

SALA CONFERENZA AVIS RAGUSA

08-09 Marzo 2024

**LA MEDICINA TRASFUSIONALE
TRA EMOPATIE,
EMOGLOBINOPATIE
E BUON USO DEL SANGUE**

Responsabile Scientifico dott. Francesco Bennardello

PROGRAMMA



Le Anemie: fisiopatologia e classificazione

DR.SSA ELISA CANNIZZO

SIMT RAGUSA

8 MARZO 2024

Definizione di Anemia

- Condizione in cui il numero di GR o meglio la loro capacità di trasportare ossigeno è insufficiente a soddisfare il fabbisogno fisiologico.
- Riduzione della concentrazione di emoglobina nel sangue circolante rispetto ai **valori minimi della norma (differiscono per sesso, età e in caso di gravidanza):**
 - ✓ uomini adulti 13 g/dl
 - ✓ donne adulte 12 g/dl
 - ✓ neonati: 17 g/dl
 - ✓ bambini (1 mese-2 anni) 11 g/dl
 - ✓ bambini (2 anni-pubertà) 12 g/dl
 - ✓ in gravidanza: 11 g/dl

Definizione di Anemia

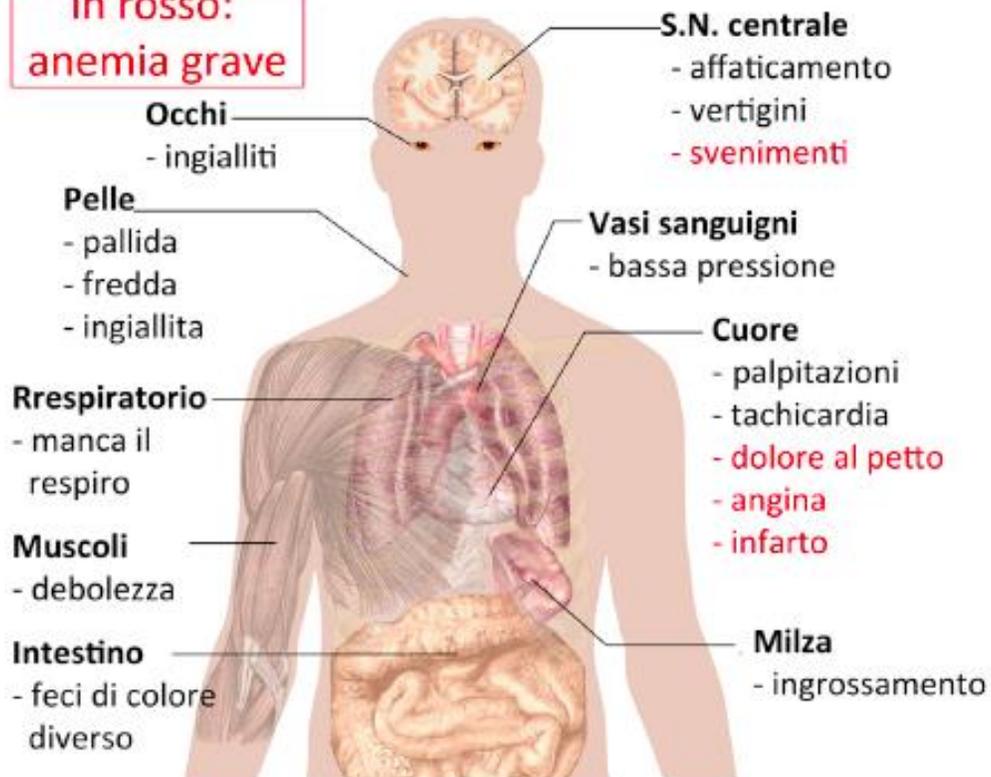
- Non sempre si associa a riduzione di eritrociti ed ematocrito

- La concentrazione di Hb nel sangue definisce il grado di anemia:
 - anemia grave se Hb < 8 g/dl (< 7 g/dl in gravidanza),
 - anemia intermedia 11-8 g/dl (10-7 g/dl in gravidanza),
 - anemia lieve 12-11 (11-10 g/dl in gravidanza)

Elementi clinici nell'approccio diagnostico

sintomi dell'anemia

**in rosso:
anemia grave**



Segni e sintomi sono determinati da:

- Eziologia e patogenesi
- Quanto rapidamente l'anemia s'instaura
- Gravità dell'anemia
- Età del paziente

Sintomi:

- Astenia
- Adinamia
- Difficoltà di concentrazione
- Palpitazioni
- Cefalea

Segni:

- Pallore
- Disturbi trofici di cute, mucose e annessi cutanei
- Tachicardia

Classificazione fisiopatologica delle anemie

- ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE:

- ❖ **ALTERAZIONE DELLA SINTESI DEI GLOBULI ROSSI**: carenze vitaminiche, mielodisplasie, malattie congenite, infiltrazione neoplastica, aplasia midollare, anemia da IRC

- ❖ **ALTERAZIONE DELLA SINTESI DI Hb**: emoglobinopatie, sideropenia, talassemie, anemie da disordini cronici (infiammazioni, infezioni, neoplasie)

- ANEMIE DA RIDOTTA SOPRAVVIVENZA ERITROCITARIA:

- ❖ **ANEMIE DA CONSUMO** (distruzione in circolo dei GR) : alterazioni di membrana (sferocitosi), mancanza di enzimi o loro alterazioni, anemie emolitiche autoimmuni

- **DA PERDITA**: emorragie

Conteggio dei reticolociti nella dd delle anemie

Consente una prima distinzione tra i due gruppi principali di anemie: il valore normale oscilla tra 0.5% e 2%.

Valori inferiori  Anemia da ridotta produzione eritrocitaria

Valori superiori  Anemia da ridotta sopravvivenza eritrocitaria

Indice reticolocitario (tiene conto dei livelli di Hct e del turnover midollare):

$$\% \text{ reticolociti} \times (\text{Hct paziente} / \text{Hct normale}) \times \frac{1}{2}$$

>2: anemia di tipo rigenerativo

<2: anemia di tipo iporigenerativo

Parametri eritrocitari o Indici corpuscolari

Forniscono informazioni relative ai GR e consentono diagnosi differenziale delle anemie

- ❖ Volume cellulare medio (MCV): misura la grandezza media dei GR
- ❖ Contenuto cellulare medio di emoglobina (MCH): misura la quantità media di Hb trasportante ossigeno nei GR
- ❖ Concentrazione cellulare media di emoglobina (MCHC): media di Hb dentro i GR

Questi parametri sono utilizzati nella classificazione di laboratorio e morfologica delle anemie

Criteri di classificazione morfologica

❖ Dimensioni dell'eritrocita: Microcitica, Normocitica, Macrocitica

Microcytic (Microcytes)	Normocytic (Normocytes)	Macrocytic (Macrocytes)
		
MCV <80 fl	MCV 80-100 fl	MCV >100 fl

Criteri di classificazione morfologica

❖ Contenuto cellulare medio di Hb (MCH) e concentrazione cellulare media di Hb (MCHC)

Hyperchromic	Normochromic	Hypochromic
		
MCH > 32 pg	MCH 26-32 pg	MCH < 26 pg

Microcytic Hypochromic Anemia	Macrocytic Normochromic Anemia	Microcytic hyperchromic Anemia
		 
MCHC: < 32 g/dL	MCHC: 32 – 36 g/dL	MCHC: > 36 g/dL

- Aumenta in modo inversamente proporzionale al pallore centrale
- Differenzia le anemie microcitiche dalle macrocitiche

Correla la concentrazione di Hb con le dimensioni dei GR

Criteria di classificazione morfologica

Anemia	MCV	MCH	MCHC
Macrocitica	95-160	32-50	32-36
Microcitica	72-79	21-24	24-36
Marcatamente microcitica	50-79	19-29	24-30
Normocitica	80-100	26-32	32-36

Classificazione morfologica e di laboratorio delle anemie

In base ad MCV ed ai parametri di cromia (MCH ed MCHC)

❖ ANEMIA NORMOCROMICA NORMOCITICA

(MCV da 80 a 94 fl; MCH 29.5 +/- 2.5 pg; MCHC <36%; emazie di dimensioni nella norma e normocolorate):

Anemia delle malattie croniche, emolisi cronica, emoglobinuria parossistica notturna (EPN), emoglobinopatie, anemia aplastica, anemia da sostituzione del midollo (cellule tumorali).

