

## Integrazione ospedale territorio: percorsi diagnostico-terapeutici

a cura del "Journal Club of Pediatrics" 2015  
Responsabile: dr.ssa Iride Dello Iacono

# Le Anemie

## Autrice

Dr.ssa Maria Carmen Verga  
Pediatria di Famiglia, ASL Salerno



**Relatore del corso** Prof. Silverio Perrotta – DAI Materno-Infantile Seconda Università di Napoli

## Principali cambiamenti da indurre

La necessità della definizione di un percorso diagnostico-terapeutico, sulla base delle più aggiornate linee guida, scaturisce dall'analisi di alcune problematiche della locale offerta assistenziale relative a:

- corrette indicazioni per l'esecuzione di indagini ematologiche di 1° livello e per la richiesta di consulenza ematologica
- gestione del follow-up dei bambini referenti ai Centri specialistici con maggiore coinvolgimento dei pediatri ospedalieri e pdf.
- appropriata gestione del bambino anemico che arriva in P.S.
- appropriatezza dei ricoveri, da limitare ai casi più gravi
- educazione sanitaria rivolta alle famiglie, per modifiche dietetiche nelle forme carenziali, consulenza genetica ecc.)

## Destinatari ed obiettivi del percorso

I destinatari di questo documento sono i pediatri di famiglia, i pediatri ospedalieri, i medici di medicina generale.

**Lo scopo** di questo Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale è quello di selezionare, alla luce delle migliori prove scientifiche, gli interventi efficaci e sicuri per la gestione delle anemie in età pediatrica e di individuare eventuali fattori di rischio definendo i criteri di invio ai Centri di 2° e 3° livello, realizzando un approccio condiviso tra pediatri di famiglia, ospedalieri e specialisti ematologi infantili.

## Strategie di implementazione

Il documento sarà proposto e discusso negli incontri del corso "Journal Club of Pediatrics in Benevento 2015". Ne verrà data ampia diffusione ai corsi di formazione per neuropsichiatri infantili, pediatri di famiglia, pediatri ospedalieri e medici di medicina generale

## Indicatori di qualità

E' difficile definire gli indicatori per un gruppo di patologie numerose ed eterogenee come le anemie. Qualche indicatore essenziale sottoposti a verifica periodica:

- N° di sospetti diagnostici confermati presso Centri di riferimento in Campania
- N° di consulenze genetiche
- Aderenza al trattamento ed al follow-up
- N° di accessi impropri ai Centri di 3° livello durante il trattamento ed il follow-up

## Linee Guida, documenti di Consensus ed evidenze scientifiche

Il sospetto, il riscontro e la diagnosi differenziale delle anemie nella popolazione pediatrica non si avvalgono generalmente di linee-guida condivise da pediatri ospedalieri e da pdf.

Le anemie sono un gruppo numeroso ed eterogeneo di patologie per le quali sono pubblicate specifiche linee guida.

In questo percorso riportiamo il link al sito dell'AIEOP

### **Popolazione e il setting di cura a cui è principalmente rivolto il percorso.**

La popolazione di riferimento è rappresentata da pazienti in età pediatrica

Il percorso è applicabile all'attività ambulatoriale del pediatra di famiglia, che, solitamente, gestisce il bambino, all'ambiente ospedaliero ed ai Centri specialistici di 2° e 3° livello

## DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONI

L'anemia può essere definita come la **riduzione della concentrazione di emoglobina (Hb) al di sotto dei valori riscontrati nelle persone sane, ovvero a valori inferiori alle due deviazioni standard (DS) rispetto alla media.**

Hb < 13.5 g/dl nel neonato

Hb < 10. g/dl alla fine del 1° mese

Hb < 9.5 g/dl dal 3° al 6° mese

Hb < 11 g/dl da 7 mesi alla pubertà

Hb < 13 g/dl maschio adulto

Hb < 12 g/dl femmina adulta

Sebbene la riduzione della quantità di Hb circolante diminuisce la capacità del sangue di portare ossigeno, i segni ed i sintomi cominciano a presentarsi quando il livello dell'Hb scende a 7-8 g/dl.

Al di sotto di questi valori, compaiono pallore cutaneo e mucoso ed iniziano gli **adattamenti fisiologici** all'anemia: tachicardia, aumento della gittata cardiaca, aumento del rilascio di ossigeno (aumentata differenza artero-venosa di ossigeno), deviazione del flusso ematico verso tessuti e organi vitali. In risposta all'anemia e all'ipossia, nell'eritrocita aumenta la concentrazione di 2, 3-DPG (2, 3-difosfoglicerato), che interagisce con l'Hb e riduce l'affinità a combinarsi con l'ossigeno.

Il risultante "spostamento a destra" della curva di dissociazione dell'ossigeno ne comporta un maggiore trasferimento ai tessuti.

Quando un'anemia abbastanza grave **si sviluppa lentamente** possono manifestarsi pochi sintomi, mentre una **rapida anemizzazione**, indipendentemente dalla sua causa, determina astenia, tachipnea, dispnea da sforzo, tachicardia, dilatazione cardiaca fino alla insufficienza cardiaca congestizia.

**L'anemia non è un'entità specifica, ma l'indicazione di un processo patologico o di una malattia di base.**

**N.B.** Prestare attenzione anche a valori alti di Hb

## EPIDEMIOLOGIA

Mancano dati certi sull'incidenza delle varie forme di anemia nella provincia.

