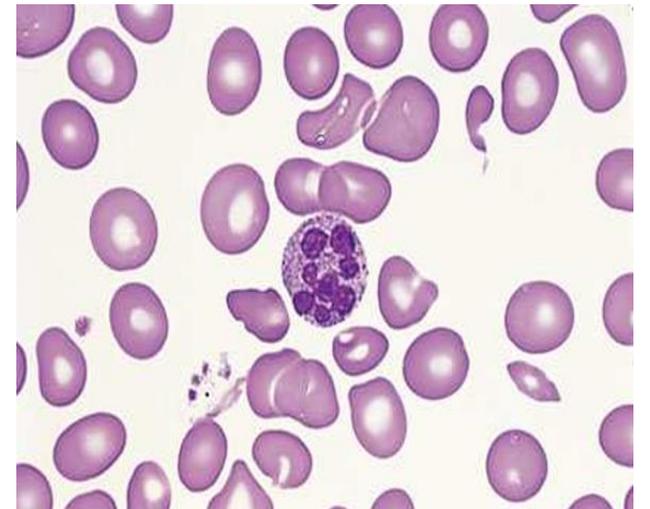
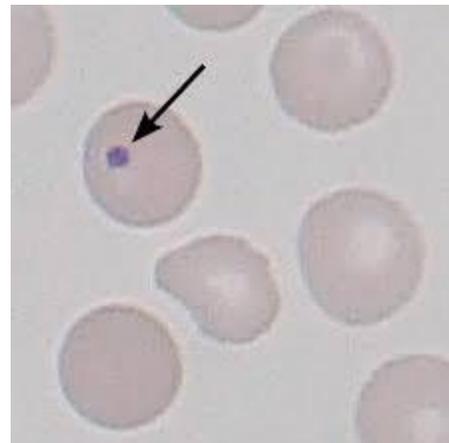
La maturazione citoplasmatica risulta maggiore della maturazione del nucleo del precursore eritroide; questo difetto maturativo produce megaloblasti nel midollo prima che essi compaiano nel sangue periferico.

Il difetto maturativo determina morte cellulare intramidollare con eritropoiesi inefficace. Poiché il difetto maturativo interessa tutte e tre le linee cellulari, si sviluppa reticolocitopenia e, negli stadi avanzati, leucopenia e trombocitopenia.

Macro-ovalociti entrano in circolo (dm > 14 μm , dm normale: 9-12 μm)

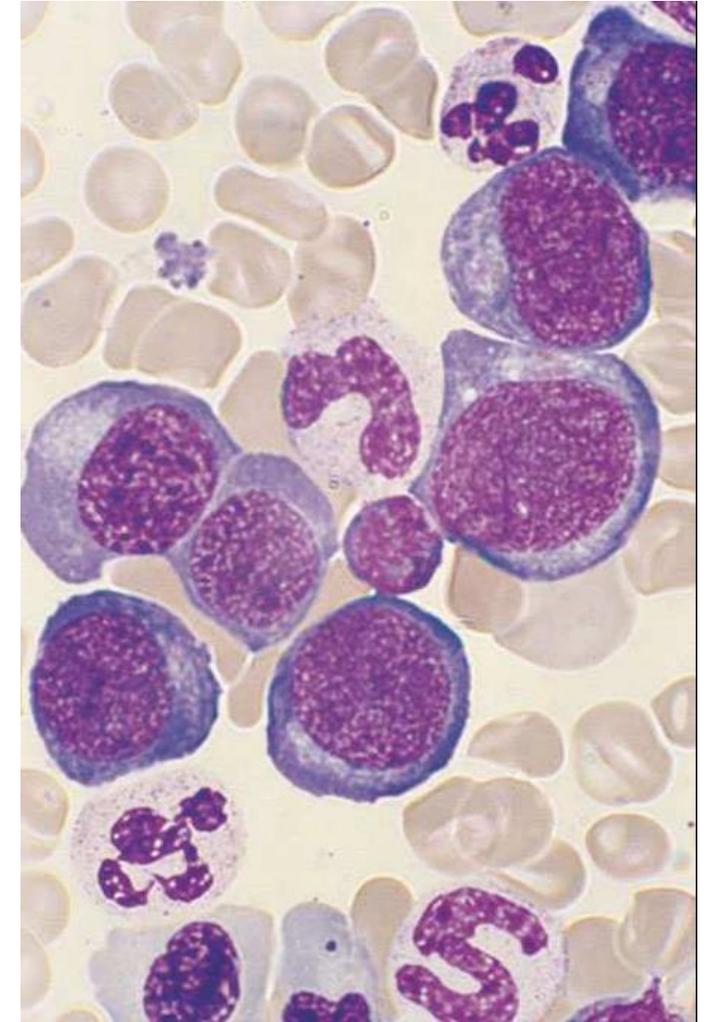
Si evidenzia inoltre **aniso-poichilocitosi** delle emazie.

