



20 Giugno 2008

*L'inquadrimento
diagnostico delle
anemie*

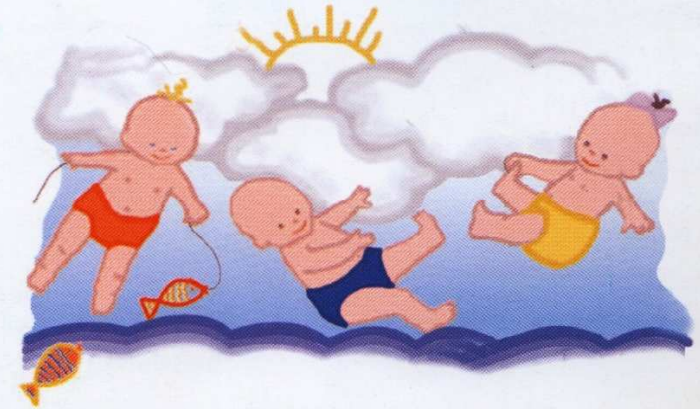
Bruno Nobili



fimp
Federazione Italiana
Medici Pediatri

**GIORNATE DI
PEDIATRIA PREVENTIVA
E SOCIALE**

SIMERI 2008



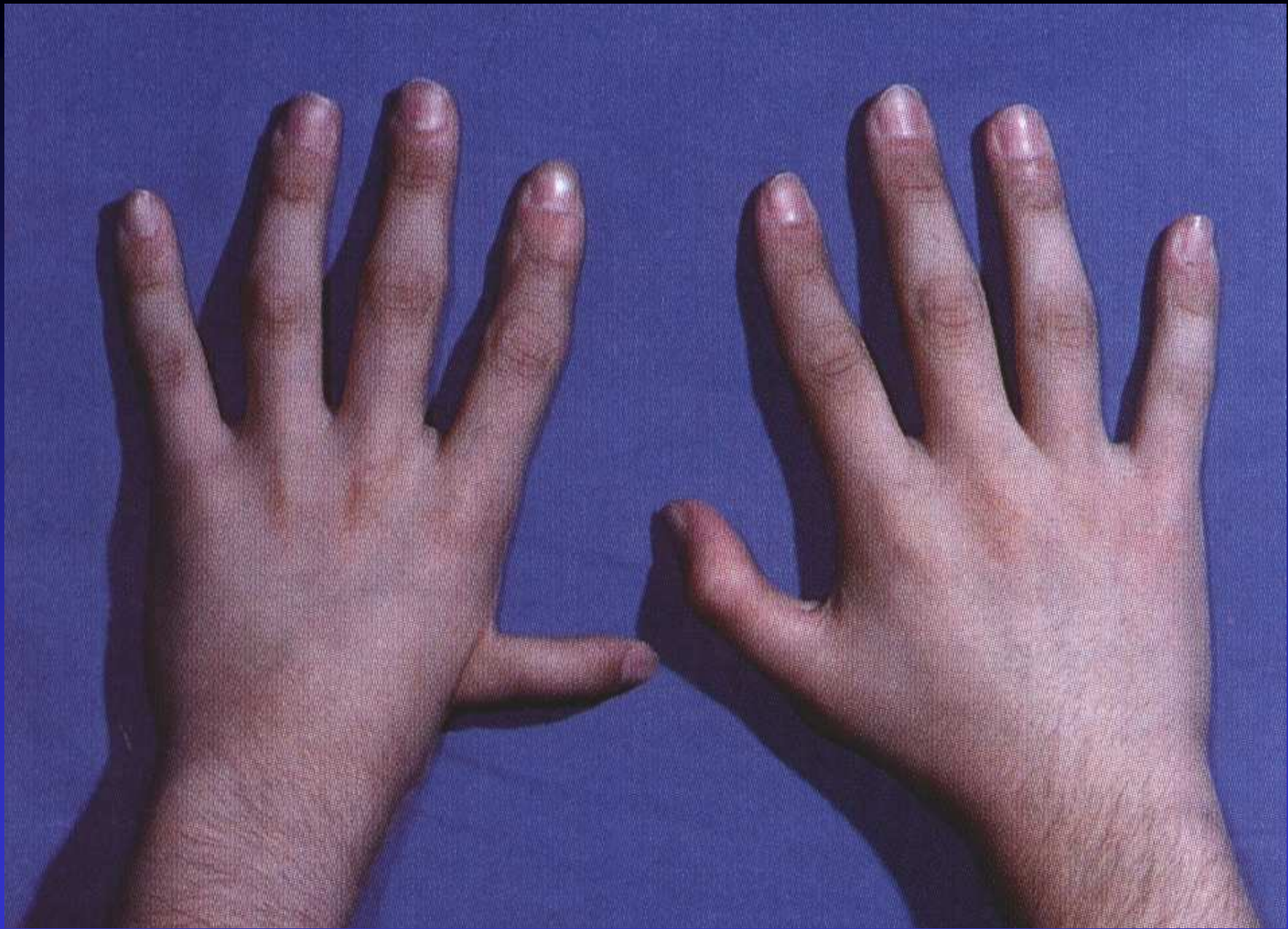
**18 - 20 Giugno 2008
Centro Congressi Simeri (CZ)**

First approach for a correct diagnosis of anemia

- Age at onset
 - Anemia of newborns and infants
 - Anemia of childhood
- Gender
- Race/ethnicity
- Dietary habits
- Carefully taken personal and family history
- Availability of previous investigations
- Physical examination
- First level hematological and biochemical investigations