Considerando solo le forme più comuni, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, il 13% dei bambini dei paesi sviluppati è affetto da anemia sideropenica

## DIAGNOSI

L'inquadramento dell'anemia dovrebbe includere le seguenti analisi di laboratorio per valutare<sup>1</sup>

### grado di anemia

emoglobina (Hb)

### tipo di anemia

volume corpuscolare medio (MCV)

emoglobina corpuscolare media (MCH)

### attività eritropoietica

conta assoluta dei reticolociti

### riserve marziali

ferritina

### ferro funzionale disponibile per l'eritropoiesi

percentuale di eritrociti ipocromici (HRC)

saturazione della transferrina (TSAT)

contenuto di Hb nei reticolociti (CHR)

### infiammazione

proteina C reattiva (PCR)

## ANAMNESI

Diversi dati vanno considerati con attenzione:

- **Età**
- **Distribuzione geografica:** emoglobinopatie, deficit di G6PD
- **Familiarità per ittero, anemia, splenomegalia e litiasi biliare:** sferocitosi ereditaria, alcune emoglobine instabili
- **Sesso:** carenza di G-6-PD e di fosfogliceratochinasi più frequente nei maschi.
- **Ittero alla nascita:** entità e durata
- **Alimentazione:** carenza di ferro, folati o vitamina B12
- **Sostanze o farmaci mielotossici**
- **Febbre e/o dolori osteoarticolari:** infezioni, collagenopatie o neoplasie.

## ESAME OBIETTIVO

- **Cute:** Non tutti i bambini pallidi sono anemici. Varie condizioni attenuano il colorito della cute, mentre mucose visibili e letto ungueale rimangono ben sanguificati. Al contrario, anche un pallore reale può essere mascherato dalla congestione dovuta al pianto o al calore.  
Ittero, iperpigmentazione, unghia a cucchiaino, angiomi cavernosi, emorragie, dermatite fotosensibile
- **Malformazioni:** arti, torace
- **Facies:** bozze frontali, prominente ossa zigomatiche (Segno classico delle anemie emolitiche croniche)

- **Cavo orale:** glossite, cheilite angolare (Tipiche dell' anemia sideropenica), leucoplachia (Tipica della discheratosi congenita).
- **Splenomegalia** (Anemie emolitiche, leucemia)

### a. ESAMI DI PRIMO LIVELLO

#### Emocromo, reticolociti, striscio di sangue periferico

L'**emocromo** rappresenta uno degli esami di laboratorio più semplici, completi e precisi; spesso fornisce risposte che non vengono lette per superficialità o per mancanza di conoscenza. I dati forniti dall'emocromo vanno valutati in rapporto all'età ed al sesso, tenendo conto delle loro variazioni assolute e relative

#### **Numero dei globuli rossi**

Si esprime in milioni /mmc

Attualmente si utilizzano **contatori automatici elettronici**, tarati per distinguere tra di loro cellule di volume differente, ma anche capaci di misurare le caratteristiche morfologiche delle emazie.

#### **N.B. 1**

E' tuttavia possibile che scambino piastrine grandi con globuli rossi (GR ) piccoli e che diano quindi una conta piastrinica falsamente elevata in presenza di anemia microcitica e/o con frammentazione eritrocitaria. In condizioni di intensa attività eritropoietica, inoltre, compaiono in circolo numerosi eritroblasti, precursori dei globuli rossi maturi, che, essendo nucleati, vengono contati come leucociti registrando quindi una falsa leucocitosi.

#### **N.B. 2**

L'osservazione dello **striscio di sangue periferico** rappresenta un elemento indispensabile nella valutazione dell'emocromo.

Nel bambino il numero di GR, come tutti i valori dell'emocromo, è diverso dall' adulto e varia nelle diverse fasce di età.

Non è possibile una corretta valutazione dei valori dell'emocromo se non si fa riferimento ai valori normali per l'età

#### **Emoglobina ( Hb )**

L' unità di misura sono i g/dl.

E' un indice molto usato e affidabile per valutare le anemie.

#### **N.B.**

Ci sono casi in cui questo parametro va integrato con altri: la gravidanza, in cui, per l'aumento del volume plasmatici, Hb totale è normale, ma la sua concentrazione è più bassa; l'emorragia acuta, in cui si perde prima la parte liquida e, a un primo emocromo, l'Hb può essere sovrastimata.

Se considerato insieme ad altri parametri (MCV, MCH, MCHC, RDW ) permette quindi una migliore classificazione del tipo di anemia.

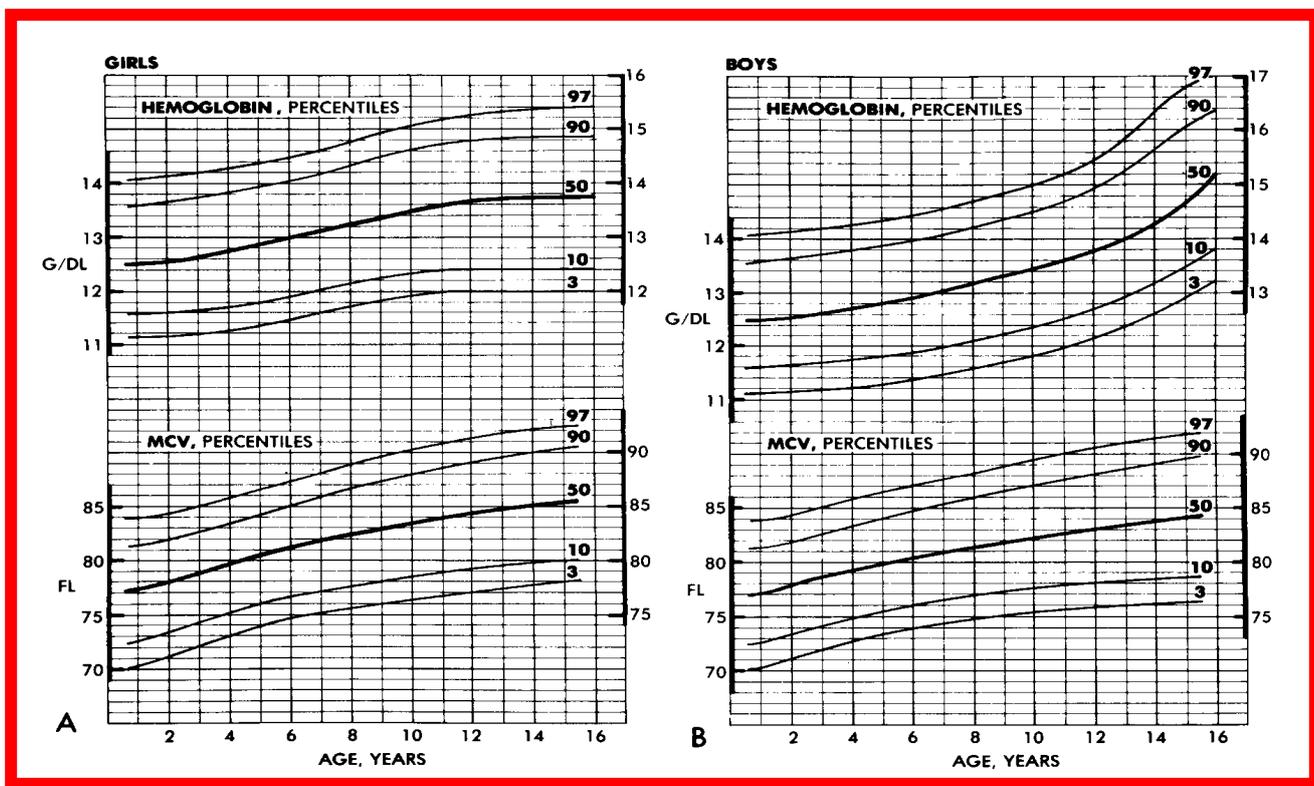
Esiste un rapporto strettissimo tra Hb ed ematocrito ( Ht ): un grammo di emazie contiene 330 mg di Hb e 15 unità percentuali di Ht corrispondono a 4,5 g di Hb.