Classificazione morfologica e di laboratorio delle anemie

In base ad MCV ed ai parametri di cromia (MCH ed MCHC)

❖ ANEMIA IPOCROMICA MICROCITICA

(MCV <80 fl; MCH < 27 pg; MCHC < 32%, emazie piccole ed ipocolorate):

Anemia sideropenica, anemia sideroblastica, talassemie,
anemia da disordine cronico

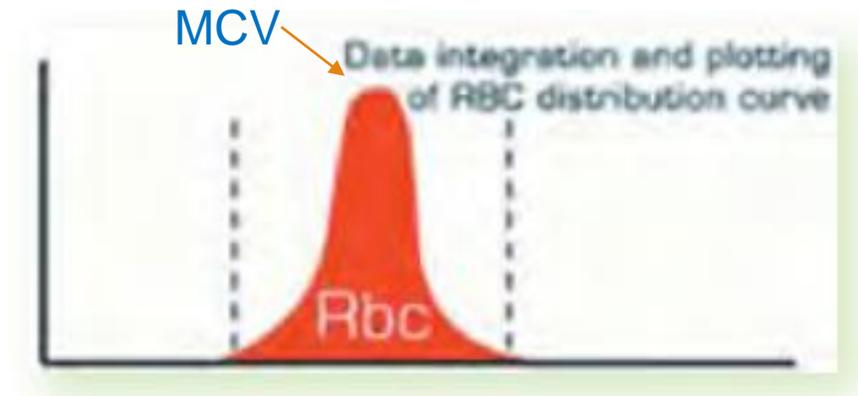
Classificazione morfologica e di laboratorio delle anemie

In base ad MCV ed ai parametri di cromia (MCH ed MCHC)

❖ ANEMIA MACROCITICA (MCV > 94 fl; MCH > 32 pg; 32% < MCHC < 36%; emazie grandi):

Deficit di vitamina B12 e folati, Mielodisplasia, anemia delle malattie epatiche croniche, anemia dell'ipotiroidismo, alcuni casi anemia aplastica, emolisi acuta.

RDW



VN 11-16%

- Utile per la diagnosi differenziale di alcuni tipi di anemia
- L'RDW (Red cell Distribution Width) rappresenta l'ampiezza di distribuzione eritrocitaria e stima la variabilità di volume dei GR (anisocitosi)
- Valore % più alto indica variabilità nelle dimensioni, al contrario se più basso

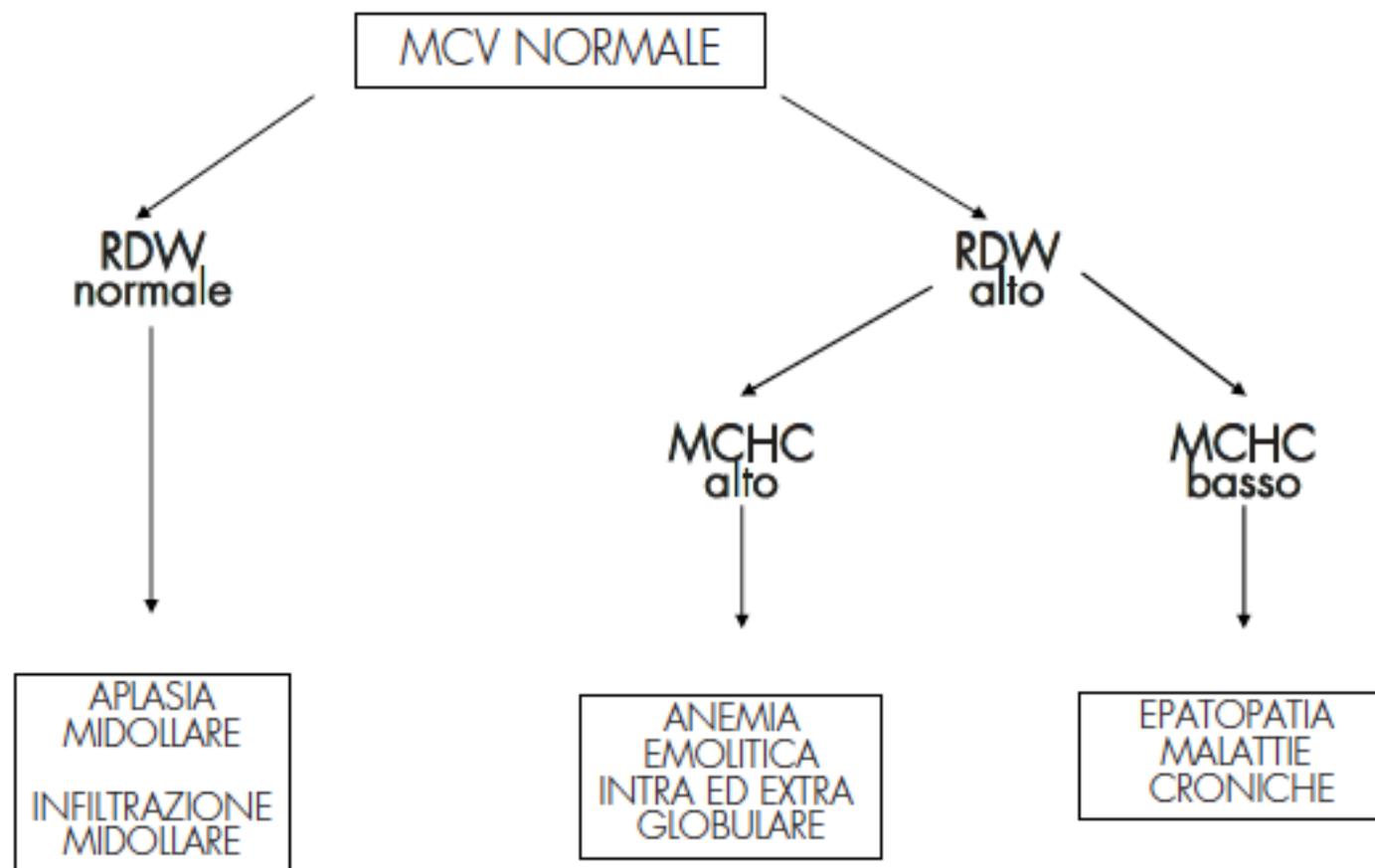
RDW

Interpretazione:

- ❖ Valore alto: indizio precoce a favore per diagnosi di carenza di ferro, folati o vitamina B12
- ❖ Aiuta a distinguere tra anemia da carenza di ferro (RDW alto ed MCV basso) e talassemia eterozigote (RDW normale ed MCV basso)
- ❖ Aiuta a distinguere tra anemia megaloblastica per carenza di folati o vitamina B12 (RDW elevato) ed altre cause di macrocitosi