Esame obiettivo

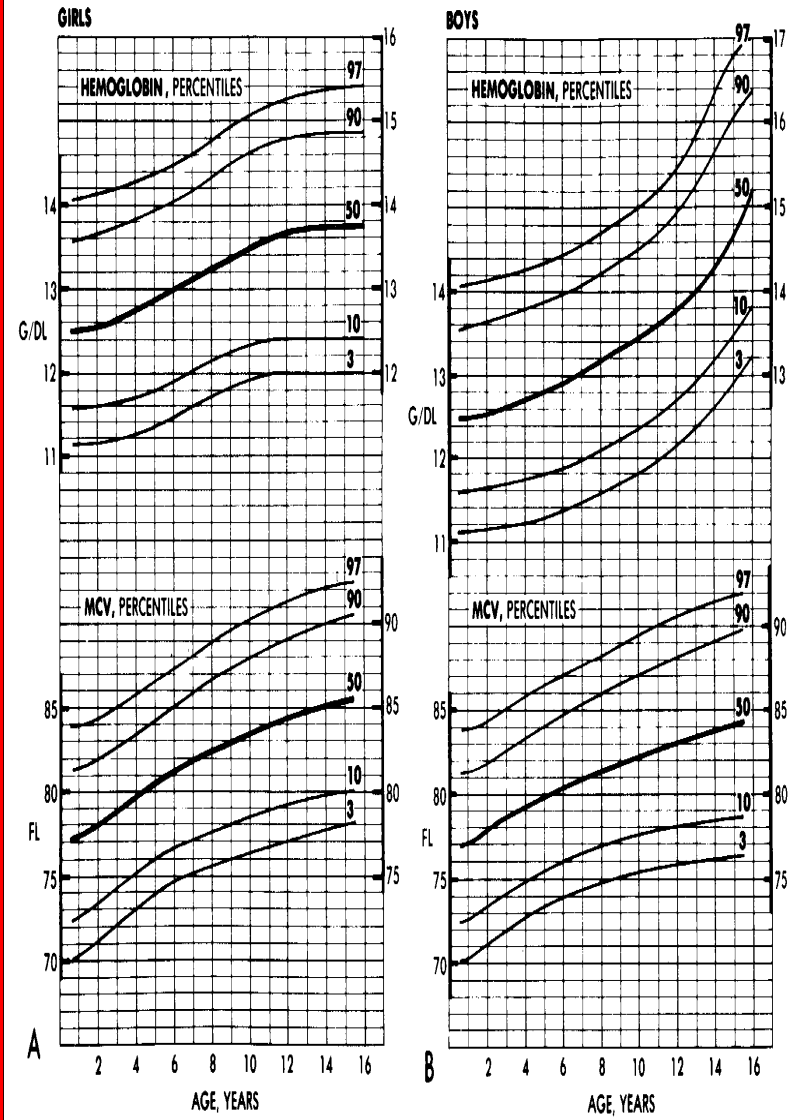
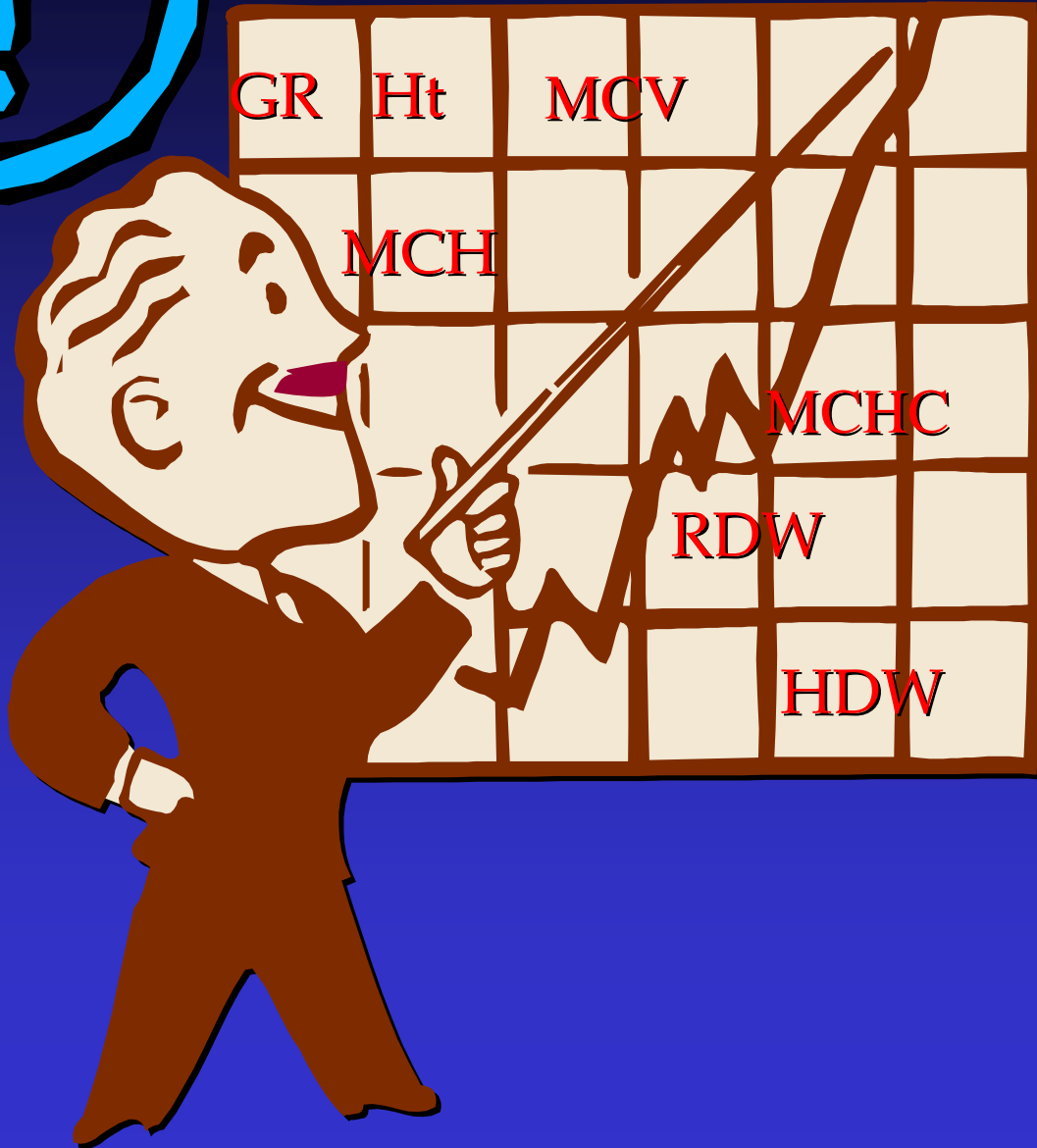
- Porpora e /o petecchie (leucemia, anemia aplastica, Evans syndrome)
- Anomalie unghie e capelli (carenza di ferro)
- Ittero (anemia emolitica congenita o acquisita)
- Splenomegalia e/o linfadenomegalia (leucemia, infezioni)
- Glossite (carenza di ferro o vit.B12)
- Ipoplasia eminenza tenare e/o del pollice (anemia di Fanconi)



Ipoplasia del pollice in un paziente affetto da anemia di Fanconi

Una corretta interpretazione dei dati forniti dall'esame emocromocitometrico deve tener conto delle variazioni proprie delle varie età, dal periodo neonatale all'adolescenza

Quali sono i valori normali ?



NORMAL HEMATOLOGIC VALUES DURING THE FIRST 2 WEEKS OF LIFE IN THE TERM INFANT*

Value†	Cord Blood	Day 1	Day 3	Day 7	Day 14
Hb (g/dL)	16.8	18.4	17.8	17.0	16.8
Hematocrit (%)	53.0	58.0	55.0	54.0	52.0
Red cells (mm ³)	5.25	5.8	5.6	5.2	5.1
MCV (fl)	107	108	99.0	98.0	96.0
MCH (pg)	34	35	33	32.5	31.5
MCHC (g/dL)	31.7	32.5	33	33	33
Reticulocytes (%)	3-7	3-7	1-3	0-1	0-1
Nuc. RBC/(mm ³)	500	200	0-5	0	0
Platelets (1000's/mm ³)	290	192	213	248	252

*During the first 2 weeks of life a venous hemoglobin below 13.0 g/dL or a capillary hemoglobin below 14.5 g/dL should be regarded as anemia.