La concentrazione media di Hb all'interno delle emazie (**Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC**) varia infatti molto poco ( 33,4 - 35,5 g/dl ).

N.B.

C'è solo una condizione in cui è abnormemente e patognomonicamente elevata: la **sferocitosi**.

Il rapporto tra Hb e numero dei GR è molto meno costante perché il volume delle emazie può variare moltissimo



### Ematocrito ( Ht )

Si misura come valore percentuale ( % ).

Ht corrisponde allo spazio occupato nel sangue dalla componente corpuscolata. Si calcola dopo separazione, mediante centrifugazione, delle diverse componenti fisiche del sangue; nei contatori elettronici si calcola per computazione. Il sangue corrisponde in peso e volume a circa il 7% del peso corporeo: le cellule (98,4% emazie, 1,6% linfociti ) costituiscono la parte corpuscolata dell'ematocrito (45%). Il resto ( 55% ) è plasma

### Volume corpuscolare medio ( MCV )

Si misura in femtolitri ( FL )

Fornisce una valutazione del volume medio delle cellule ed è un importante e affidabile indice della qualità dell'emopoiesi. Anche le dimensioni dei GR si modificano con l'età e queste variazioni devono sempre essere considerate prima di caratterizzare un'anemia.

Proprio in base al MCV le anemie infantili possono essere classificate in 3 grossi gruppi: **ANEMIE MICROCITICHE, NORMOCITICHE, MACROCITICHE**.

In relazione ad altri parametri, il MCV consente più precise definizioni diagnostiche.

P. es. un MCV basso è indice sia di anemia ferropriva che di talassemia, ma nella talassemia c'è una conta eritrocitaria tendenzialmente più elevata: un rapporto MCV/GR > 13 indica una carenza marziale, un rapporto < 12 indica un trait talassemico.

N.B. 1

Un MCV al di sopra del 97° percentile per età e sesso non è indice di macrocitosi in corso di emoagglutinazione o aggregati piastrinici. (malattie autoimmuni, infezioni associate ad emoagglutinine o a crioagglutinine...)

#### **N.B. 2**

Valore di MCV al di sotto del 3° percentile (< 2 deviazioni standard) per età e sesso. Frammentazione eritrocitaria (*crisi falcemiche, protesi valvolari, CID, sindrome uremico-emolitica...*)

#### **N.B. 3**

Aumento del numero di piastrine al di sopra del limite normale

VERA \_\_\_\_\_ anche > 600.000 o 1.200.000. Quasi sempre reattiva. Non fare nulla: sono piastrine che non si aggregano

FALSA

Microcitemia

Frammenti eritrocitari (crisi falcemiche, protesi valvolari, CID)

Emoconcentrazione (da valutare sempre Ht)

Terapia cortisonica

#### **N.B. 4**

In caso di presenza di manifestazioni emorragiche all'esame obiettivo (ecchimosi, petecchie) e storia di emorragia (gengivorragia, epistassi, ematuria), ma con conta piastrinica normale

Valutare MCV

Una microcitemia può falsamente incrementare il numero delle piastrine in quanto al contaglobuli gli eritrociti microcitemici vengono scambiati per piastrine

### **Red cell Distribution Width ( RDW )**

$$\frac{\text{Deviazione standard del MCV}}{\text{MCV medio}} \times 100$$

E' il coefficiente di variazione della dimensione del globulo rosso. In ogni caso di anemia significativa è necessario descrivere le caratteristiche morfologiche dei globuli rossi, determinare la relativa importanza dell'anormale produzione e della distruzione dei GR nella genesi dell'anemia e, quando possibile, identificarne il processo eziologico di base.

#### **N.B.**

RDW aumentato orienta verso sideropenia

La conoscenza sia del MCV che del RDW può essere d' aiuto per un più preciso orientamento diagnostico; è stata anche proposta una classificazione delle anemie basata su questi due parametri

### **N° di reticolociti**

Quando il rilascio di ossigeno da parte dei GR nei tessuti diminuisce, una varietà di meccanismi, comprendenti una gittata cardiaca aumentata, un' aumentata produzione di 2,3-DPG nei GR, e livelli superiori di eritropoietina ( EPO ), aiuta il corpo a modificare il deficit. La produzione di GR da parte del midollo osseo in risposta alla EPO può aumentare e può compensare riduzioni da medie a moderate per tutto il ciclo di vita degli eritrociti.

La percentuale normale di reticolociti rispetto a tutti i globuli rossi è di circa 1% durante la maggior parte dell' infanzia. Se il numero dei GR è approssimativamente 4 milioni/mmc, allora il numero normale assoluto di reticolociti dovrebbe essere 40.000/mmc.

**N.B.**

Il contaglobuli automatico può sovrastimare i valori bassi (legge ad es 50.000 ma in realtà sono meno)

In caso di anemia , per la maggior produzione di EPO, si dovrebbe avere un **numero assoluto di reticolociti aumentato**.