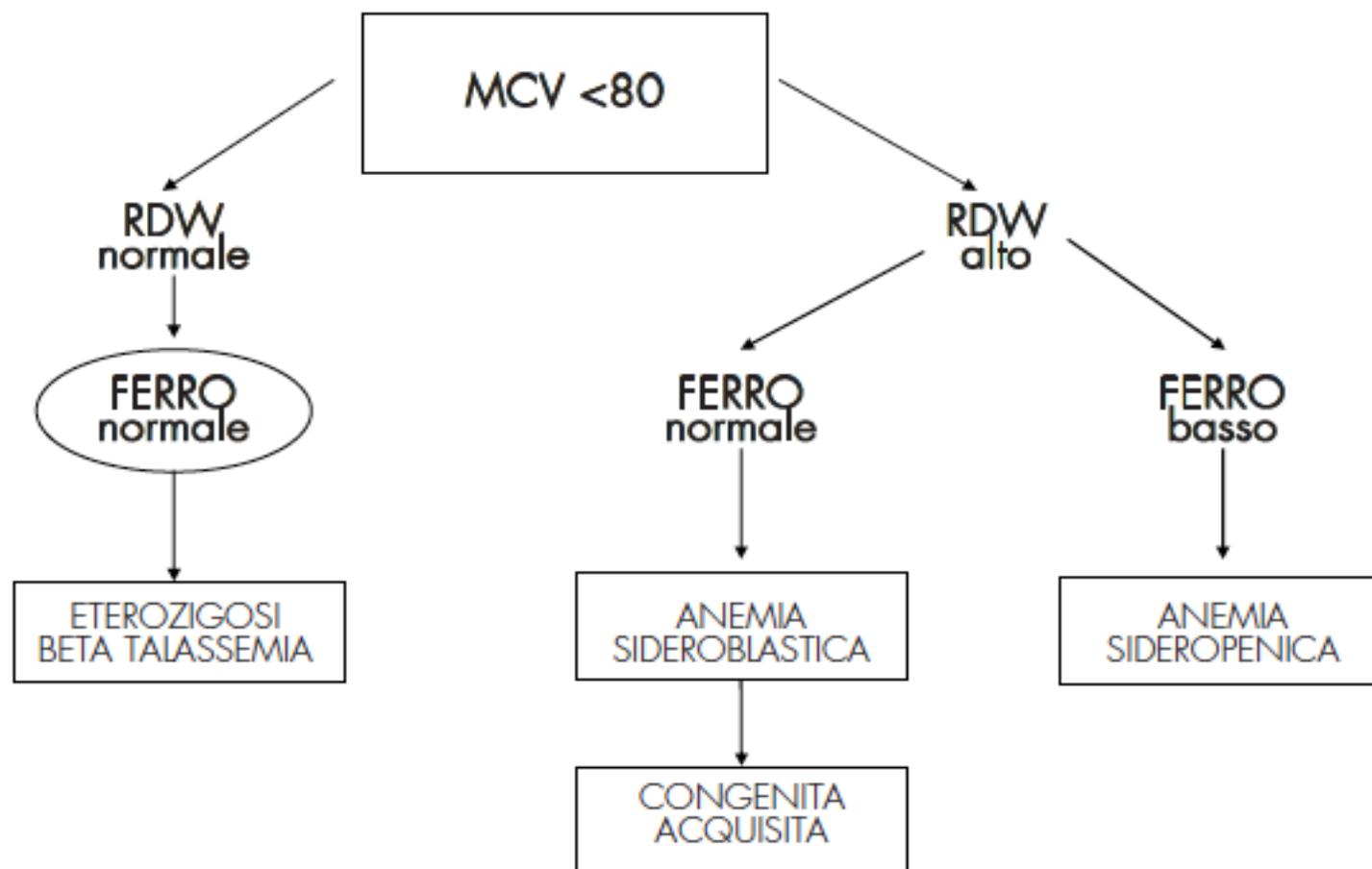
MCV ed RDW nella dd Anemie

Anemie normocitiche



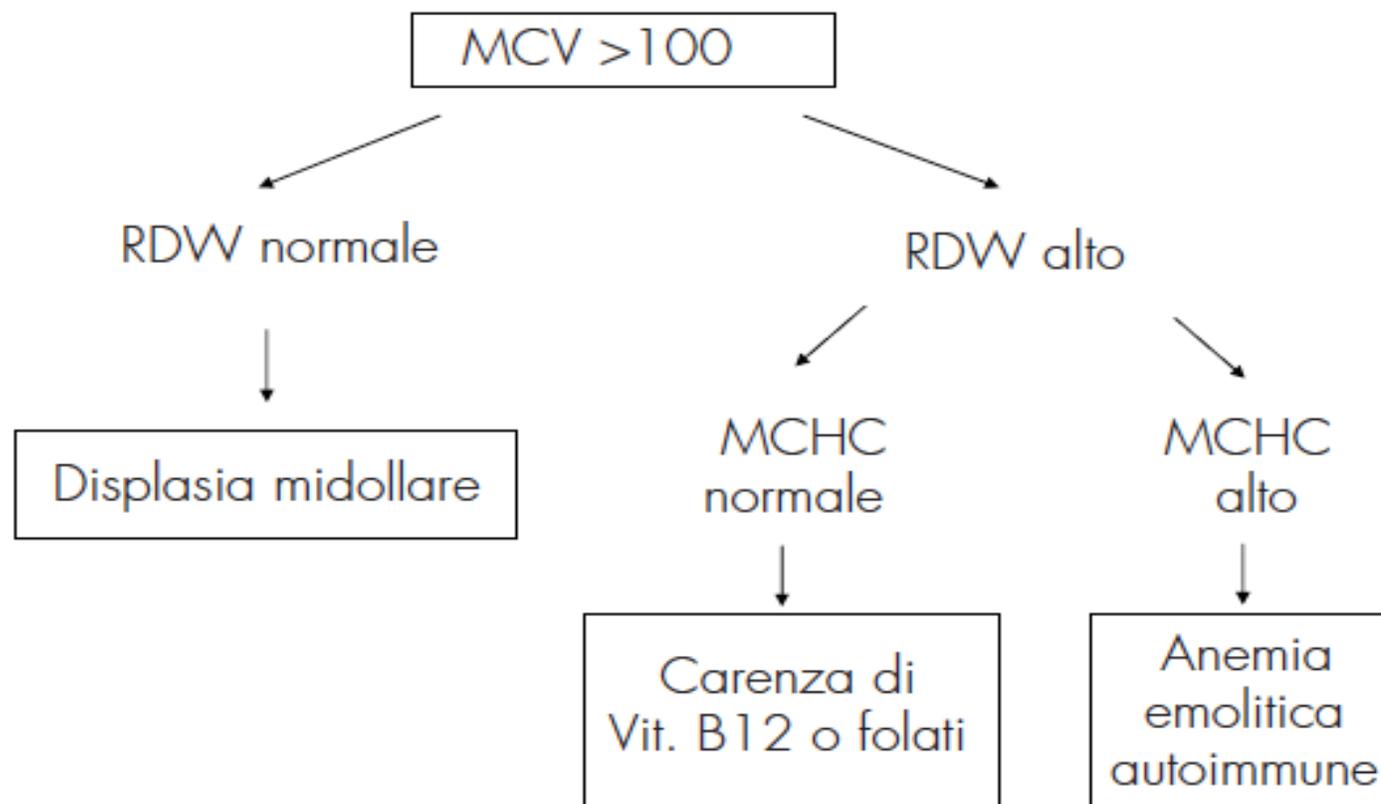
MCV ed RDW nella dd Anemie

Anemie microcitiche



MCV ed RDW nella dd Anemie

Anemie macrocitiche



Anemie Macrocitiche

In base alla causa, si suddividono in:

- Megaloblastiche:
 - deficit di vitamina B12, deficit di acido folico (nutrizionale o da malassorbimento per patologie gastriche o intestinali)
 - farmaci (methotrexate, idrossiurea)

- Non megaloblastiche: abuso di alcol, patologie epatiche, mielodisplasia, emolisi.

Anemie Macrocitiche

Primo approccio diagnostico nelle anemie macrocitiche:

- Dosaggio B12 e folati
- striscio di sangue periferico:
 - neutrofilii ipersegmentati ed emazie macrocitiche (deficit di sintesi di RNA e DNA) sono elementi tipici del **deficit di B12 e folati**,
 - alterazioni displastiche nelle **MDS**,
 - policromasia delle emazie (reticolociti), anisocitosi ed eritroblasti sono evidenziabili in caso di **emolisi**
- Conta dei reticolociti: aumentati in caso di emolisi e diminuiti in caso di deficit di B12 e folati
- Indici d'emolisi: LDH, bilirubina, aptoglobina

Anemia Sideropenica

Cause di carenza marziale:

- **Incremento delle perdite:** perdita cronica al livello del tratto gastrointestinale (uomini e donne in menopausa) o dell'utero (donne in età fertile)
- **Deficit di assorbimento:** malassorbimento per sindrome celiaca, bypass di parti dell'intestino, gastrite atrofica (autoimmune; causata da infezione da H. Pylori), gastrectomia
- **Dieta povera in ferro** (soprattutto vegetariani e nei Paesi sottosviluppati)
- **Incremento del fabbisogno:** prematurità, crescita, gravidanza, terapia con eritropoietina ricombinante

Anemia Sideropenica

Indagini da eseguire:

1) Indagini di laboratorio:

- emocromo ed esami del profilo del ferro
- striscio di sangue periferico
- conta dei reticolociti: diminuiti
- RSO in tre determinazioni

2) Indagini cliniche e strumentali:

- visita ginecologica ed eventuale ecografia ginecologica
- Colonscopia
- esofagogastroduodenoscopia con prese biottiche
- screening per celiachia (ricerca Ac Anti-Endomisio e Anti-Transglutaminasi)

Emoglobinopatie e Talassemie

Anomalie del tetramero dell'emoglobina

- ❖ Anomalie strutturali delle catene dell'emoglobine (**EMOGLOBINOPATIE**)
- ❖ Riduzione o completa mancanza della sintesi di una o più catene polipeptidiche della molecola dell'emoglobina (**TALASSEMIE**)

In caso di sospetto di queste condizioni, eseguire l'elettroforesi delle emoglobine:

Alterazioni a carico di Hb A2, Hb S, Hb F

Percorso diagnostico anemie microcitiche

Diagnosi differenziale tramite profilo del ferro, reticolociti ed MCV

Esami	Anemia sideropenica	Talassemie	Anemia da malattia cronica
MCV	ridotto	molto ridotto	ridotto/ normale
reticolociti	diminuiti	normali	normali
sideremia	ridotta	normale/ aumentata	ridotta
ferritina	ridotta	normale/ aumentata	normale/ aumentata

Percorso diagnostico anemie microcitiche

Diagnosi differenziale

- ❖ L'anemia sideropenica può coesistere con l'anemia da disordine cronico: 40-70 microg/l già indicativi (normalmente < 15 microg/l)
- ❖ L'anemia sideropenica può coesistere col trait talassemico: morfologia e parametri eritrocitari simili; correggere lo stato ferrocarenziale prima di eseguire elettroforesi delle Hb (Hb A2 ridotta in sideropenia)
- ❖ L'anemia sideropenica o il trait talassemico potrebbero coesistere con l'anemia da deficit di Vitamina B12 e/o folati: MCV normale

Percorso diagnostico anemie microcitiche

Diagnosi differenziale tramite profilo del ferro

Esami	Anemia sideropenica	Talassemia	Anemia da malattia cronica
TIBC	aumentata	ridotta	ridotta
% di saturazione della Tf	ridotta	aumentata	aumentata
transferrina (Tf)	aumentata	normale	ridotta
recettori solubili transferrina	aumentati	normali	normali

Percorso diagnostico anemie

1. Emocromo
2. Dosaggio dei reticolociti
3. Striscio di sangue periferico
4. Indici di ricambio marziale
5. Dosaggio della vitamina B12 e folati
6. Test di Coombs diretto e indiretto
7. Dosaggio indici di emolisi: bilirubina totale e frazionata, aptoglobina, LDH
8. Elettroforesi delle Hb