†MCV = mean corpuscular volume; MCH = mean corpuscular hemoglobin; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; and Nuc. RBC = nucleated red blood cells.

From Oski, F. A., and Naiman, J. L.: *Hematologic Problems in the Newborn*, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1972, p. 13.

NORMAL VALUES OF HEMOGLOBIN (g/dL), HEMATOCRIT (%), ERYTHROCYTE COUNT (10^{12} /liter),
MEAN CORPUSCULAR HEMOGLOBIN (pg), MEAN CORPUSCULAR VOLUME (fl), AND
MEAN CORPUSCULAR HEMOGLOBIN CONCENTRATION (g/dL)*

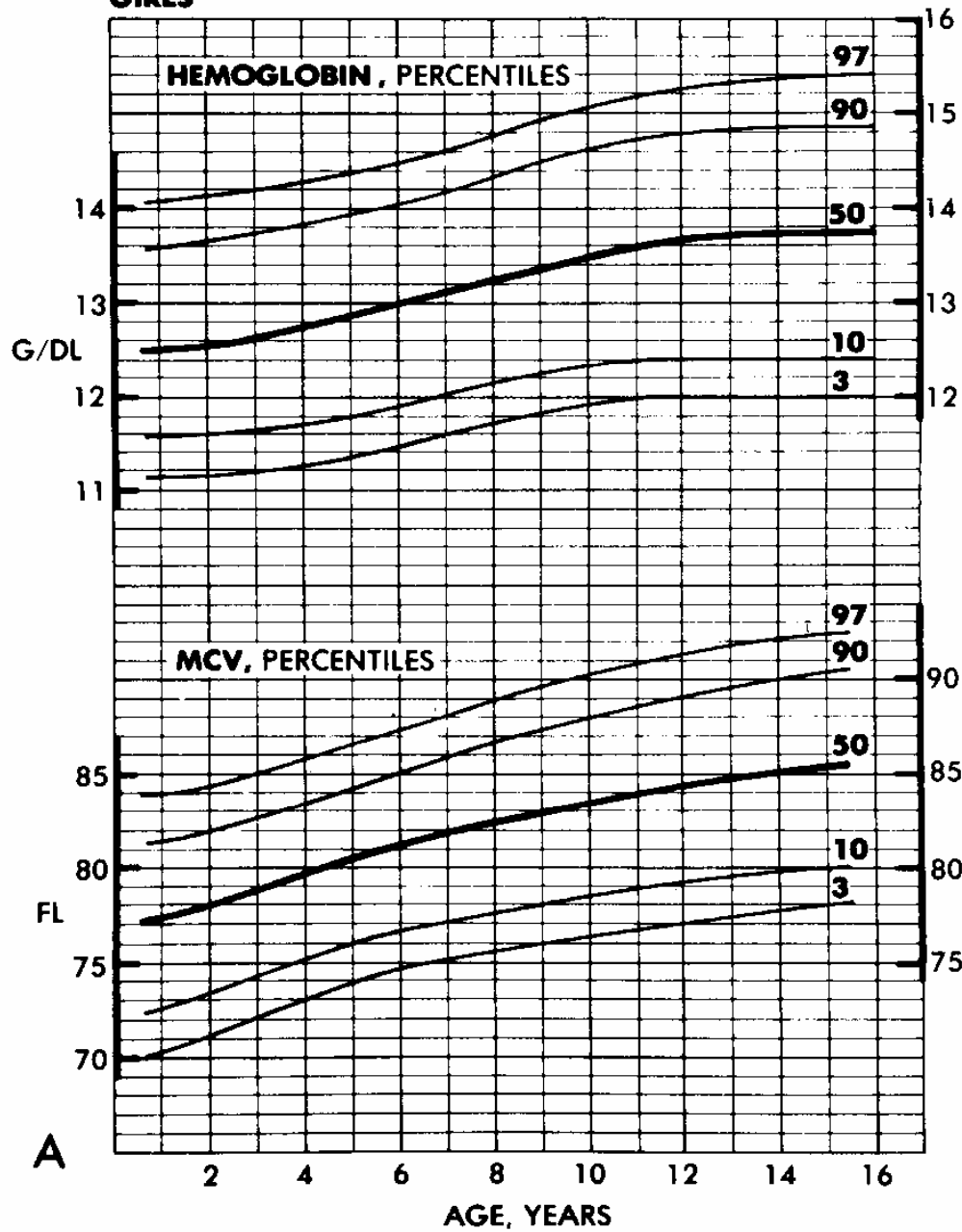
n	Age (mo)						
	0.5 (N = 232)	1 (N = 240)	2 (N = 241)	4 (N = 52)	6 (N = 52)	9 (N = 56)	12 (N = 56)
Hb (mean \pm SE)	16.6 \pm 0.11	13.9 \pm 0.10	11.2 \pm 0.06	12.2 \pm 0.14	12.6 \pm 0.10	12.7 \pm 0.09	12.7 \pm 0.09
- 2 SD	13.4	10.7	9.4	10.3	11.1	11.4	11.3
Hct (mean \pm SE)	53 \pm 0.4	44 \pm 0.3	35 \pm 0.2	38 \pm 0.4	36 \pm 0.3	36 \pm 0.3	37 \pm 0.3
- 2 SD	41	33	28	32	31	32	33
RBC count (mean \pm SE)	4.9 \pm 0.03	4.3 \pm 0.03	3.7 \pm 0.02	4.3 \pm 0.06	4.7 \pm 0.05	4.7 \pm 0.04	4.7 \pm 0.04
- 2 SD + 2 SD	3.9-5.9	3.3-5.3	3.1-4.3	3.5-5.1	3.9-5.5	4.0-5.3	4.1-5.3
MCH (mean \pm SE)	33.6 \pm 0.1	32.5 \pm 0.1	30.4 \pm 0.1	28.6 \pm 0.2	26.8 \pm 0.2	27.3 \pm 0.2	26.8 \pm 0.2
- 2 SD	30	29	27	25	24	25	24
MCV (mean \pm SE)	105.3 \pm 0.6	101.3 \pm 0.3	94.8 \pm 0.3	86.7 \pm 0.8	76.3 \pm 0.6	77.7 \pm 0.5	77.7 \pm 0.5
- 2 SD	88	91	84	76	68	70	71
MCHC (mean \pm SE)	314 \pm 1.1	318 \pm 1.2	318 \pm 1.1	327 \pm 2.7	350 \pm 1.7	349 \pm 1.6	343 \pm 1.5
- 2 SD	281	281	283	288	327	324	321

*These values were obtained from a selected group of 256 healthy term infants followed at the Helsinki University Central Hospital who were receiving continuous iron supplementation and who had normal values for transferrin saturation and serum ferritin.