Un **numero di reticolociti ridotto** in risposta all’anemia indica una disfunzione relativa del midollo osseo oppure un’eritropoiesi poco efficace ( p. es., anemia megaloblastica, talassemia ) .

Un **numero di reticolociti normale** è indice di emorragia acuta.

**CITOGRAMMA**

**MCV**

<b>Macroцитosi Ipocromia</b>	<b>Macroцитosi Normocromia</b>	<b>Macroцитosi Ipercromia</b>
<b>Normocитosi Ipocromia</b>	<b>Normocитosi Normocromia</b>	<b>Normocитosi Ipercromia</b>
<b>Microцитosi Ipocromia</b>	<b>Microцитosi Normocromia</b>	<b>Microцитosi Ipercromia</b>

**b. Esami di 2° livello**

**ANEMIE MICROCITICHE**

( Hb ↓ MCV ↓ )

Microcitica = MCV < 76 fl

Ipocromica = MCH < 26 pg

**ANEMIA SIDEROPENICA**

Costituisce la malattia ematologica più comune dell’età pediatrica; la sua frequenza è in rapporto ad alcuni aspetti del metabolismo del ferro e della nutrizione.

Per un apporto ottimale di ferro la dieta ne dovrebbe contenere 8 – 10 mg, ma nei primi anni di vita è spesso difficile raggiungere questa quantità poiché non si assumono cibi ricchi di ferro.

Soprattutto i lattanti si trovano in una situazione precaria, per cui se la dieta diventa inadeguata o se si verifica una perdita esterna di sangue l’ anemia insorge immediatamente.

Anche gli adolescenti sono suscettibili al deficit di ferro a causa dei fabbisogni elevati dovuti alla crescita, a diete deficitarie e a perdite di sangue mestruale.

Nell’insufficienza progressiva di ferro si verifica una sequenza di alterazioni biochimiche ed ematologiche ed in sequenza si determina anche la variazione degli esami di laboratorio.

## Ferritina

Si misura in ng/ml

I normali range sono funzione dell'età.

E' la principale proteina di deposito del ferro; il suo dosaggio serve ad indagare l' entità dei depositi marziali dell' organismo. In caso di carenza o di sovraccarico di ferro la ferritinemia si modifica prima della sideremia e delle costanti eritrocitarie

## Sideremia

Si misura in ug/dl

I normali range sono funzione dell'età ed i livelli ematici presentano un ritmo circadiano. Può diminuire transitoriamente durante una patologia acuta, per cui il significato della sua diminuzione deve essere sempre attentamente valutato insieme agli altri dati di laboratorio: non sempre la sideropenia è indice di anemia.

## Trasferrina

Si misura in mg/dl

La transferrina è una B-globulina deputata al trasporto del ferro nel plasma. Può essere determinata direttamente come proteina, con metodi immunologici.

Essa aumenta nelle anemie sideropeniche e diminuisce nelle anemie associate a malattie croniche

## Percentuale di saturazione della transferrina

Si esprime come valore percentuale

Corrisponde al rapporto  $\frac{\text{sideremia}}{\text{TIBC}} \times 100$

Valori inferiori al 16% (10% nella prima infanzia ) sono indicativi di anemia sideropenica.

Quando la disponibilità di ferro diventa limitante per la sintesi dell'emoglobina, si verifica un accumulo moderato di emoprecursori chiamati **protoporfirine eritrocitarie libere** ( **FEP** )

Aumenti dei livelli di FEP non sono specifici della carenza di ferro, ma si osservano anche nell'avvelenamento da piombo, nelle anemie emolitiche croniche, nell' anemia associata a disturbi cronici e in alcune porfirie.

Il **recettore della transferrina sierica** ( **TfR** ) è utile nella distinzione tra anemia sideropenica e anemia da malattia cronica perché non viene modificato dall' infiammazione. Esso esprime l' "espansione" del midollo ed è elevato con un aumento del turnover dei GR.

I suoi livelli sono più alti nel caso di anemia sideropenica, normali in caso di anemia da malattia cronica, ridotti nella ipoproliferazione dei GR nel midollo.

Nell' infiammazione e nelle infezioni croniche la morfologia del globulo rosso, sebbene solitamente normocitica, può essere microcitica, ma in queste condizioni sia la sideremia che la TIBC sono diminuiti, mentre i livelli di ferritina sierica sono normali o elevati.

**FEP e TfR sono esami che vengono richiesti solo in particolari circostanze e non di routine.**

## TALASSEMIE

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di anemie ipocromiche ereditarie, con diversi livelli di gravità. Difetti genetici di base includono delezioni parziali o totali di geni della catena globinica e sostituzioni, delezioni o inserimenti di nucleotidi. Il risultato è una diminuzione o una soppressione totale della sintesi della catena polipeptidica emoglobinica. Sono note più di 200 mutazioni distinte che producono diversi fenotipi talassemici; molte di queste mutazioni sono tipiche di regioni geografiche circoscritte.

Nelle talassemie ci sono **varie anomalie morfologiche dei GR – ipocromia, microcitosi, poichilocitosi, cellule a bersaglio - ma l' RDW è normale; la sideremia e l' indice di saturazione della transferrina sono normali o aumentati.**

### Elettroforesi dell'emoglobina

E' una tecnica fondamentale per lo studio delle emoglobinopatie.

Il tracciato elettroforetico dopo il primo anno di vita mostra normalmente solo due bande emoglobiniche: HbA (96-97%) e HbA2 (2-3%). Raramente è visibile una tenue banda di HbF (<1%).

#### N.B.1

L'elettroforesi dell'Hb può risultare alterata (valori falsamente bassi di A2) da un coesistente stato di carenza marziale, per cui deve essere richiesta dopo aver corretto l'anemia ferropriva.

#### N.B. 2

Qualora, dopo adeguata correzione di un'anemia sideropenica, persista un MCV basso e/o un valore di HbA2 ai limiti del normale range, è opportuno chiedere una consulenza ematologica.