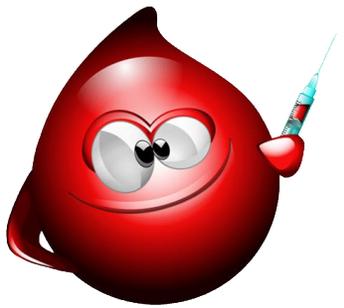
L'ipersegmentazione dei granulociti neutrofili è frequente. Sono solitamente presenti i **corpi di Howell-Jolly** (frammenti residui del nucleo).



Esami a completamento- striscio su sangue midollare

- Eritroblasti con nucleo grande ed immaturo, citoplasma ampio, dissociazione nucleo/citoplasmatica





Cenni di terapia

CIANOCOBALAMINA

DOBETIN 1000 µg

DOBETIN 5000 µg

IDROXOCOBALAMINA

NEOCYTAMEN 1000

OH B12 5000

➤ **PUO' ESSERE SOMMINISTRATA:**

- VIA ORALE
- VIA SOTTOCUTANEA
- VIA INTRAMUSCOLARE → preferibile

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

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



Cenni di terapia

SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE DI VITB12
(1000 μ g/die per 2 settimane, poi una volta al mese per tutta la vita)

- **RAPIDA NORMALIZZAZIONE DI SIDEREMIA, BILIRUBINA, LDH, EPO**
- **RIDUZIONE DELLA MEGALOBLASTOSI, CHE INIZIA A 12 ORE ED E' COMPLETA ENTRO 2-3 GIORNI**
- **RETICOLOCITOSI IN 3-5 GIORNI**

ACIDO FOLICO
Folina 5 mg al giorno per os per almeno 4 mesi

VITAMINA B12: EFFETTI METABOLICI

LA METILCOBALAMINA (vitamina B12) catalizza la conversione dell'OMOCISTEINA in METIONINA.

La sua carenza determina una CARENZA SECONDARIA DI FOLATI perché viene inibita una reazione di demetilazione fondamentale per la formazione di poliglutammati

Il deficit di METIONINA causa una ridotta sintesi di colina e fosfolipidi e un deficit di metilazione della proteina basica della MIELINA

NOTA BENE: IN CASO DI ANEMIA MEGALOBLASTICA NON SOMMINISTRARE MAI ACIDO FOLICO SE NON IN ASSOCIAZIONE CON LA CIANOCOBALAMINA

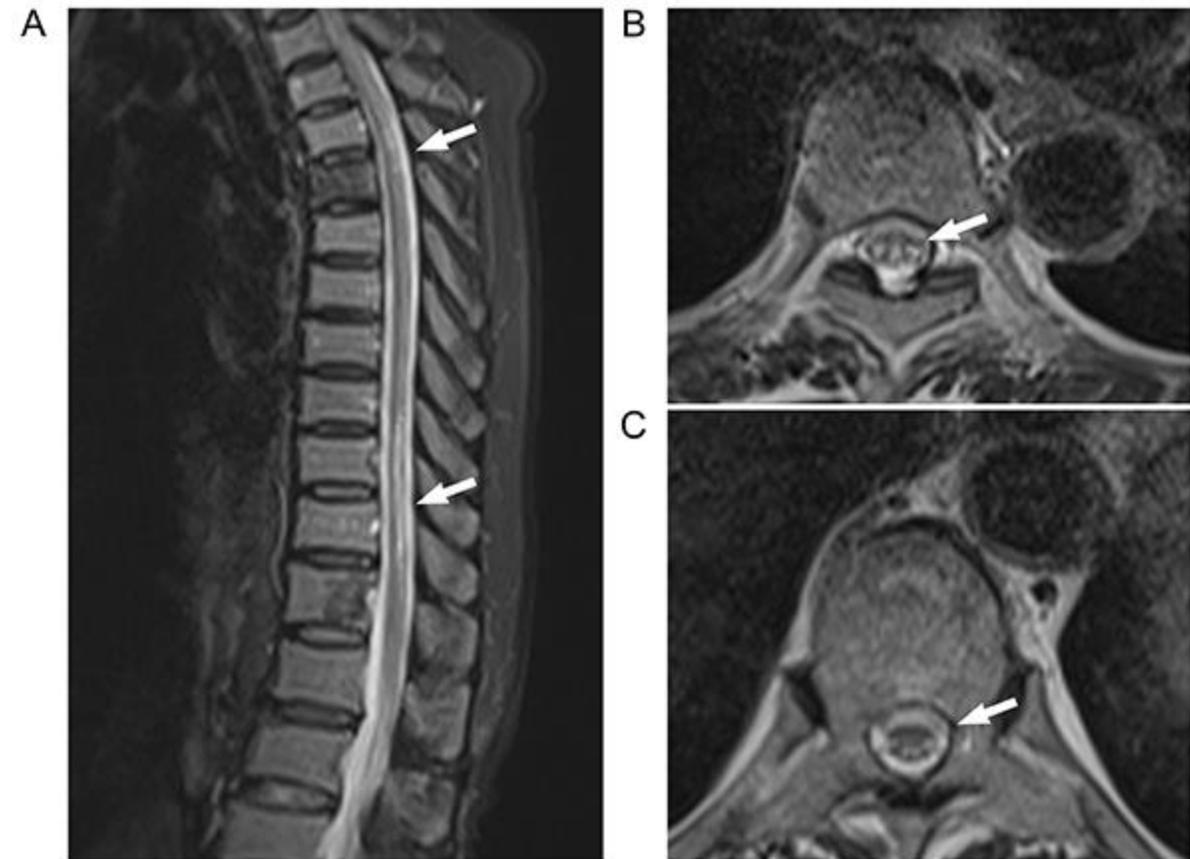
I FOLATI AD ALTE DOSI POSSONO CORREGGERE L'ANEMIA DA DEFICIT DI COBALAMINA SENZA FAR REGREDIREI SINTOMI NEUROLOGICI !