Anemia sideropenica



PARAMETRO	VALORE	UNITA'	V.N.
GLOBULI BIANCHI	5.5	$10^3/\mu\text{L}$	4.0 - 10.0
NE %	60.3	%	40.0 - 74.0
LI %	29.1	%	20.0 - 45.0
MO %	7.5	%	3.4 - 11.0
EO %	1.2	%	0.0 - 8.0
BA %	1.9 ↑	%	0.0 - 1.5

PARAMETRO	VALORE	UNITA'	V.N.
GLOBULI ROSSI	4.12 ↓	$10^6/\mu\text{L}$	4.40 - 5.60
HGB	9.3 ↓	g/dL	11.5 - 16.0
HCT	29.6 ↓	%	36.0 - 47.0
MCV	71.9 ↓	fL	80.0 - 100.0
MCH	22.7 ↓↓	pg	26.0 - 32.0
MCHC	31.6 ↓	g/dL	32.0 - 36.0
RDW	18.6 ↑	%	11.5 - 15.5

PARAMETRO	VALORE	UNITA'	V.N.
PIASTRINE	321	$10^3/\mu\text{L}$	120 - 450
MPV	8.1	fL	7.4 - 10.4
PCT	0.26	%	0.1 - 0.5
PDW	17.1	%	8 - 18

PARAMETRO	VALORE	UNITA'	V.N.
NE #	3.30	$10^3/\mu\text{L}$	1.90 - 8.00
LI #	1.60	$10^3/\mu\text{L}$	1.00 - 4.50
MO #	0.40	$10^3/\mu\text{L}$	0.20 - 1.00
EO #	0.10	$10^3/\mu\text{L}$	0.00 - 0.80
BA #	0.10	$10^3/\mu\text{L}$	0.00 - 0.20

Chimica Clinica

Sideremia **16 ↓↓** $\mu\text{g/dl}$ 50 - 170

Ferritina

Marcatori
(met. Chemiluminescenza)
3.3 ↓ ng/ml 5 - 148

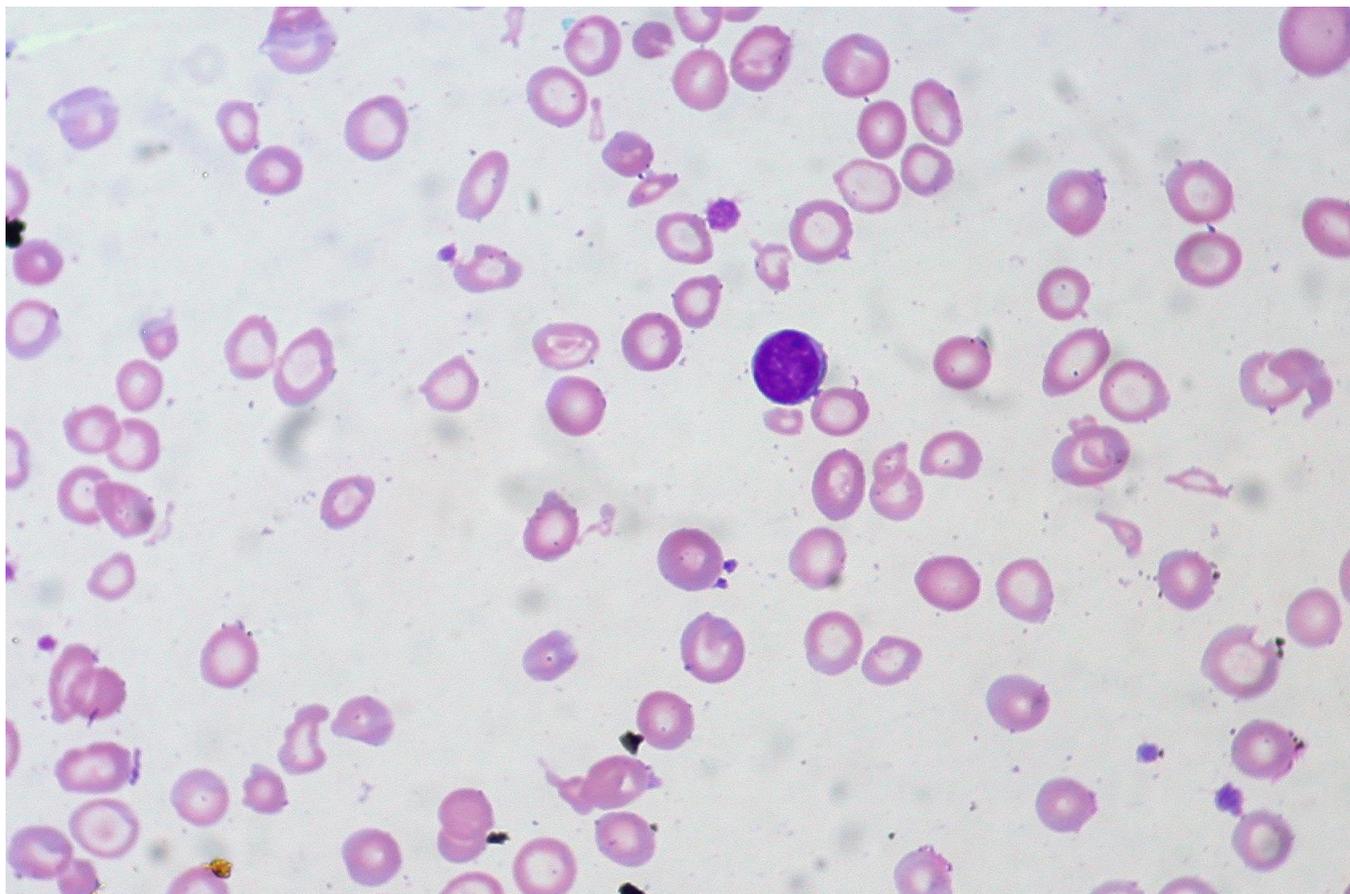
Validato da: Dott. Cassarino (Patologia clinica Ragusa)

Sieroimmunologia

Proteina C Reattiva **4.9** mg/l 0 - 10
Transferrina **4 ↑** g/L 2 - 3.6

Proteine specifiche

Anemia sideropenica



Emocromo:

- Hb ridotta
- Numero GR diminuito
- MCV ed MCH ridotti

- Microcitosi (confronto con linfociti)
- Ipocromia
- Anulociti
- Anisocitosi
- Rare cellule a bersaglio

Portatore di trait talassemico

Ematologia

		Emocromo		v.n.	
GLOBULI BIANCHI	7.1	$10^3/\mu\text{L}$	4.0 - 10.0		
NE %	55.3	%	40.0 - 74.0		
LI %	31.9	%	20.0 - 45.0		
MO %	9.3	%	3.4 - 11.0		
EO %	2.6	%	0.0 - 8.0		
BA %	0.9	%	0.0 - 1.5		
GLOBULI ROSSI	6.68	$\uparrow\uparrow 10^6/\mu\text{L}$	4.40 - 5.60		
HGB	14.2	g/dL	13.0 - 17.5		
HCT	45.6	%	40.0 - 50.0		
MCV	68.2	\downarrow fL	80.0 - 100.0		
MCH	21.3	$\downarrow\downarrow$ pg	26.0 - 32.0		
MCHC	31.2	\downarrow g/dL	32.0 - 36.0		
RDW	15.3	%	11.5 - 15.5		
PIASTRINE	253	$10^3/\mu\text{L}$	120 - 450		
MPV	8.5	fL	7.4 - 10.4		
PCT	0.214	%	0.1 - 0.5		
PDW	16.25	%	8 - 18		

Emocromo

		v.n.	
NE #	3.90	$10^3/\mu\text{L}$	1.90 - 8.00
LI #	2.30	$10^3/\mu\text{L}$	1.00 - 4.50
MO #	0.70	$10^3/\mu\text{L}$	0.20 - 1.00
EO #	0.20	$10^3/\mu\text{L}$	0.00 - 0.80
BA #	0.10	$10^3/\mu\text{L}$	0.00 - 0.20

Chimica Clinica

Sideremia	103	$\mu\text{g/dl}$	65 - 175
Ferritina	541.2	$\uparrow\uparrow \text{ng/ml}$	26 - 388