Le anomalie del tracciato elettroforetico possono essere di due tipi: quantitative e qualitative.

#### Anomalie quantitative

Le talassemie sono caratterizzate elettroforeticamente da variazioni dei rapporti percentuali fra le frazioni emoglobiniche fisiologicamente presenti. In Italia predominano di gran lunga le  **$\beta$ - talassemie**. Meno frequenti sono le  **$\alpha$ - talassemie** clinicamente importanti (l'unica forma, peraltro rara, è l' HbH ).

In soggetti di origine campana è stata descritta una sindrome talassemica da **Hb Lepore**, caratterizzata da una migrazione intermedia tra HbA e HbA2.

#### Anomalie qualitative

Delle anomalie qualitative (comparsa di bande elettroforetiche anomale) le sole che rivestono importanza in Italia sono:

- **HbS** ( malattia drepanocitica ), dovuta all' inserimento della valina al posto dell' acido glutammico nella posizione 6 della catena B: all'elettroforesi migra più lentamente dell'HbA
- **HbC** , dovuta alla sostituzione dell'acido glutammico in posizione 6 con lisina: all'elettroforesi migra nella stessa posizione dell' HbA2

#### Malattie croniche

#### N.B.

E' utile ricordare, ai fini della diagnosi differenziale con l'anemia sideropenica, che nelle malattie croniche la diminuzione di Hb, MCV ed eventualmente di sideremia e transferrina è associata a valori normali di ferritina.

## ANEMIE NORMOCITICHE

(Hb ↓ MCV = )

### Malattie croniche

Le anemie normocitiche generalmente sono secondarie a malattie croniche come processi infettivi di lunga durata, endocrinopatie, neoplasie, collagenopatie, nefropatia ed epatopatia. Se vi è una concomitante carenza marziale, la valutazione dello stato del ferro diventa difficile: ricordiamo ancora che, a differenza di quanto si verifica nell'anemia sideropenica, **la transferrina può essere normale e la ferritina è elevata**

Ridotti < 50.000/ ml  
Normali 50.000-100.000/ ml  
Aumentati > 100.000/ ml  
in percentuale v.n.: 0.5 - 2.5 %

**N° reticolociti** ridotto

**Globuli bianchi e piastrine normali**

### Aplasia eritroide

L'anemia di Diamond – Blackfan ( DBA ) è un'aplasia pura della serie eritroide che si può manifestare alla nascita o, comunque, nel primo anno di vita nel 90% dei casi. Spesso la diagnosi è di esclusione ed i criteri diagnostici accettati sono i seguenti: **anemia normocitica, ma in genere macrocitica**, insorta nel primo anno di vita, **reticolocitopenia, conta leucociti e piastrine normale, elevata FEP**.

L'**esame del midollo osseo** evidenzia un **midollo normocellulare con assenza o spiccata riduzione dei precursori eritroidi**

**Globuli bianchi e piastrine diminuiti**

### Anemie aplastiche

Possono essere congenite o acquisite.

Le **forme congenite** rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie in cui un difetto genetico determina la compromissione di una o più linee emopoietiche, come nell'anemia di Fanconi, nella discheratosi congenita, nella sindrome di Shwachman – Diamond ecc.

Le **forme acquisite** sono patologie a carico della cellula staminale emopoietica multipotente cui conseguono anemia, leucopenia, piastrinopenia.

Si distinguono *forme idiopatiche*, in cui non è possibile identificare un agente eziologico, e *forme secondarie* a infezioni virali ( virus di Epstein-Barr, Herpes-virus, Parvovirus B 19 e, soprattutto, epatite ), ad esposizione a farmaci ( cotimossazolo, fenotiazine, interferone ), ad agenti tossici ( solventi, pesticidi ) o a radiazioni ionizzanti.

L'emocromo evidenzia **anemia normocitica o macrocitica, reticolocitopenia, neutropenia, piastrinopenia, aumento della sideremia e della ferritina** per mancata utilizzazione del ferro

L' **esame del midollo osseo** evidenzia una **notevole riduzione della cellularità midollare**, ma assenza di cellule morfologicamente anormali

**N° reticolociti** **normale**

Anemia normocitica con N° di reticolociti normale è in genere espressione di **Emorragia acuta**

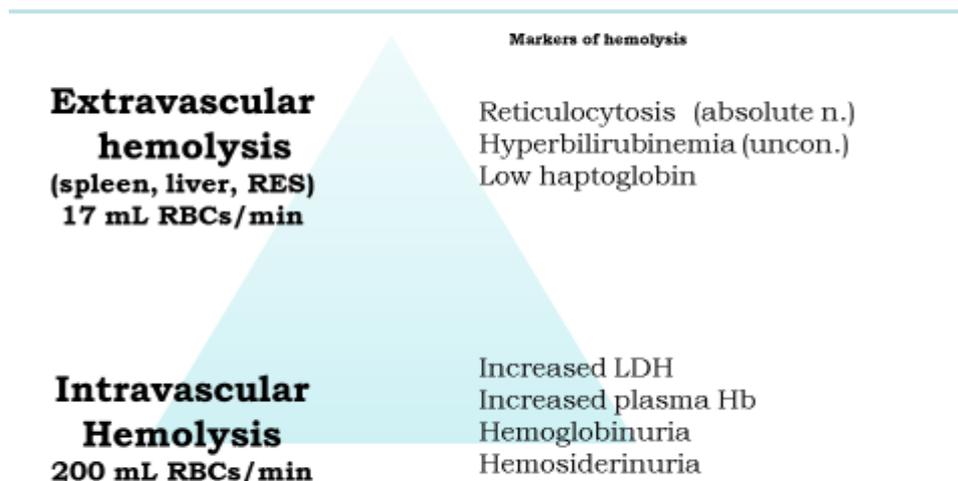
**N° reticolociti** **aumentato**

**Anemie emolitiche: con alterazione della forma e senza alterazione della forma**

L' emolisi è la distruzione prematura dei GR; il conseguente aumento dell'attività midollare dà luogo ad un aumento in numero e percentuale dei reticolociti.