Un approfondimento strumentale... per un quadro non frequente

RM colonna con mdc che mostra lesioni iperintense in T2 a livello del midollo spinale toracico («small print sign»).

Casi severi di carenza di vitamina B12 possono portare ad un quadro di degenerazione combinata subacuta midollare (SCD).

Sintomi principali: parestesie, **alterazioni della sensibilità vibratoria (pallestesica)**, tattile e dolorifica; atassia, iporeflessia/ipostenia; segno di Romberg e di Babinski positivi; incontinenza sfinteriale; impotenza; alterazioni di vista-gusto-olfatto; **sintomi psichiatrici (depressione, allucinazioni, delirio ...)**



Caso Clinico K.W., 33 anni

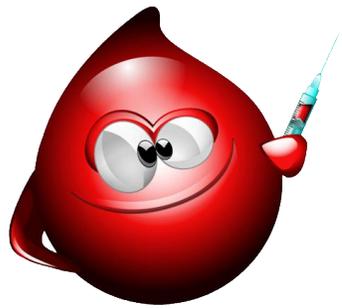
Donna africana, originaria del Congo, accede al Pronto Soccorso presentando febbre, tosse, dispnea, cardiopalmo e forti dolori a livello degli arti superiori-inferiori e del rachide. E' molto agitata, non si riesce ad ottenere ulteriori informazioni anamnestiche.

Parametri vitali : TC 38.7 °C, satO2 90% in aria ambiente, PA 145/90 mmHg, FC 100 bpm ritmica, FR 35 atti/min;

Esame obiettivo

Si repertano ittero sclerale, epato-splenomegalia (9 e 12 cm centimetri dall'arcata costale, rispettivamente); alcune ulcere cutanee perimalleolari, ittero sclerale. Torace alcuni crepitii bilaterali ai campi medi.

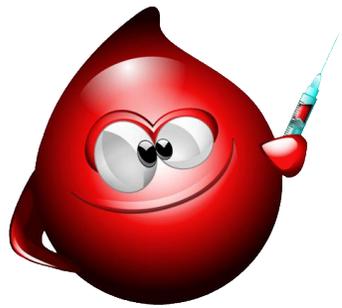




Esami in PS

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	8040	4.000-10.000/mmc
Neutrofilii	52.5%	40-74%
Linfociti	39.1%	20-45%
Monociti	5.4%	3,4-9%
Globuli rossi	3,61	X10 ⁶ /mmc
Emoglobina	6,5	12-16 g/dL
MCV	86	82-99 fL
MCH	29	27-31 pg
MCHC	35,9	32-36%
Piastrine	173.000	150-400.000/mmc
AST	85	18-39 U/L
ALT	92	10-35 U/L
Bilirubina	3.5	<1,20mg/dL
B. indiretta	2.1	
Creatinina	2.5	0,60-1,00 mg/dl
PCR	285	0,5-1 g/L

Antigene urinario
pneumococco positivo



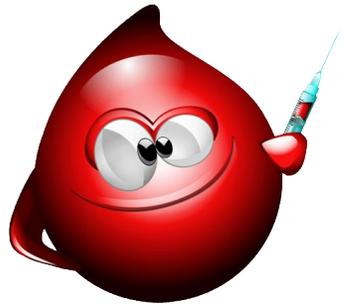
Domanda...

Che tipo di anemia è questa?

a) Acuta

B) Cronica

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	8040	4.000-10.000/mmc
Neutrofilii	52.5%	40-74%
Linfociti	39.1%	20-45%
Monociti	5.4%	3,4-9%
Globuli rossi	3,61	X10 ⁶ /mmc
Emoglobina	6,5	12-16 g/dL
MCV	86	82-99 fL
MCH	29	27-31 pg
MCHC	35,9	32-36%
Piastrine	173.000	150-400.000/mmc
AST	85	18-39 U/L
ALT	92	10-35 U/L
Bilirubina	3.5	<1,20mg/dL
B. indiretta	2.1	
Creatinina	2.5	0,60-1,00 mg/dl
PCR	285	0,5-1 g/L



Domanda...