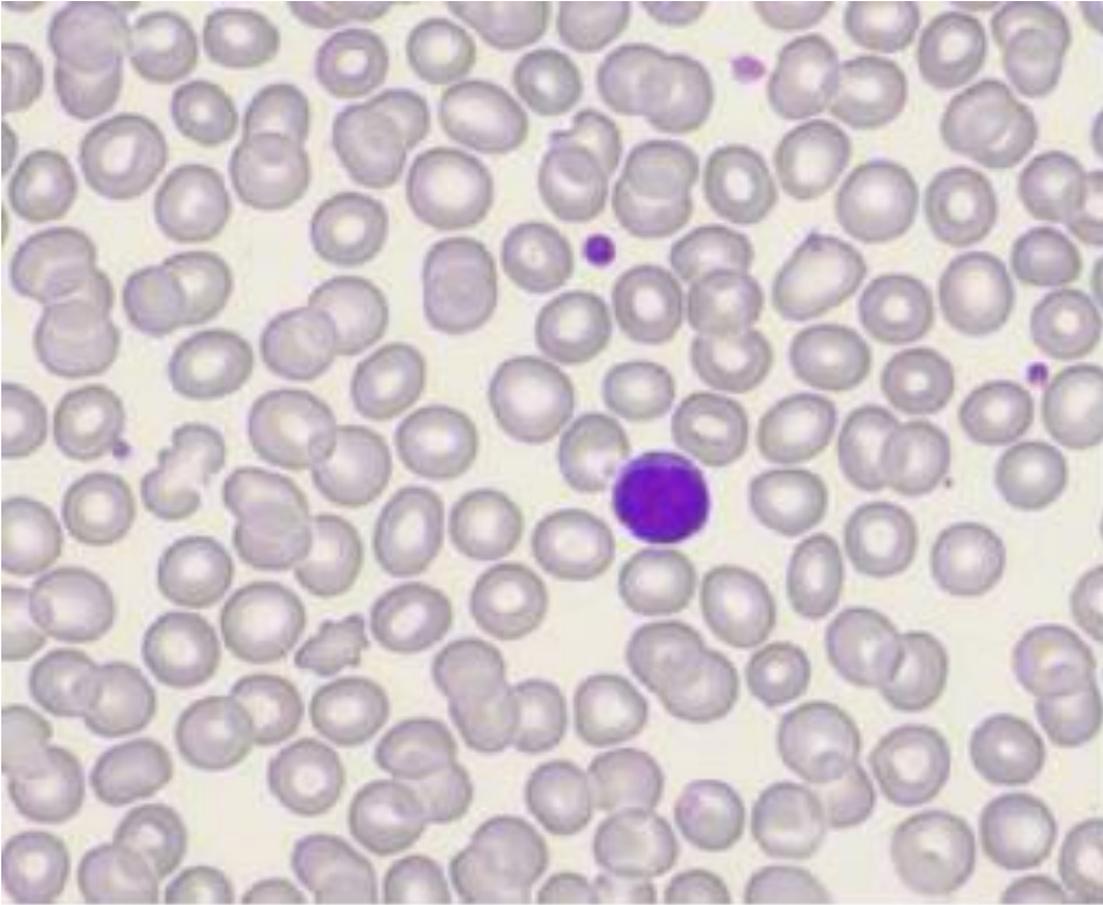
(met. Chemiluminescenza)

Validato da: Dott.ssa Leto Glenda (Patologia clinica Ragusa)

Sieroimmunologia

		Proteine specifiche	
Transferrina	2	g/L	2 - 3.6

Portatore di trait talassemico



Emocromo:

- Hb normale
- Numero GR aumentato
- MCV ed MCH ridotti

- Lieve microcitosi (confronto con linfociti)
- Lieve ipocromia
- Occasionali eritrociti a bersaglio
- Lieve/discreta anisopoichilocitosi

Talassemia Intermedia in paziente mai trasfuso

Emocromo

			V.N.		V.N.
GLOBULI BIANCHI	7.5	$10^3/\mu\text{L}$	4.0 - 10.0		
NE %	61.1	%	40.0 - 74.0	NE #	4.59 $10^3/\mu\text{L}$ 1.90 - 8.00
LI %	28.7	%	20.0 - 45.0	LI #	2.15 $10^3/\mu\text{L}$ 1.00 - 4.50
MO %	7.0	%	3.4 - 11.0	MO #	0.53 $10^3/\mu\text{L}$ 0.20 - 1.00
EO %	2.7	%	0.0 - 8.0	EO #	0.20 $10^3/\mu\text{L}$ 0.00 - 0.80
BA %	0.5	%	0.0 - 1.5	BA #	0.04 $10^3/\mu\text{L}$ 0.00 - 0.20
NRBC %	0.0	%	0.0 - 0.0	NRBC #	0.0 $10^3/\mu\text{L}$ 0.0 - 0.0
GLOBULI ROSSI	6.15 ↑	$10^6/\mu\text{L}$	4.40 - 5.60		
HGB	10.6 ↓	g/dL	13.0 - 17.5		
HCT	33.3 ↓	%	40.0 - 50.0		
MCV	54.1 ↓↓	fL	80.0 - 100.0		
MCH	17.3 ↓↓	pg	26.0 - 32.0		
MCHC	31.9 ↓	g/dL	32.0 - 36.0		
RDW-CV	16.5 ↑	%	10 - 16		
RDW-SD	29.4 ↓↓	%	36.8 - 46.7		
PIASTRINE	308	$10^3/\mu\text{L}$	120 - 450		
MPV	8.8	fL	7.4 - 10.4		
PCT	0.27	%	0.1 - 0.5		
PDW	14.9	%	8 - 18		

Chimica Clinica

Sideremia	90	$\mu\text{g/dl}$	65 - 175
Ferritina	198.6	ng/ml	26 - 388

Sieroimmunologia

Transferrina	2.34	g/L	2.00 - 3.60
--------------	-------------	-----	-------------

Talassemia Intermedia/Major



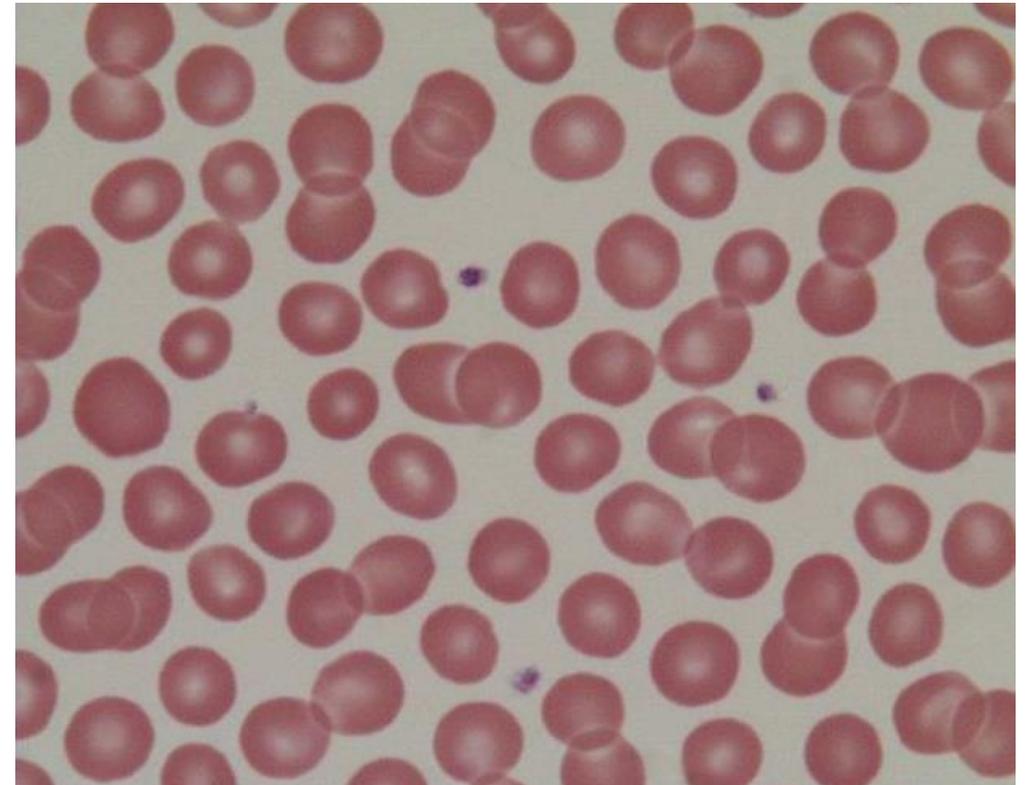
Emocromo:

- Hb ridotta
- Numero GR normale/aumentato
- MCV ed MCH molto ridotti

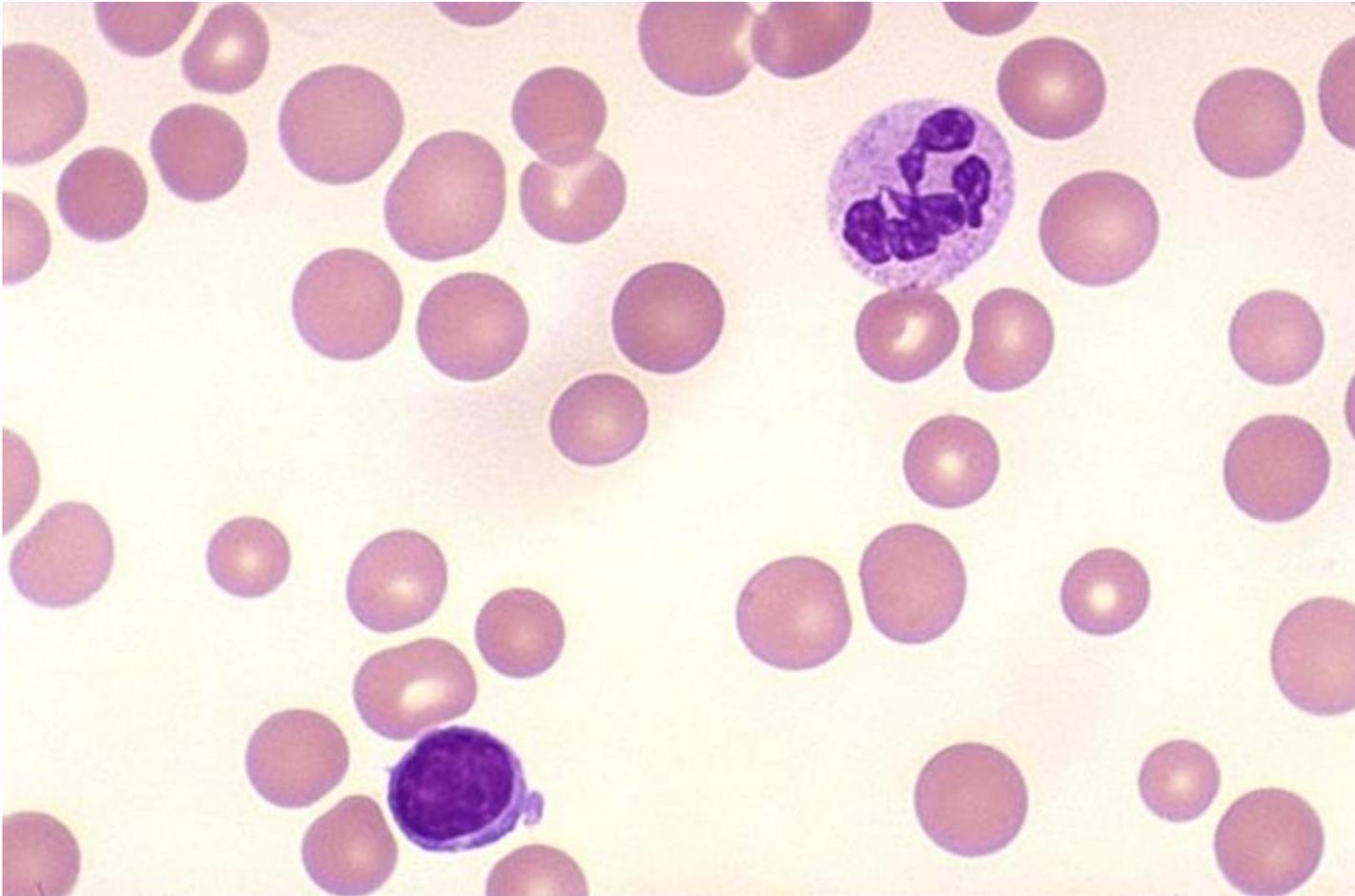
- Microcitosi
- Ipocromia
- Eritrociti a bersaglio
- Discreta/Marcata anisopoichilocitosi
- Policromasia
- Eritroblasti
- Ellissociti
- Emazie contratte
- Dacriociti
- Frammentazione eritrocitaria
- Emazie con punteggiatura basofila

Striscio di sangue periferico normale

- Cellule anucleate di 7-8 micron di diametro
- Forma rotonda
- Colorazione rosa
- Pallore centrale (depressione fisiologica)
- Granulazioni assenti

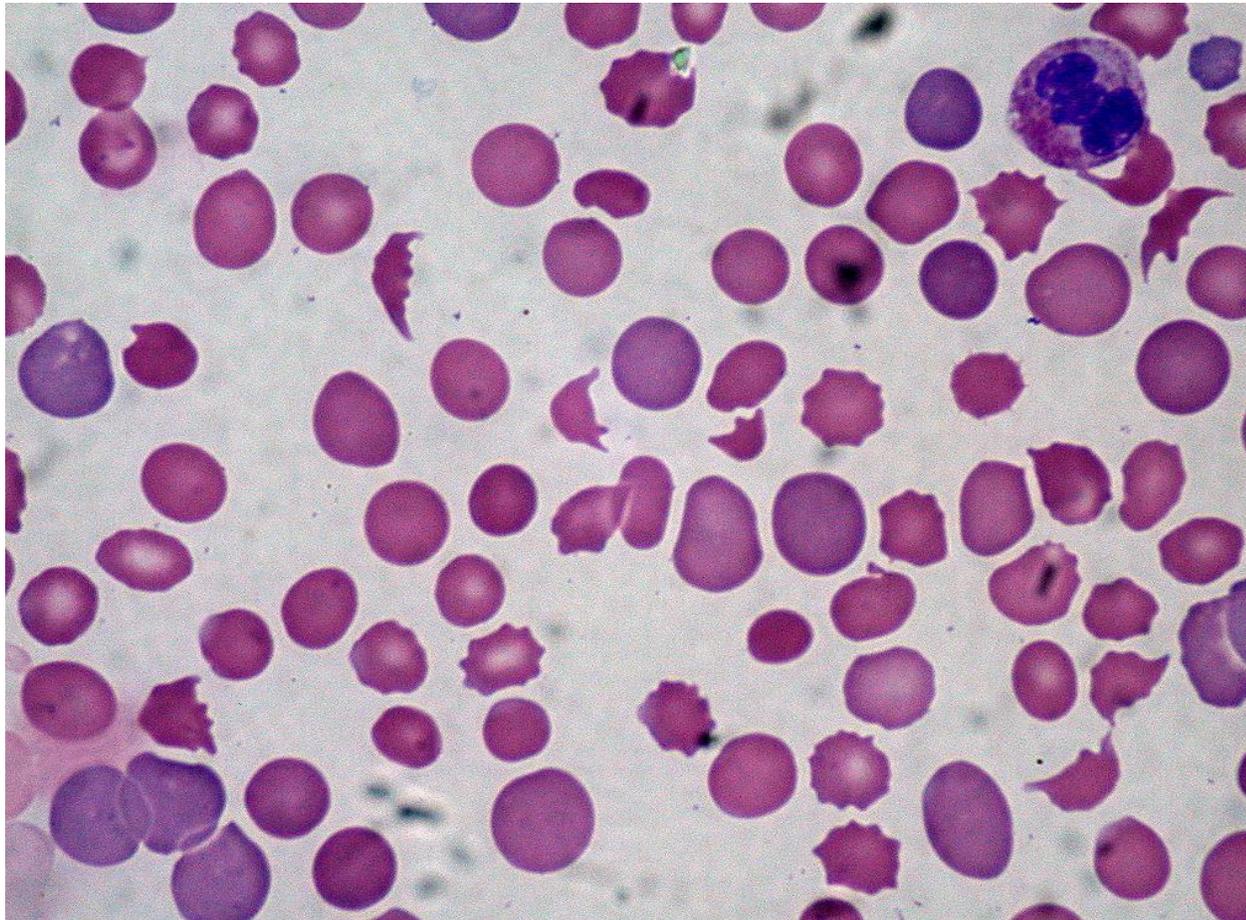


Anemia Megaloblastica



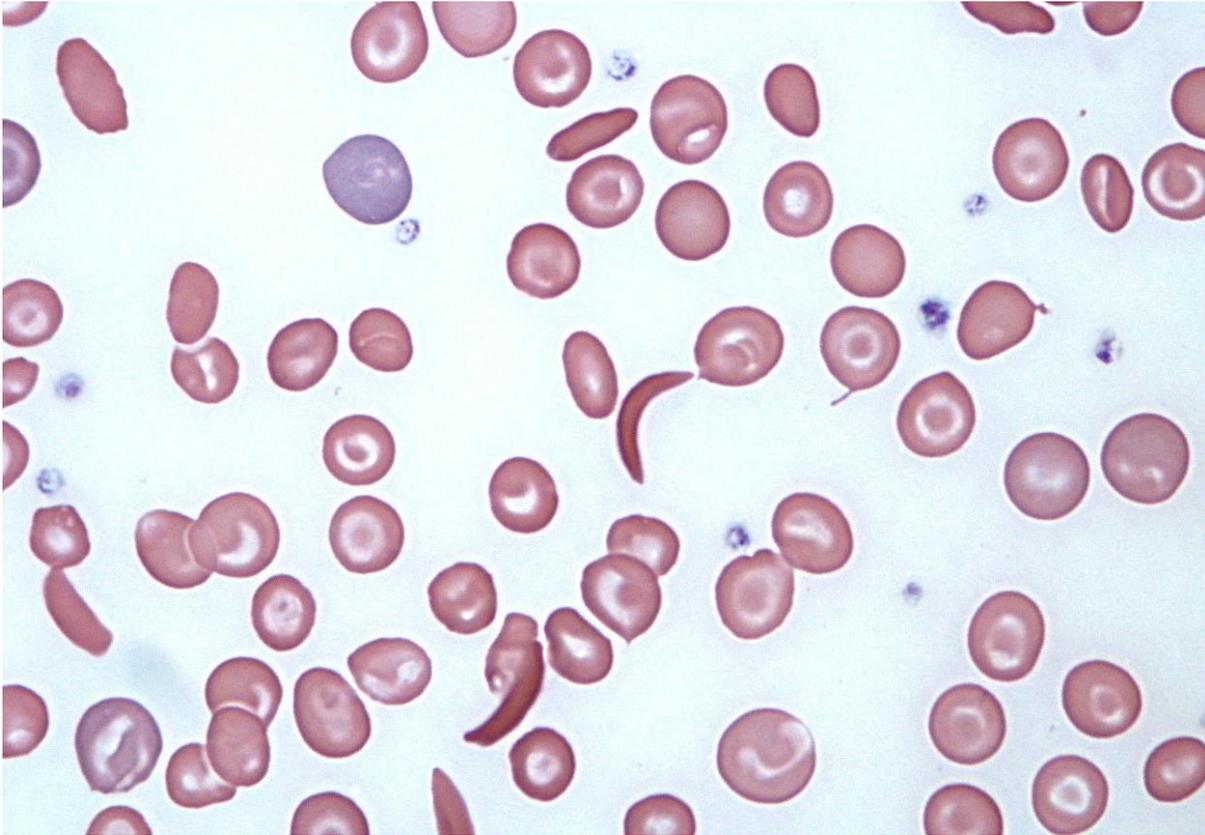
- Macro-ovalociti con volume >115 fl
- Anisocitosi
- Poichilocitosi
- Neutrofili con nucleo iperlobato