La presenza di emolisi comporta anche alterazioni chimiche plasmatiche, urinarie e fecali dovute alla degradazione dell'emoglobina.

## Hemolysis



**Bilirubina**

Si esprime in mg/dl

Nelle anemie emolitiche si verifica un aumento della forma **indiretta**

Nelle urine aumenta l' **urobilinogeno**

**Aptoglobina**

Si esprime in mg/dl

A2-globulina sintetizzata dal fegato; ha la proprietà di legare l' Hb libera nel plasma.

In condizioni di iperemolisi diminuisce.

## Le anemie emolitiche possono essere congenite e acquisite.

Le forme **congenite** sono per lo più legate ad anomalie intrinseche all'eritrocita, riguardanti l'Hb, la sintesi dell'eme, la struttura della membrana eritrocitaria, gli enzimi eritrocitari. Specifiche indagini di laboratorio vengono utilizzate in centri di Ematologia pediatrica per la diagnosi delle singole anemie (**dosaggio enzimi eritrocitari, ricerca corpi di Heinz, test fragilità osmotica, studio delle proteine di membrana** ecc. )

### N.B. 1

Deficit di G6PD.

Nel momento della crisi, l'aumento dei reticolociti, elementi cellulari ad elevato contenuto enzimatico rispetto ai GR, può portare ad un dosaggio enzimatico nei limiti della norma. Ciò può inficiare la diagnosi.

Quindi attendere circa 48 ore almeno dalla risoluzione della crisi emolitica prima di dosare l'enzima

### N.B. 2

Sferocitosi

Il test che valuta le resistenze osmotiche può essere falsato dalla condizione di microcitemia che aumenta la resistenza alla lisi dei GR.

PINK TEST negativo in pz con HS portatore di beta-tal

### N.B. 3

Drepanocitosi:

Storia naturale della vasculopatia cerebrale: STROKE

L'andamento lentamente progressivo della vasculopatia cerebrale nella SCD crea un "tempo finestra" prima della sintomatologia

E' importante praticare Doppler Trans- cranico (TCD) Nei bambini con TCD anormale, il programma trasfusionale regolare riduce il rischio di stroke del 92%

E' importante avere un algoritmo per la gestione dell'anemia falciforme in PS

Codice giallo Lieve anemia, subittero, febbre e dolore toracico o addominale. Come per lo splenectomizzato: subito profilassi con analgesico e antibiotico

Le forme **acquisite** sono quasi sempre dovute a cause extracellulari: anticorpi, fattori meccanici o plasmatici. Tra le indagini di laboratorio utili per la diagnosi delle anemie emolitiche immunomediate ricordiamo: **test di Coombs diretto** (serve a dimostrare la presenza di anticorpi o della frazione C3 del complemento sulla superficie degli eritrociti), **test di Donath-Landsteiner** ( identifica le emolisine bitermiche tipiche dell'emoglobinuria "a frigore" ), **tests immunoematici specifici**.

## Consulenza ematologica

### ANEMIE MACROCITICHE

(Hb ↓ MCV ↑)

Macrocitica = MCV > 84 fl

### N.B.

La macrocitosi è fisiologica nel neonato

Valori medi MCV nel neonato:

1-3 giorni 110 fl,

2 settimane 105 fl.

Le anemie macrocitiche sono in genere dovute a carenza di folati e/o di vit. B12 per insufficiente apporto alimentare, per aumentata richiesta come nelle anemie emolitiche croniche, o in alcune condizioni genetiche o acquisite che ne alterano l'assorbimento, il trasporto o il metabolismo. La carenza di ac. folico o di vit. B12

rallenta il ciclo mitotico degli eritroblasti, che essendo di grandi dimensioni e più fragili, vengono facilmente distrutti (eritropoiesi inefficace), oppure danno origine a GR grandi e anomali.

Alla reticolocitopenia spesso si **associano leucopenia e piastrinopenia**.

### **Consulenza Ematologica/Metabolica/ Endocrina / Epatologica**

Presso i Centri di Ematologia pediatrica si effettuano il **dosaggio di vit. B12 nel siero e il dosaggio dei folati nel siero e nei GR**.

## **QUALI ESAMI IN PEDIATRIA GENERALE?**

Negli ultimi anni l'ematologia pediatrica si è avvalsa di indagini diagnostiche sempre più complesse e sofisticate che hanno consentito di definire le cause ed i meccanismi patogenetici di varie forme di anemia.

Le **anemie microcitiche** costituiscono la maggior parte delle anemie in età pediatrica.

Le forme di più frequente riscontro in tale età sono costituite dalla anemia da carenza di ferro e, in particolare nelle nostre zone, dalla condizione di eterozigosi per beta-talassemia; in età pediatrica le 2 condizioni spesso possono coesistere e pertanto l'iter diagnostico che il pediatra deve utilizzare deve tener conto di queste considerazioni.

Sono perciò pochissimi gli esami utili al pediatra per un iniziale inquadramento diagnostico:

- **emocromo**
- **conta reticulociti**
- **striscio periferico**
- **sideremia**
- **ferritina**
- **transferrina**

Qualora alla normalizzazione di uno stato marziale carente persista un MCV ridotto, è indispensabile richiedere l'elettroforesi dell'emoglobina.

## **TERAPIA**

### **Terapia delle anemie sideropeniche**

Eliminazione della causa

Somministrazione di ferro:

#### **a. per os**

è la modalità terapeutica più comune; il ferro viene somministrato preferibilmente come sale ferroso (ferro solfato, gluconato, ecc.).

Dose:

3-6 mg Fe elementare /kg/die

**N.B.:** la terapia va continuata per almeno 8 settimane, dopo il raggiungimento dei livelli normali di emoglobina, per ripristinare i depositi di ferro.