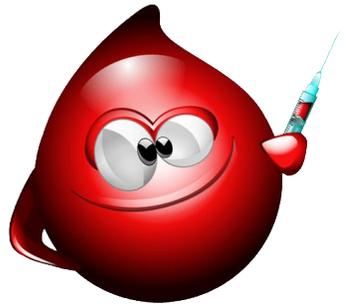
E' un'anemia...

a) Normocitica

b) Microcitica

c) Macrocitica

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Globuli bianchi	8040	4.000-10.000/mmc
Neutrofil	52.5%	40-74%
Linfociti	39.1%	20-45%
Monociti	5.4%	3,4-9%
Globuli rossi	3,61	X10 ⁶ /mmc
Emoglobina	6,5	12-16 g/dL
MCV	86	82-99 fL
MCH	29	27-31 pg
MCHC	35,9	32-36%
Piastrine	173.000	150-400.000/mmc
AST	85	18-39 U/L
ALT	92	10-35 U/L
Bilirubina	3.5	<1,20mg/dL
B. indiretta	2.1	
Creatinina	2.5	0,60-1,00 mg/dl
PCR	285	0,5-1 g/L

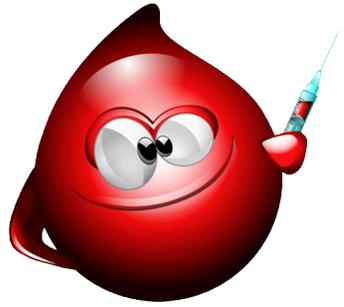


Domanda...

Che parametro manca a completamento dell'emocromo?

I reticolociti

<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
Reticolociti	125.000	50-100.000/mmc

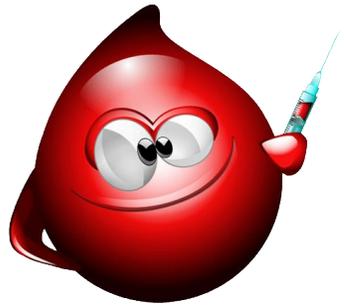


Domanda...

C'è un altro esame che si può chiedere?

Dosaggio dell'LDH

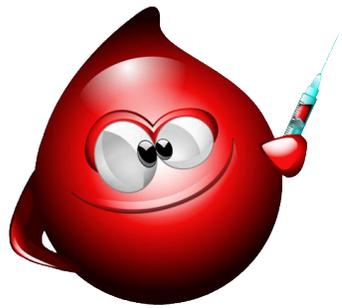
<i>Esame</i>	<i>Risultato</i>	<i>Valori riferimento</i>
LDH	850	<250 U/L



Domanda...

E' un'anemia di quale gruppo?

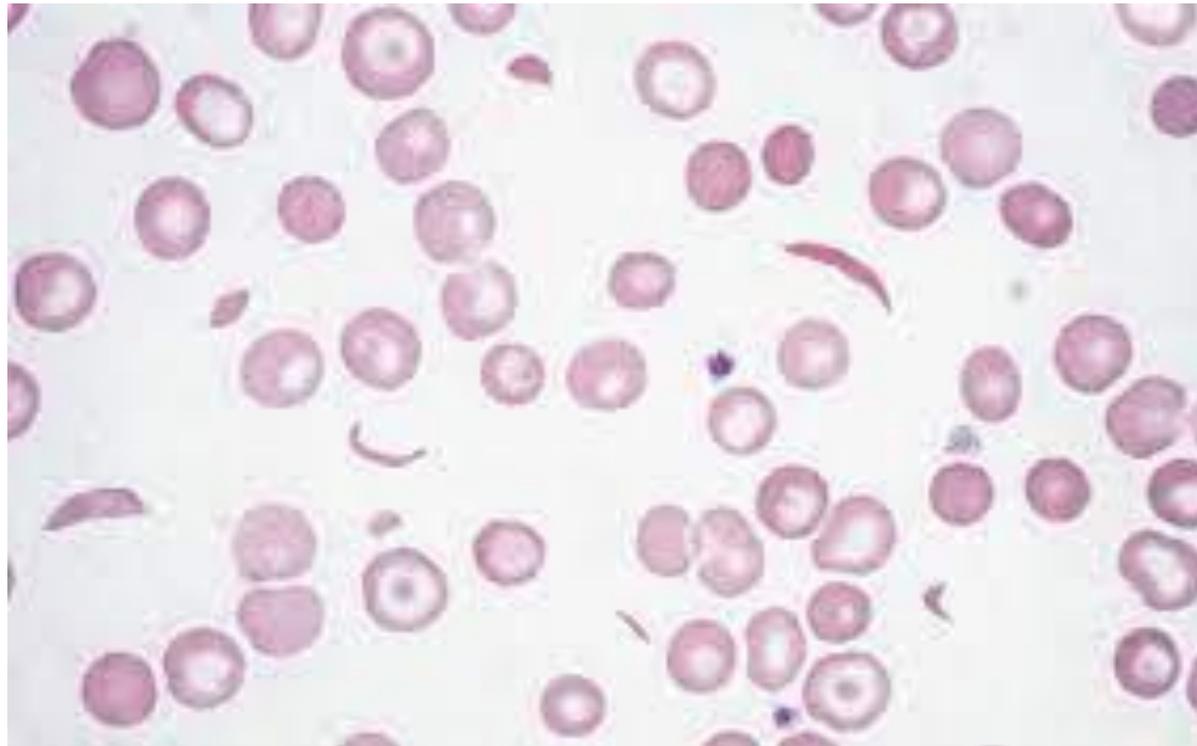
- a) I gruppo
- b) II gruppo
- c) III gruppo
- d) IV gruppo



Qual'è il principale sospetto?