Anemia emolitica microangiopatica

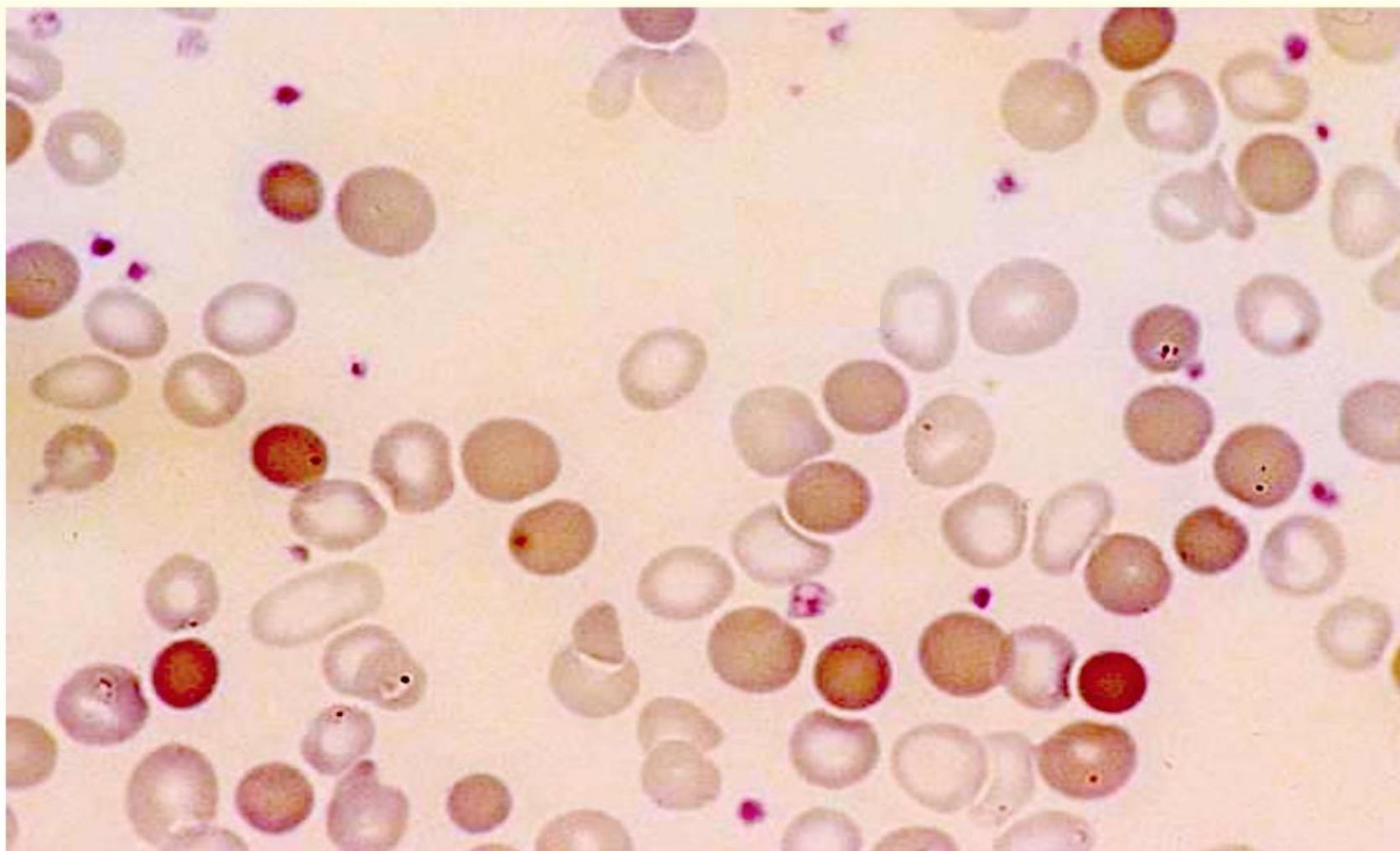


Presenza di schistociti

Anemia falciforme



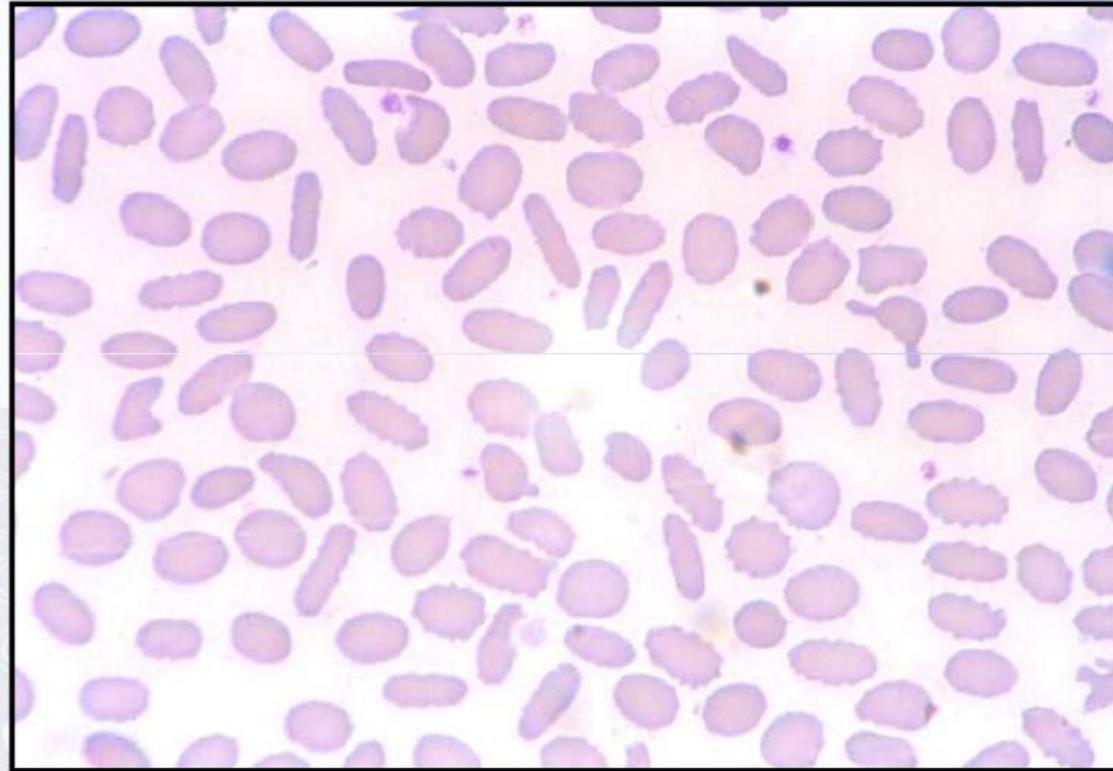
Eritrociti a falce



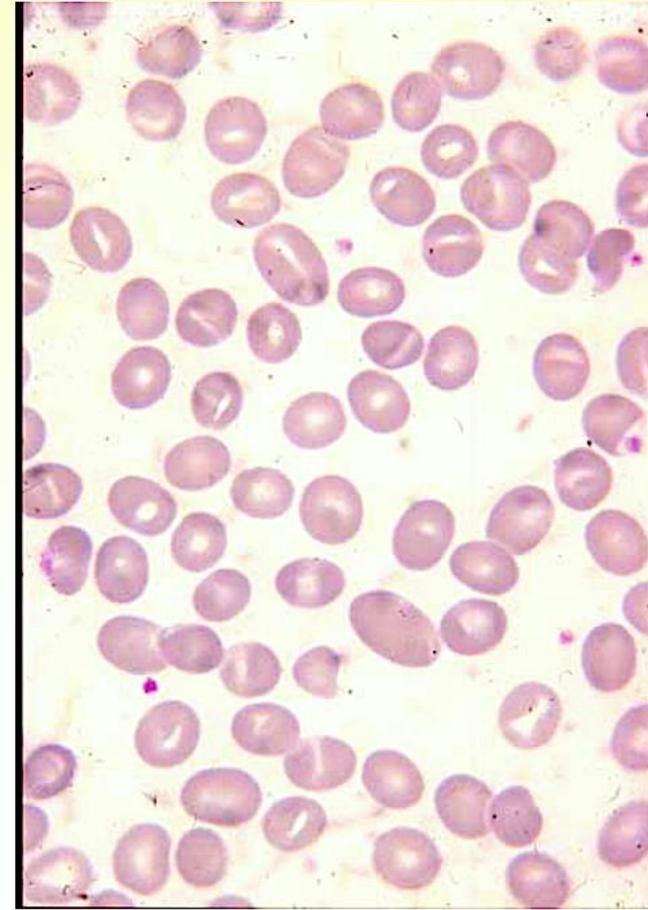
Sferociti

ELLISSOCITOSI

Emazie morfologia microscopica: Elissocitosi



South-east Asian ovalocytosis

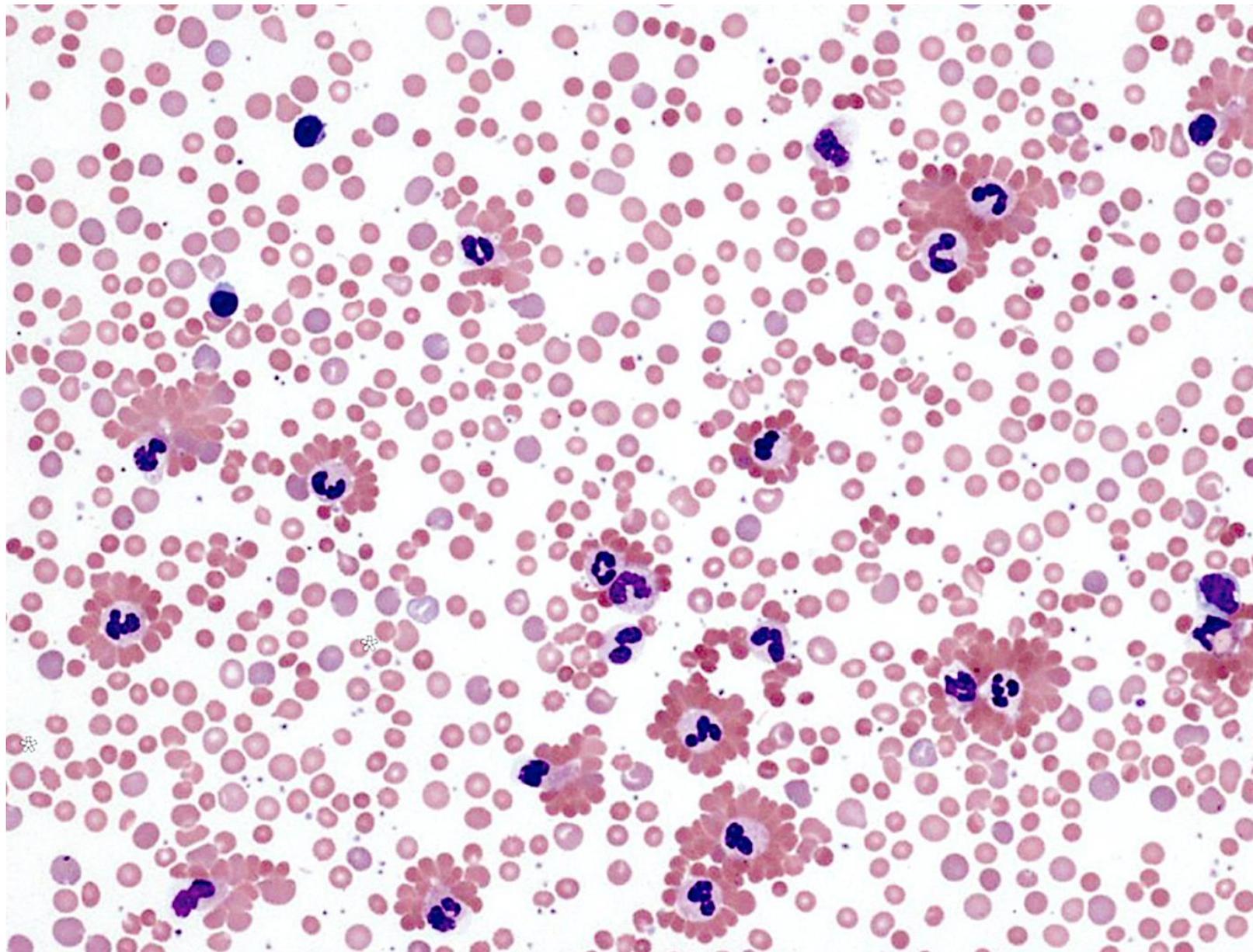


Bain BJ, 2014, Interactive Imagebank, 2nd Edn, Wiley-Blackwell

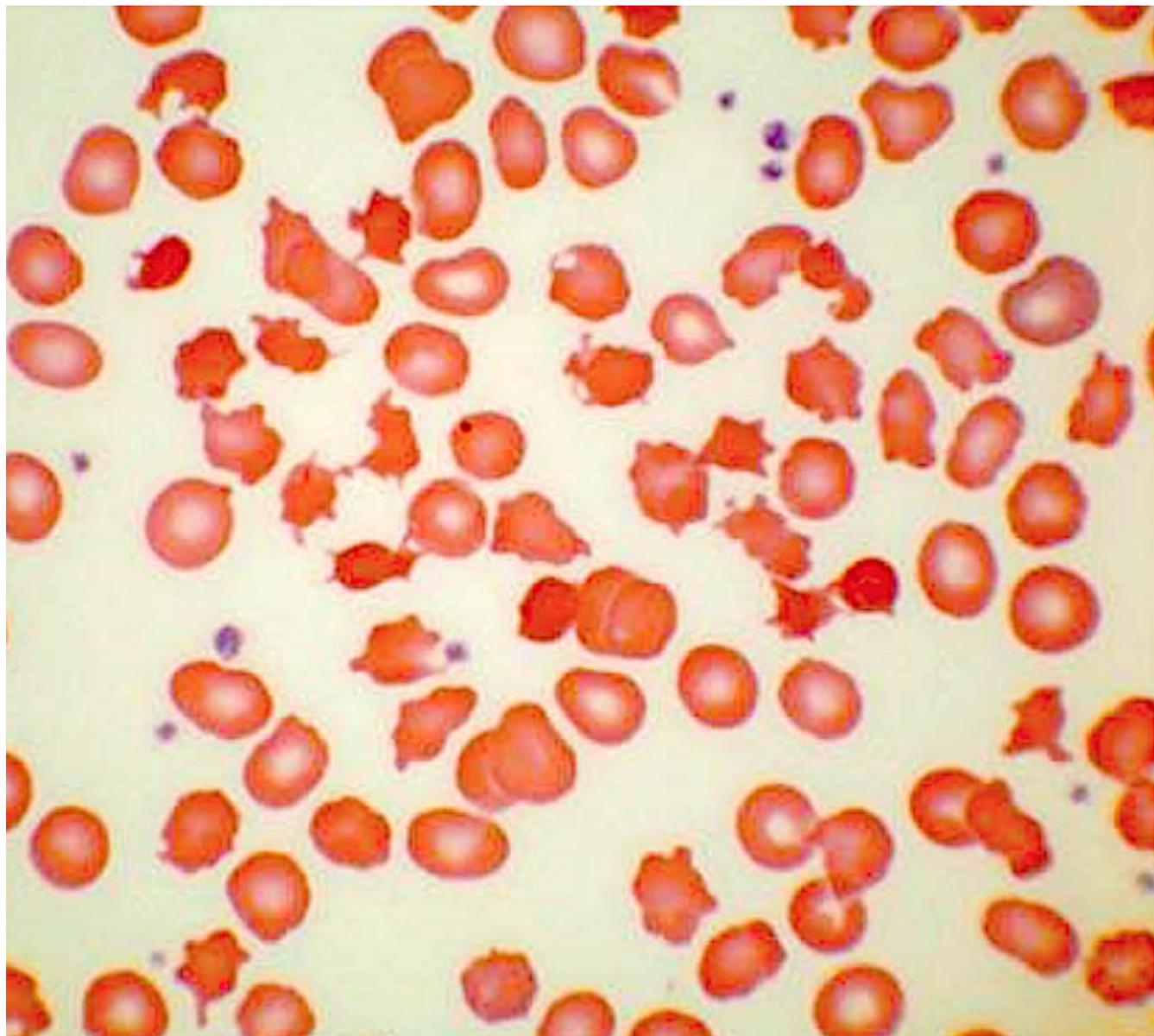


- Policromasia delle emazie (reticolociti)
- Anisocitosi
- Eritroblasti

Morfologia RBC in corso di reazione trasfusionale emolitica



Sindrome
da agglutinine fredde



Acantocitosi

Non solo un artefatto di Laboratorio, anche:

- Rare patologie ereditarie (ad es. Coreo-Acantocitosi)
- Epatopatie (cirrosi alcolica) ed uremia

CONCLUSIONI

- ❖ L'anemia non è una patologia ma è segno di una condizione patologica sottostante
- ❖ La terapia per l'anemia in genere non è curativa: va ricercata e risolta la causa sottostante
- ❖ Primo approccio per diagnosi e classificazione: Hb, MCV, MCH e MCHC, reticolociti, RDW
- ❖ Esami aggiuntivi: vitamina B12 e folati, indici d'emolisi, profilo del ferro, elettroforesi dell'Hb, striscio di sangue periferico, indici di flogosi
- ❖ Visite specialistiche ed indagini strumentali per individuare la causa sottostante

GRAZIE