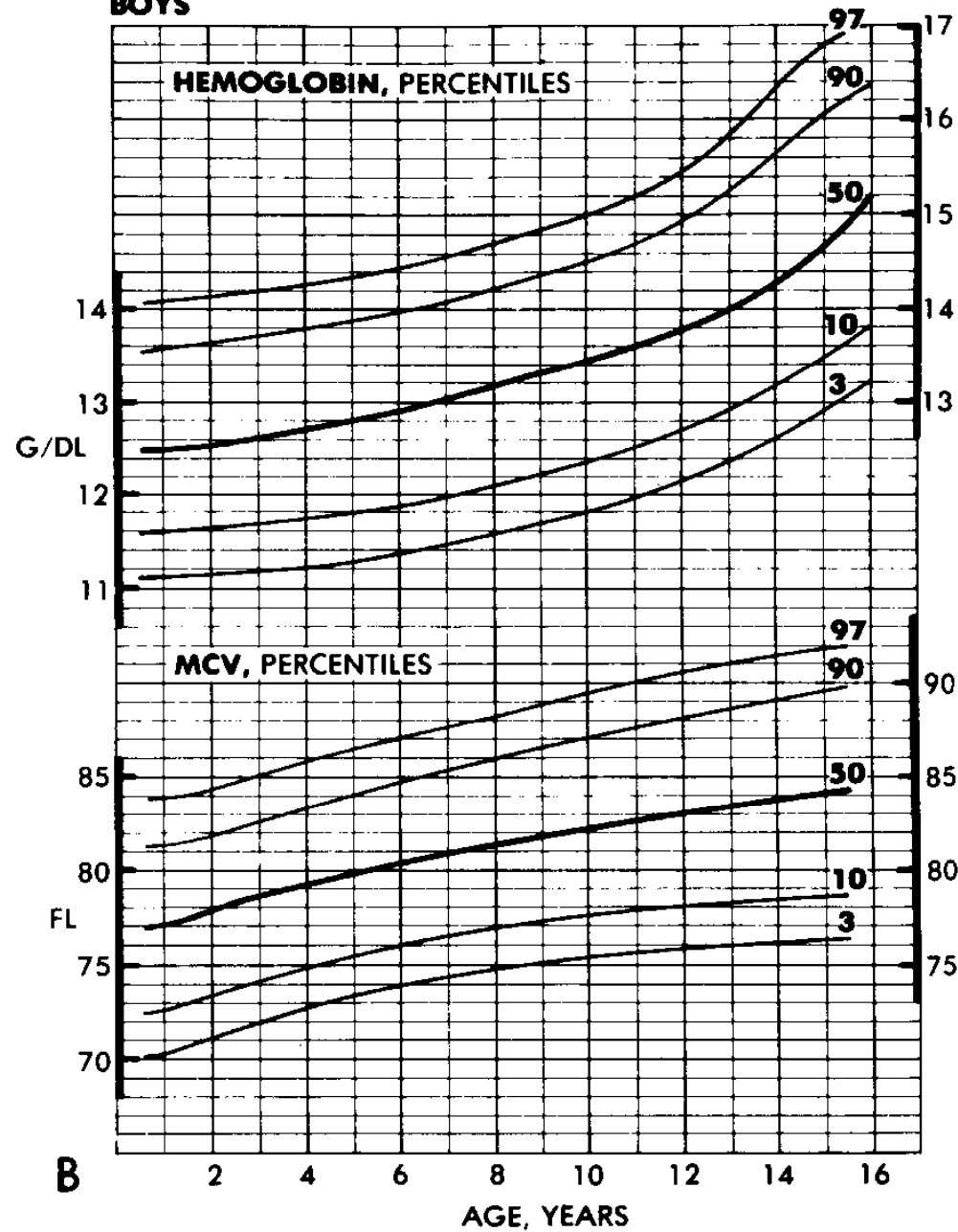
Values at the ages of 0.5, 1, and 2 months were obtained from the entire group, and those at the later ages from the iron-supplemented infant group after exclusion of iron deficiency.

From Saarinen, U. M., and Siimes, M. A.: Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J. Pediatr.* 92:414, 1978.

GIRLS



BOYS




Un valore di emoglobina < 2 DS
(3°centile) per l'età ed il sesso
configura lo stato di

Anemia

Valutazione “qualitativa” degli eritrociti

- Indici di Wintrobe
- Curve di distribuzione volumetrica eritrocitaria
- Citogramma volume/concentrazione di emoglobina

Valutazione “qualitativa” degli eritrociti

- Indici di Wintrobe 
- Curve di distribuzione volumetrica eritrocitaria
- Citogramma volume/concentrazione di emoglobina

- MCV (Volume Corpuscolare Medio)

rappresenta il volume medio dei globuli rossi;
indice di micro e macrocitosi, è ben radicato nella
“cultura diagnostica”.

$$\text{MCV} = \text{Ht} \times 1000 / \text{G.R.} (\times 10^{12}/\text{l})$$

espresso in femtolitri (fl = 10^{-15})

- **MCH** (Emoglobina corpuscolare media)

rappresenta il contenuto emoglobinico medio dei globuli rossi; meno utilizzato dell'MCV

$$\text{MCH} = \text{Ht} \times 1000 / \text{G.R.} \left(\times 10^{12}/\text{l} \right)$$

espresso in femtolitri (fl = 10^{-15})


- **MCHC** (Concentrazione emoglobina corpuscolare media)

misura la concentrazione emoglobinica media dei globuli rossi; utilizzato quasi esclusivamente nella diagnostica delle anemie emolitiche

$$\text{MCHC} = \text{Hb (g/dl)} / \text{Ht}$$

espresso g/dl

Valutazione “qualitativa” degli eritrociti

- Indici di Wintrobe
- Curve di distribuzione volumetrica eritrocitaria 
- Citogramma volume/concentrazione di emoglobina

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

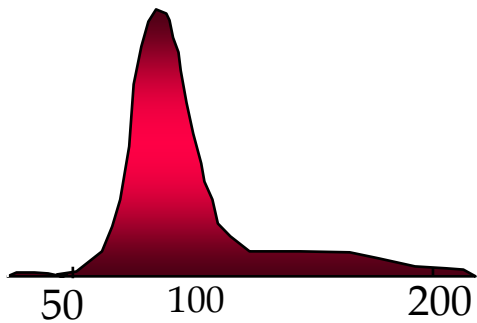
misura l'ampiezza della curva di distribuzione volumetrica dei globuli rossi