Quale esame di facile esecuzione e rapidamente ottenibile permette di giungere alla diagnosi?

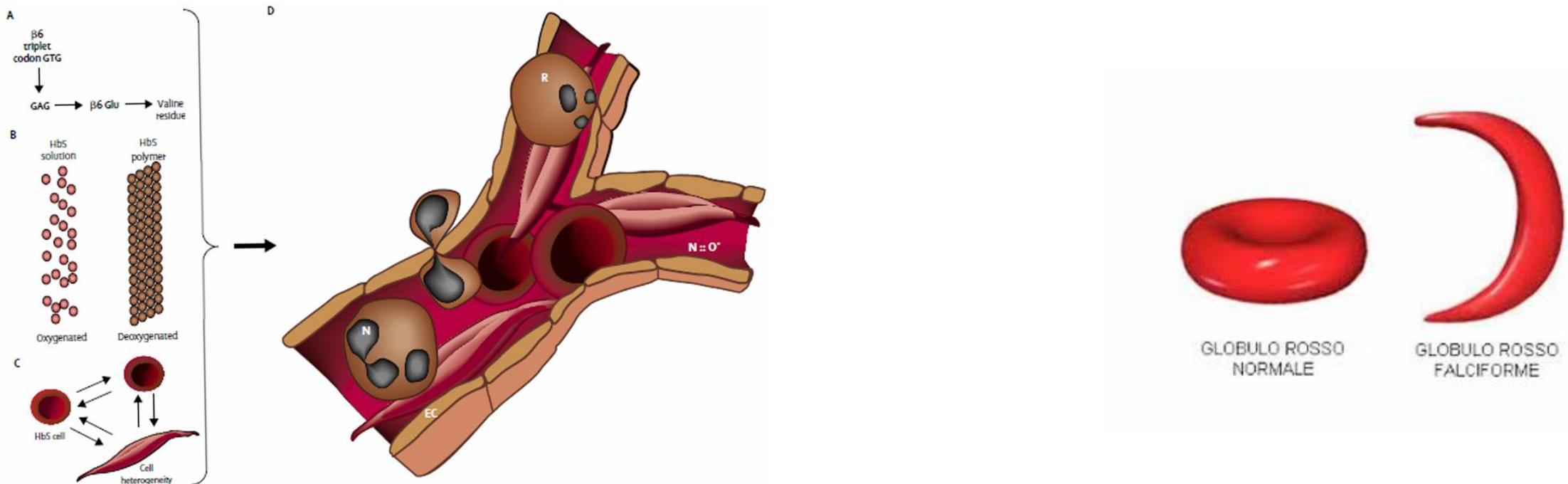
Striscio di sangue periferico: emazie a falce



Anemia a cellule falciformi (drepanocitica)

Emoglobinopatia di tipo **qualitativo** ad eredità autosomica recessiva, causata da una mutazione puntiforme del **gene che codifica per la catena beta-emoglobinica** (cromosoma 11), che presenta una sostituzione di una base di adenina con una timina, con formazione di una tripletta GTG al posto di una tripletta GAG codificante per l'aminoacido valina al posto dell'acido glutammico in posizione 6 della catena beta-globinica.

In condizioni particolari di bassa tensione di ossigeno e di circolazione lungo i capillari, le emazie assumono una conformazione a falce per ridotta solubilità dell'Hb in configurazione deossigenata, che precipita con formazione di fibrille nei globuli rossi.

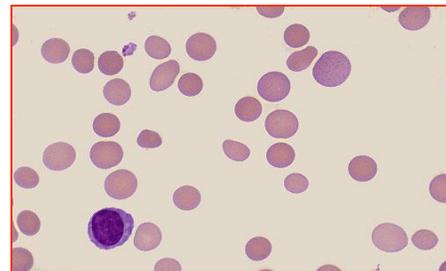
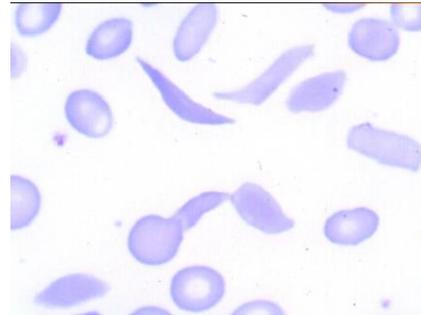
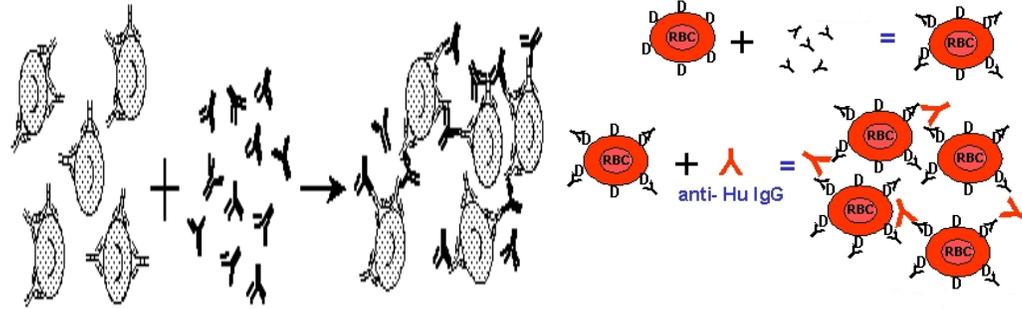