#### **b. somministrazione di ferro per via parenterale (endovena)**

indicata quando:

- ✓ il Fe per os è poco tollerato
- ✓ l'assorbimento di Fe gastrointestinale è compromesso
- ✓ terapia con eritropietina

✓ quando si ritiene necessario un rapido ripristino dei depositi di ferro

Dose (mg di ferro elementare):

$2.5 * \text{peso (Kg)} * (\text{Hb desiderata} - \text{Hb attuale}) + 10 * \text{peso (Kg)}$

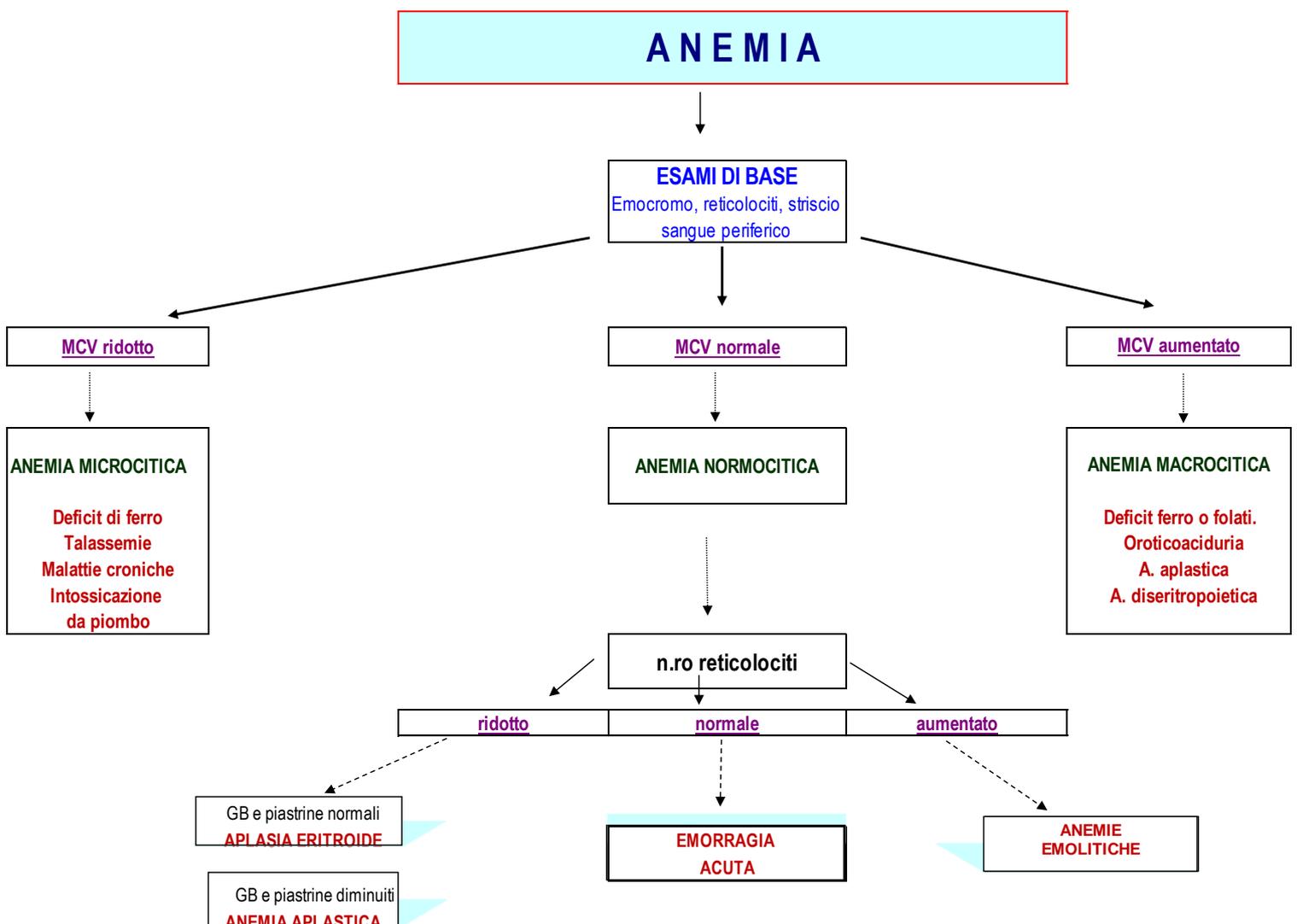
**c. trasfusione di G.R. concentrati**

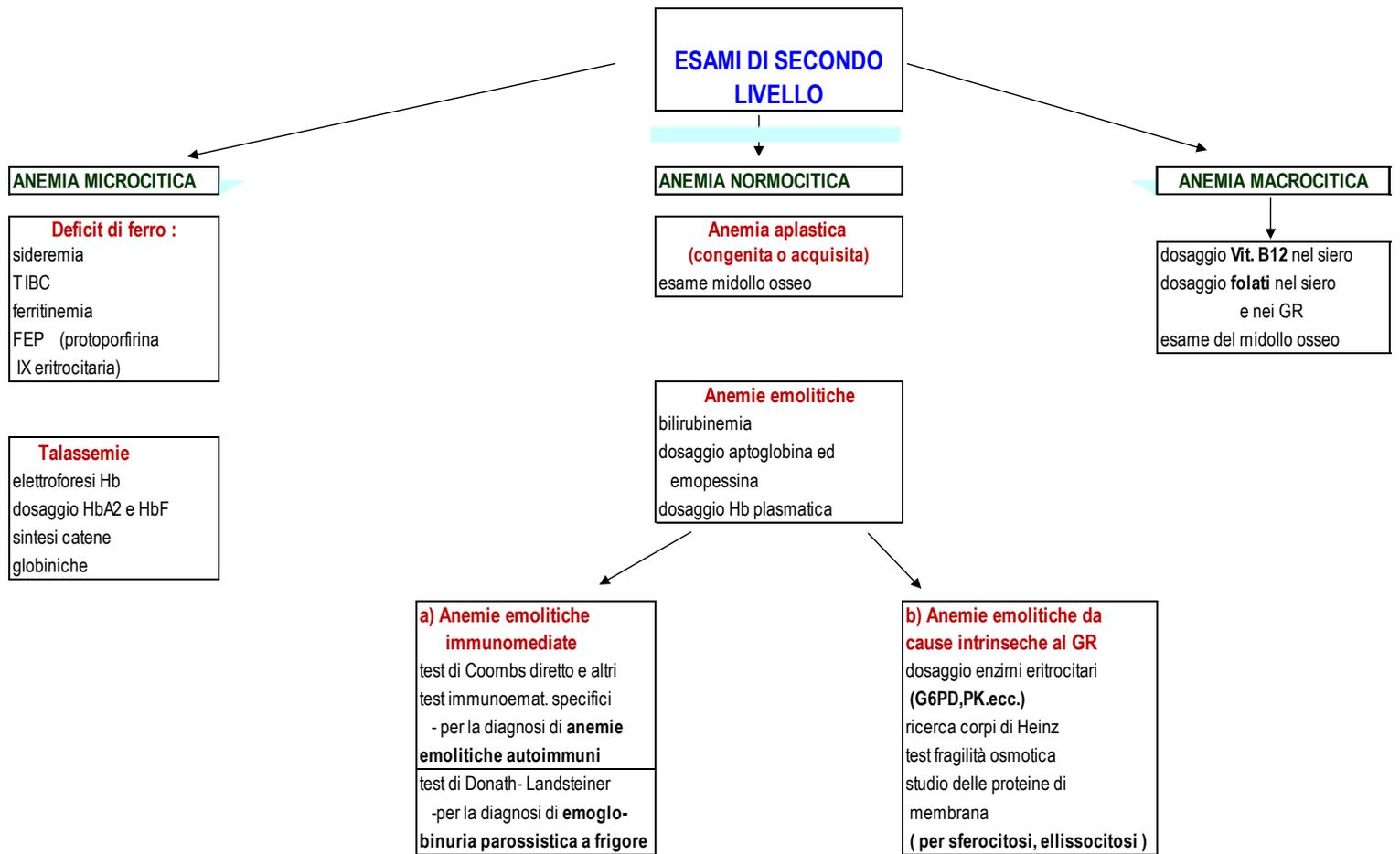
indicate solo eccezionalmente

**BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

<http://www.aieop.org/web//?q=lineeguida.html>

<http://www.aieop.org/medici/lineeg.htm>





## Anemie più frequenti per età

### NEONATO

#### Cause più frequenti

#### emorragia

- Occulta pre-natale (feto-materna, intragemellare)
- Malformazioni placentari o del cordone
- Accidenti ostetrici
- Emorragia intracranica  
cefaloematoma  
retroperitoneale  
intra peritoneale (rottura milza o fegato)

#### emolisi

- Incompatibilità materno-fetale
- AEA materna
- Sepsi batteriche
- Infezioni congenite (toxoplasma, CMV, rosolia, herpes, malaria sifilide)
- CID
- Micro e macroangiopatia (cavernomi, trombosi, malformazioni aorta o a.renale)
- Difetti di membrana
- Difetti enzimatici
- Emoglobinopatie

Anemie più frequenti per età

**3 mesi – 2 anni**

Cause più frequenti:

- Nutrizionali da carenza marziale
- Flogosi acute ricorrenti
- Leucemia

Memo !

*Si manifestano a questa età:*

- ✓ Forme congenite
  - talassemie e emoglobinopatie
  - alterazioni di membrana
  - alterazioni enzimi eritrocitari
  - eritroblastopenie
  - diseritropoiesi
- ✓ Eritroblastopenia transitoria (Parvovirus)

Cause più frequenti:

- Nutrizionali da carenza marziale
- Flogosi acute ricorrenti

*Ma non dimenticare:*

✓ Anemie emolitiche:

autoimmuni

SEU

alterazioni di membrana (sferocitosi)

enzimopatie

✓ Talassemie e emoglobinopatie

✓ Anemie da insufficienza midollare:

aplasia midollare

diseritropoiesi

leucemie

malattie da accumulo

**IL BAMBINO ANEMICO**  
Scheda per il pediatra di famiglia