-RDW-DS (fl) = Indice di anisocitosi assoluta; rappresenta la deviazione standard della distribuzione dei volumi di una popolazione di globuli rossi

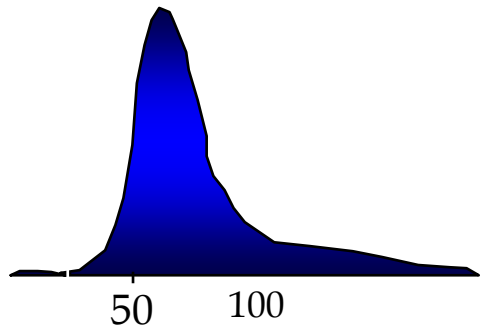
-RDW-CV (%) = Indice di anisocitosi relativa; rappresenta il coefficiente di variazione (CV) della popolazione di globuli rossi rispetto al valore medio

RDW (Red Distribution Width)

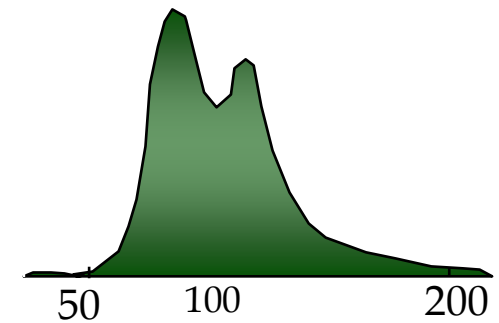
È un valore statistico corrispondente alla DS o al CV della distribuzione dei Globuli Rossi. Equivale all'Indice di **Anisocitosi**



RDW Normale
< 15,5%



RDW Elevato
18 %



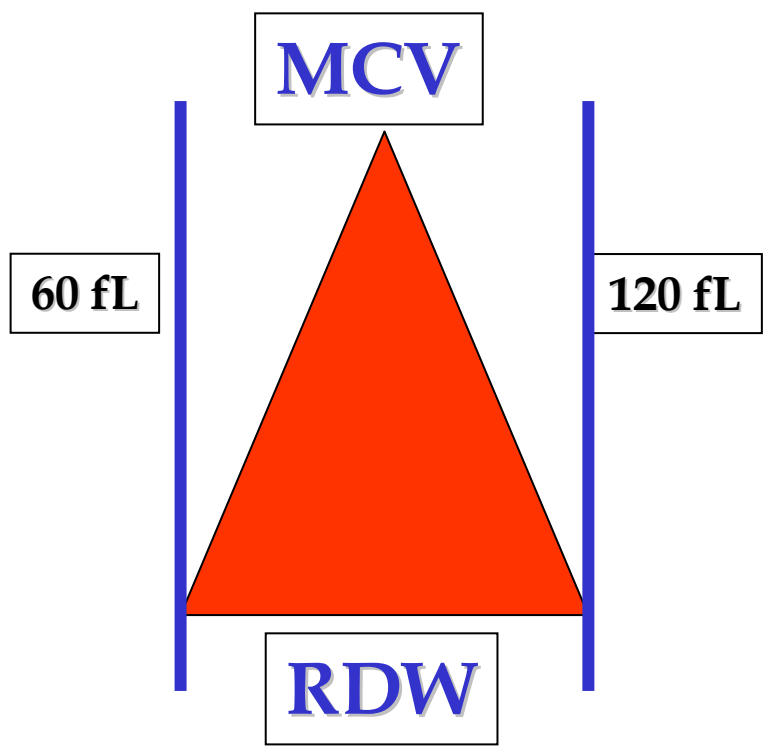
RDW Molto Elevato
35 %

- **HDW** (Hemoglobin Distribution Width)

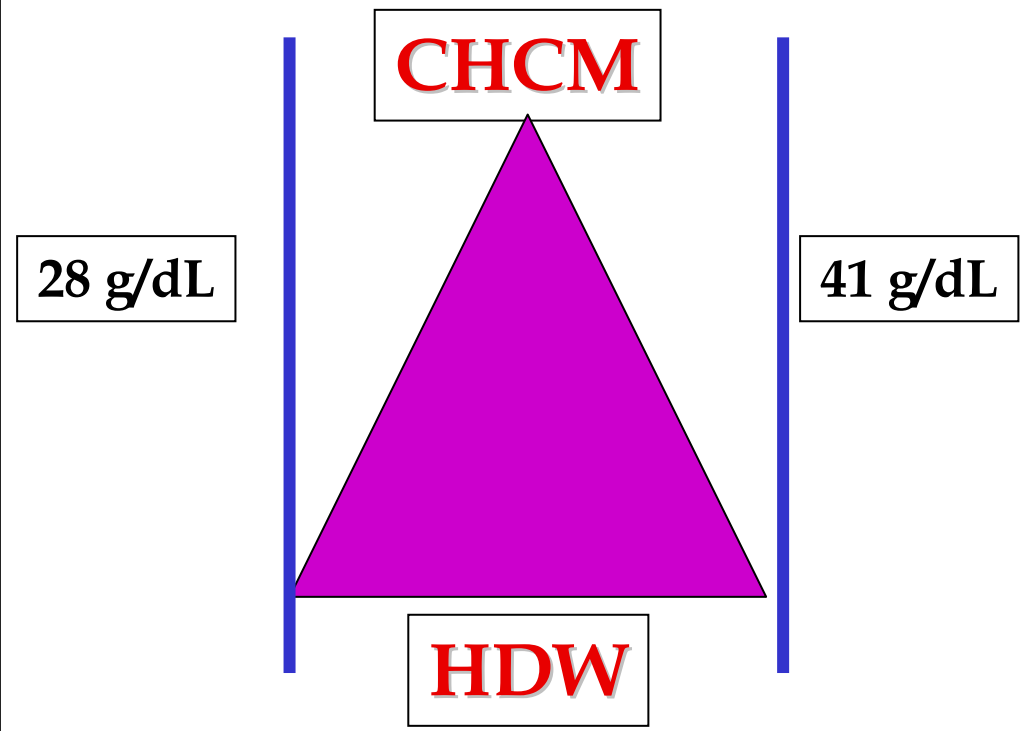
rappresenta l'ampiezza di distribuzione statistica della concentrazione emoglobinica corpuscolare media