Anemie emolitiche immuni

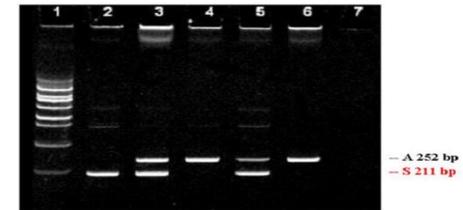
Anemie da difetto dell'Hb
(anemia falciforme, talassemie,
Hb instabili)

Anemie emolitiche da difetto
di proteine di membrana
(sferocitosi, ellissocitosi,
stomatocitosi)

Test di Coombs diretto ed indiretto



Elettroforesi dell'Hb



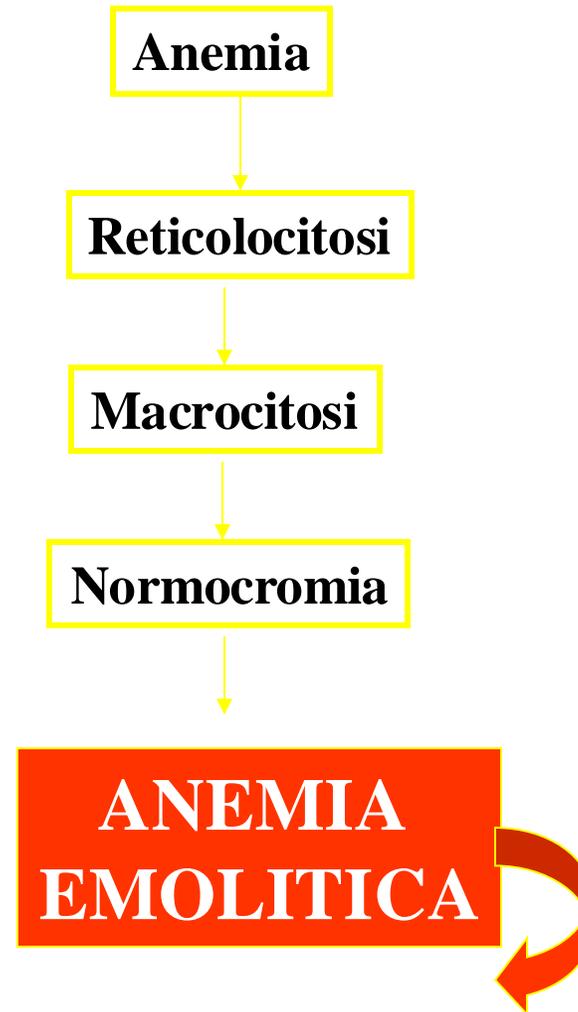
Clinica

Resistenze osmotiche
Analisi delle
proteine di membrana
Clinica



Inquadramento diagnostico di una anemia emolitica

Hb	< 12.5 g/dl uomo < 11.5 g/dl donna
Reticolociti	100.000/mmc
MCV	102 μ^3
MCH	30 pg
Laboratorio	↑ Bil ind. ↑ LDH ↓ aptoglobina



Anemia a cellule falciformi (drepanocitica)