**ANEMIA DA CARENZA MARZIALE**

**Diagnosi:**

1. in base all'esame clinico ed ai segni di laboratorio (emocromo con reticolociti, sideremia, ferritinemia e transferrinemia)
2. individuazione della causa:
  - scarso apporto di ferro con la dieta
  - perdita ematica intestinale (anche occulta)
  - sindromi da malassorbimento intestinale

**Terapia:**

1. rimozione della causa
2. sale di ferro alla dose di 2-3 mg/Kg/die, a stomaco vuoto, senza aggiunta di vitamine
3. aumentare l'apporto dietetico di ferro mediante la somministrazione di carne di manzo e di vitello e di uova (inutili i vegetali "ricchi" di ferro)

**Follow-up ematochimico:**

1. dopo 4-7 giorni di terapia praticare emocromo con reticolociti per cogliere i primi miglioramenti dell'emoglobina e dell'MCV
2. dopo 1 mese di terapia praticare emocromo per la valutazione dell'Hb (circa 1 g di aumento a settimana) in base alla quale fare il calcolo della durata della terapia marziale
3. se l'Hb è normale, fare ancora 1 mese e mezzo-2 mesi di terapia marziale per far incamerare il ferro di deposito
4. dopo 7-10 giorni dalla sospensione della terapia ripetere emocromo con reticolociti e fare un bilancio del ferro (sideremia, ferritinemia e transferrinemia)

**Follow-up in guarigione:** individuata ed eliminata la causa, in assenza di segni clinici di sospetto, non fare nulla

**CARENZA MARZIALE SEMPLICE**

**Diagnosi:**

1. segni di laboratorio: emocromo normale, ferritina bassa
2. individuazione della causa:
  - scarso apporto di ferro con la dieta in genere in bambini di 3-4 anni di età
  - altre cause (perdita ematica, sindromi da malassorbimento intestinale) nei bambini di età superiore

**Terapia:**

1. rimozione della causa
2. sale di ferro alla dose di 2-3 mg/Kg/die, a stomaco vuoto, senza aggiunta di vitamine per 1 mese e mezzo-2 mesi

**Follow-up ematochimico:**

- dopo 7 giorni emocromo e bilancio del ferro (sideremia, ferritinemia e transferrinemia)

**Follow-up in guarigione:** individuata ed eliminata la causa, in assenza di segni clinici di sospetto, non fare nulla