Indice di Anisocromia

$$\text{HDW (\%)} = \text{DS} / \text{MCHC} \times 100$$



**Anisocitosi
Fisiologica**



**Anisocromia
Fisiologica**

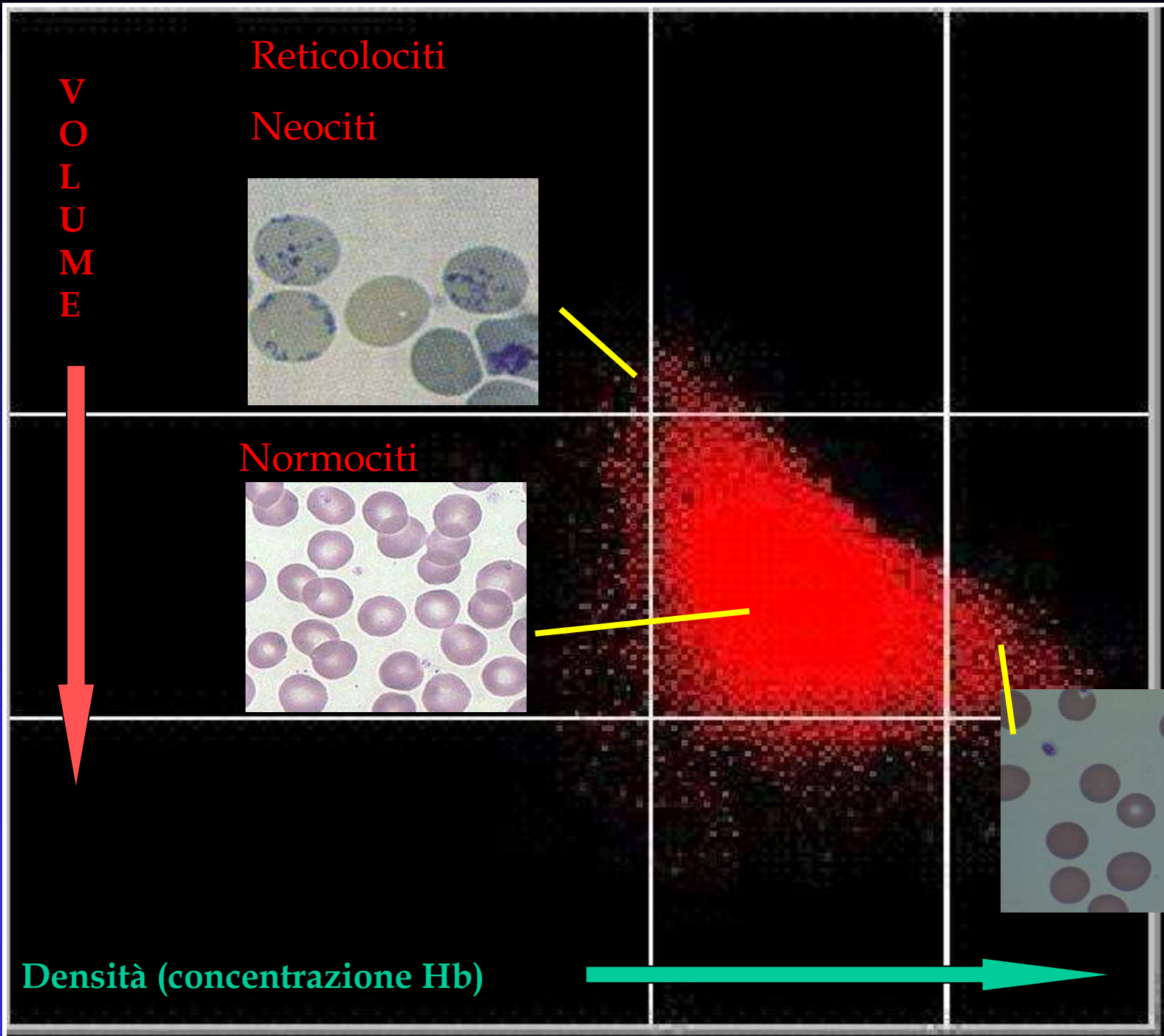
Valutazione “qualitativa” degli eritrociti

- Indici di Wintrobe
- Curve di distribuzione volumetrica eritrocitaria
- Citogramma volume/concentrazione di emoglobina

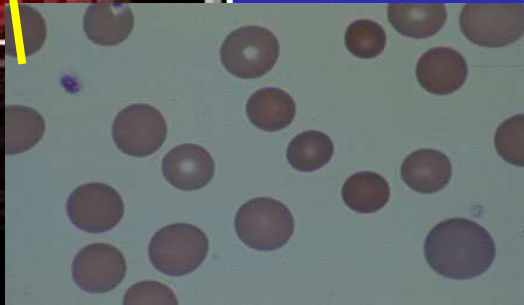


Citogramma eritrocitario di volume e concentrazione di emoglobina

- Fornisce una visione di insieme della popolazione eritrocitaria
- Evidenzia doppie e triple popolazioni, agglutinati eritrocitari, anomalie di distribuzione
- Permette di quantificare sottopopolazioni eritrocitarie



Gerociti
Sferociti



- **L'osservazione del vetrino permette di confermare o contraddire i " numeri " forniti dai contaglobuli:**

- conta leucocitaria falsamente alta per la presenza di eritroblasti in circolo**

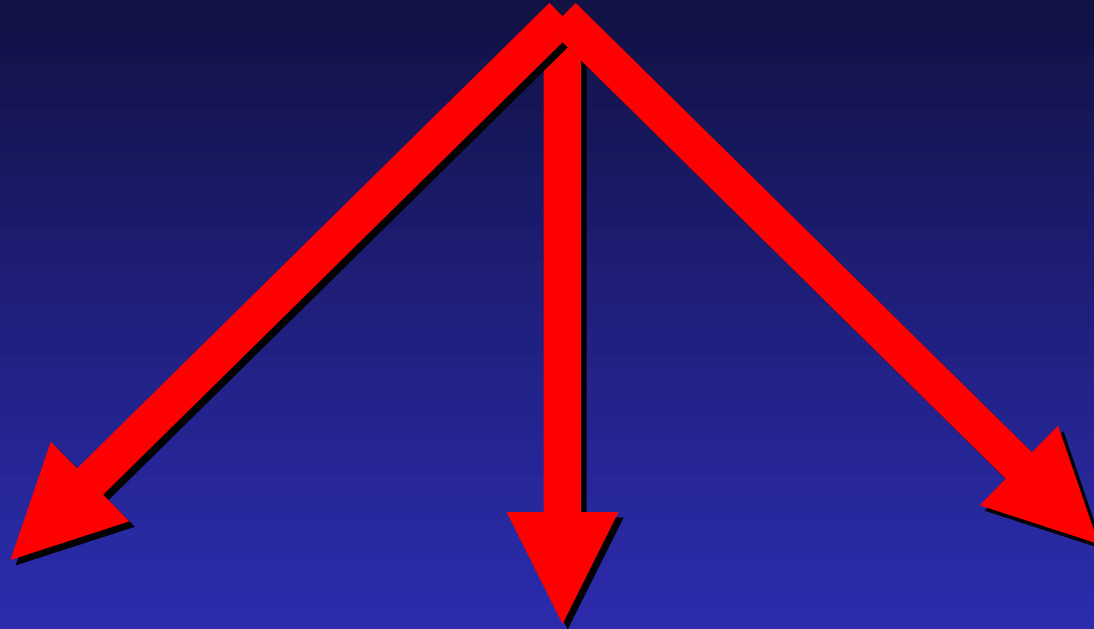
- falsa piastrinopenia da aggregazione**