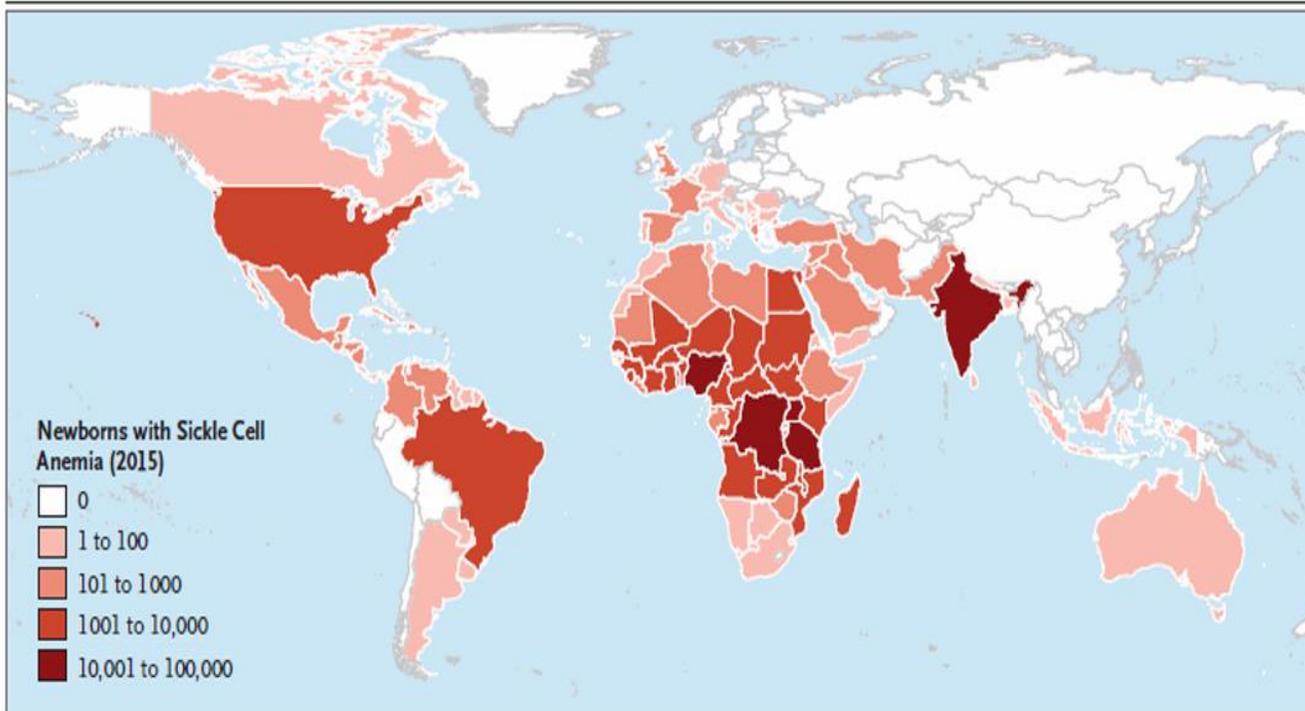


Figure 1. Number of Newborns with Sickle Cell Anemia in Each Country in 2015.

Data are based on estimates from Piel et al.¹ Alaska is shown separately from the rest of the United States.

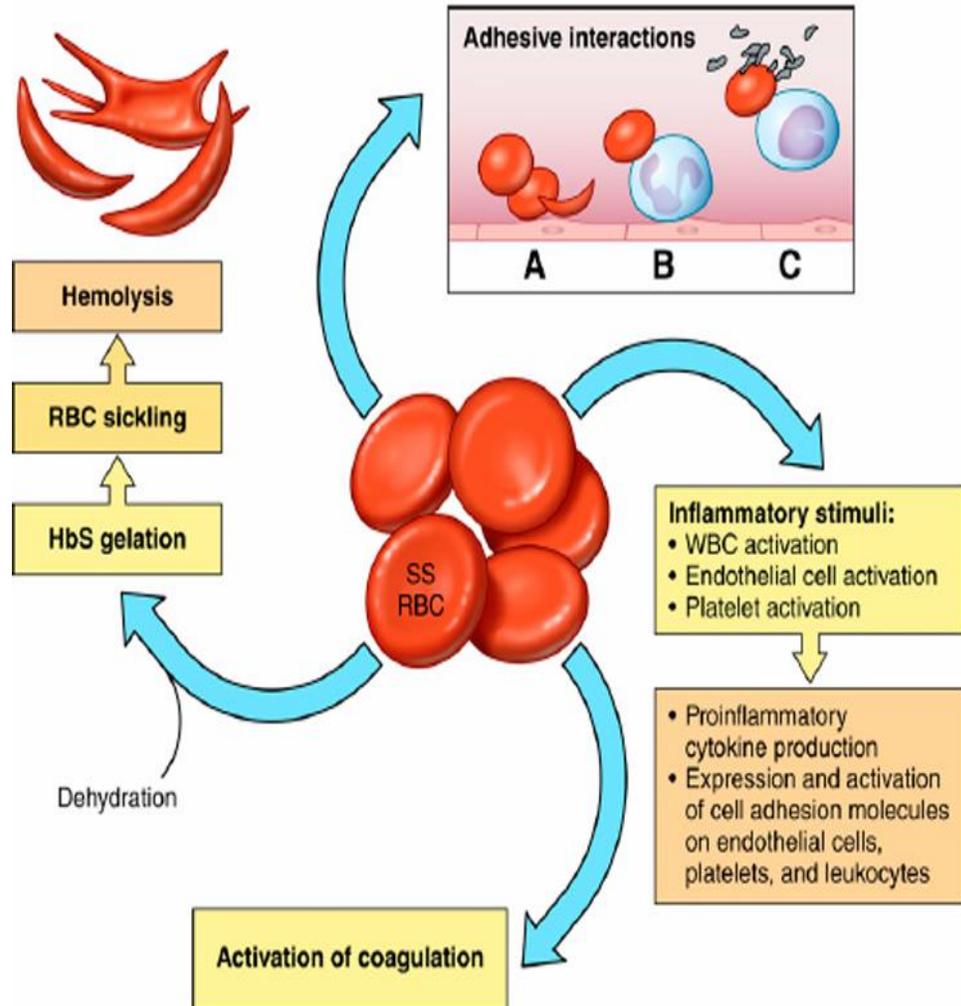
Si deve ipotizzare la malattia in caso di pazienti originari da zone epidemiologicamente interessate da alta prevalenza di HbS che comprendono:

- Africa Sub-Sahariana;
- Nord-Africa;
- Albania;
- Grecia;
- Turchia;
- penisola Araba;
- Sud America;
- Cuba;
- isole delle Antille francesi.