- falsa piastrinosi da frammenti eritrocitari o per marcata microcitemia**

Classification of anemia

- **Physiopatologic Classification:**
 - Hyporegenerative Anemias;
 - Hemolytic Anemias;
 - Blood loss induced Anemias (Hemorrhagic Anemias).
- **Classification according to Hb concentration in RBC:**
 - Normochromic Anemias;
 - Hypochromic Anemias;
 - Hyperchromic Anemias.
- **Classification according to RBC volume:**
 - Normocytic Anemias;
 - Microcytic Anemias;
 - Macrocytic Anemias.

ANEMIA



microcitica

normocitica

macrocitica

ANEMIE MICROCITICHE

- **DISORDINI DEL
METABOLISMO DEL FERRO**

Anemia sideropenica

Ridotto apporto
Alterato assorbimento
Perdite

Anemia da disordine cronico

Malattie infiammatorie
croniche
Malignomi

- **DISORDINI SINTESI
DELL' EME**

Anemie sideroblastiche

Ereditarie, secondarie
(farmaci, alcool, piombo)
idopatiche

- **DISORDINI SINTESI DELLE
GLOBINE**

Talassemie

CAUSE DI ANEMIA FERROCARENZIALE

RIDUZIONE DEI DEPOSITI

Basso peso alla nascita

Prematurità

Grave sideropenia materna

Emorragie fetali

ALTERATO ASSORBIMENTO O TRASPORTO

Diarrea cronica

Malattia celiaca

IPLV

Morbo di Crohn

Enteropatia essudativa

Resezioni chirurgiche

Atransferrinemia congenita

AUMENTATO FABBISOGNO

Prematurità

Basso peso alla nascita

Adolescenza

PERDITE EMATICHE

IPLV

Ernia iatale

Altre allergie alimentari

Polipi

Diverticolo di Meckel

Parassitosi

Rettocolite ulcerosa

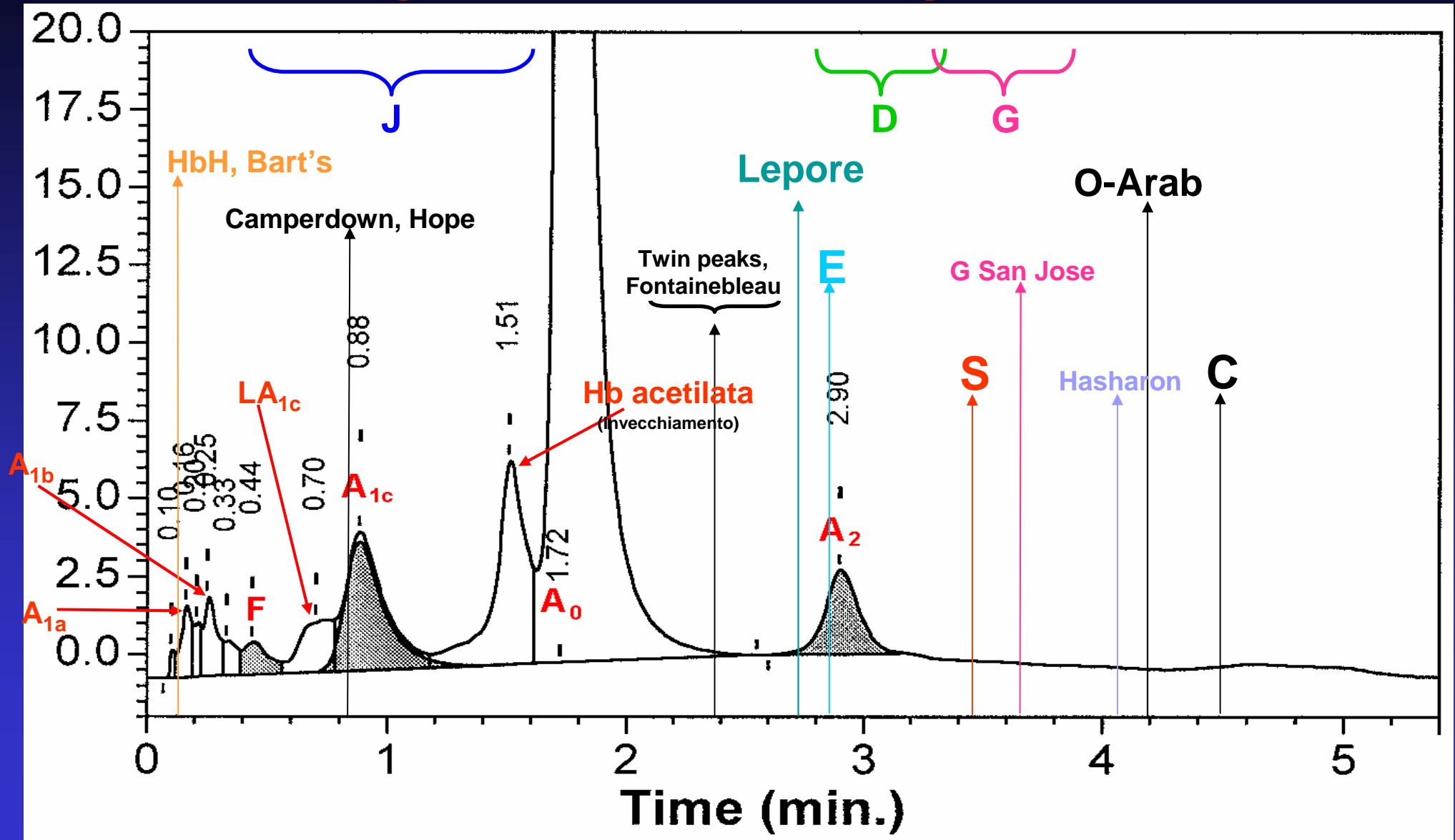
ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

- Emoglobina, MCV, MCH, RDW
- Protoporfirina eritrocitaria
- Sideremia, transferrinemia, ferritinemia
- TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Recettore solubile della transferrina