In **Italia**, il gene della HbS è presente nelle zone meridionali particolarmente:

- Sicilia;
- Calabria (incidenza di HbS è compresa tra il 2% e il 13%)

Anemia a cellule falciformi (drepanocitica)



Manifestazioni cliniche della drepanocitosi

Crisi vaso-occlusive

- Ossee
- Polmonari (S. toracica acuta)
- Addominali
- SNC
- Priapismo

Crisi aplastiche

Crisi di sequestro

- Epatico
- Splenico

Infezioni

Danno cronico

- Retinopatia
- Cardiomegalia
- Ulcere malleolari
- Pneumopatia cronica
- Ipertensione polmonare
- Insufficienza renale cronica
- Necrosi asettica
- Ritardo di crescita
- Calcolosi della colecisti

Fattori precipitanti le crisi vaso-occlusive

Infezioni

Disidratazione

Raffreddamento della cute

Altitudine

Apnea prolungata in acqua

Ipossia notturna

Farmaci: diuretici, anestetici, Igvena ad alte dosi, fattore di crescita cellulare

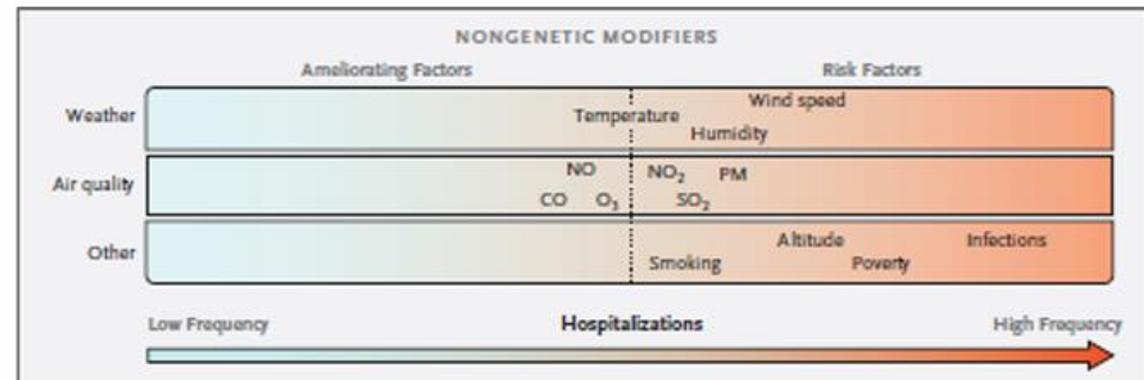
Immobilizzazione prolungata (viaggi lunghi)

Applicazione prolungata di lacci emostatici

Droghe: cocaina

Abuso di alcolici

Antigene urinario
pneumococco positivo



Quali sintomi nel nostro caso?

Il dolore nella crisi vaso – occlusiva ossea

- Irritabilità, dolore alla palpazione (bimbo piccolo)
- Pulsante, pungente, mordente
- Diffuso e migrante

Una o più aree dello scheletro e tende ad estendersi in regioni contigue o simmetriche (coste, arti):

- **Colonna lombare**: 49%
- **Femore**: 30%
- **Ginocchia**: 21%

- Tende a ripetersi nelle stesse sedi
- Riconosciuto come tipico dal paziente

CRISI SEVERE: durata 3 – 14 gg

Quali sintomi nel nostro caso?

L'RX torace mostra allargamento cardiaco, ingrandimento costale, congestione ai vasi polmonari ed infiltrati polmonari bilaterali. Quadro confermato in TC torace .

SINDROME TORACICA ACUTA: EMERGENZA MEDICA



Cenni di terapia

- **Antibiotici** ad ampio spettro (sospetta infezione batterica o sindrome toracica acuta)
- **Idratazione** endovenosa (in particolare durante le crisi dolorose vaso-occlusive)
- **Analgesici** (oppiacei- morfina/FANS)
- **Ossigeno** (per l'ipossia)
- **Trasfusioni** di emazie (in particolare in acuto: sequestro splenico, sintomi cardio-polmonari, priapismo)
- **Exsanguinotrasfusione** in casi acuti gravi (riduce % HbS)

Cenni di terapia

- **Idrossiurea**: terapia citoriduttiva che blocca la sintesi del DNA inibendo la ribonucleosidereduttasi; sposta la differenziazione dei precursori eritroidi verso la macrocitosi con aumentata HbF, che inibisce la polimerizzazione di HbS.
- **Folati**
- **Trapianto allogenico** di midollo osseo (casi selezionati)
- **Vaccini** contro pneumococco, Haemophilus influenzae, influenza (inattiva, non viva) e meningococco