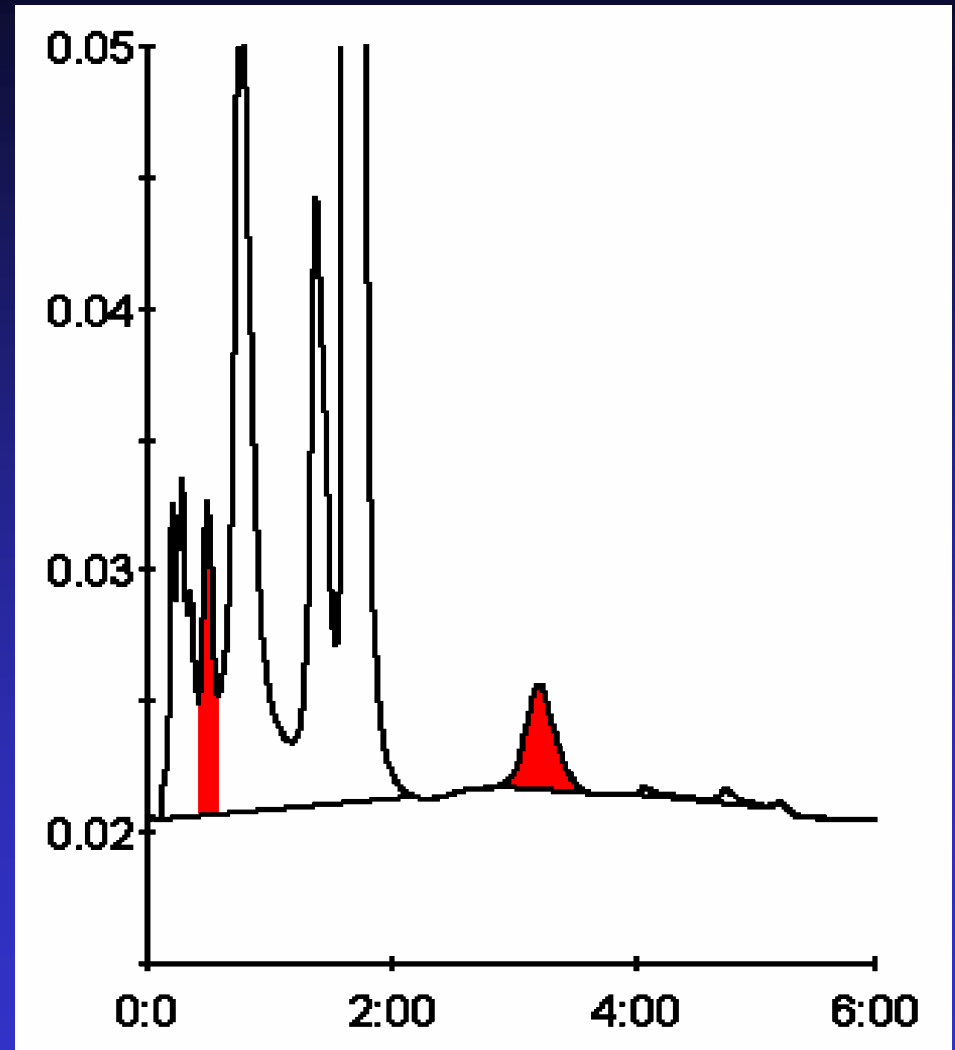
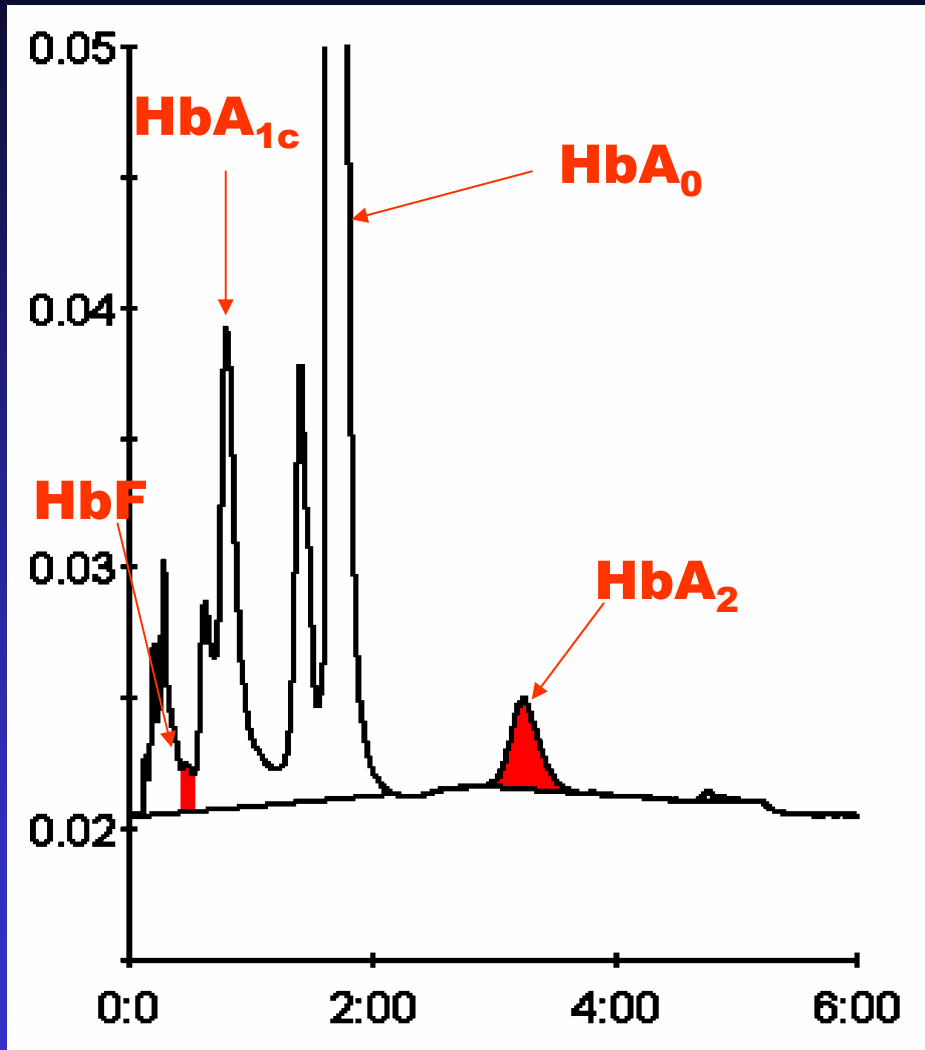
DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ANEMIE MICROCITICHE

Stato marziale	Anemia sideropenica	Anemia da disordine cr.	Avvelenamento da Pb	Sindromi talassemiche
- Sideremia	↓	↓	↑	N ↑
- Transferrina	↑	N ↓	↓	N ↓
- Transferrina sat. (%)	↓	N ↓	↑	N ↓
- Ferritina	↓	↑	N ↑	N ↑
- Zn-Protoporfirina	↑	N ↑	↑↑↑↑	N
- Recettore solubile della transferrina	↑	N	N	N ↑

Assetto emoglobinico: cromatogramma tipo



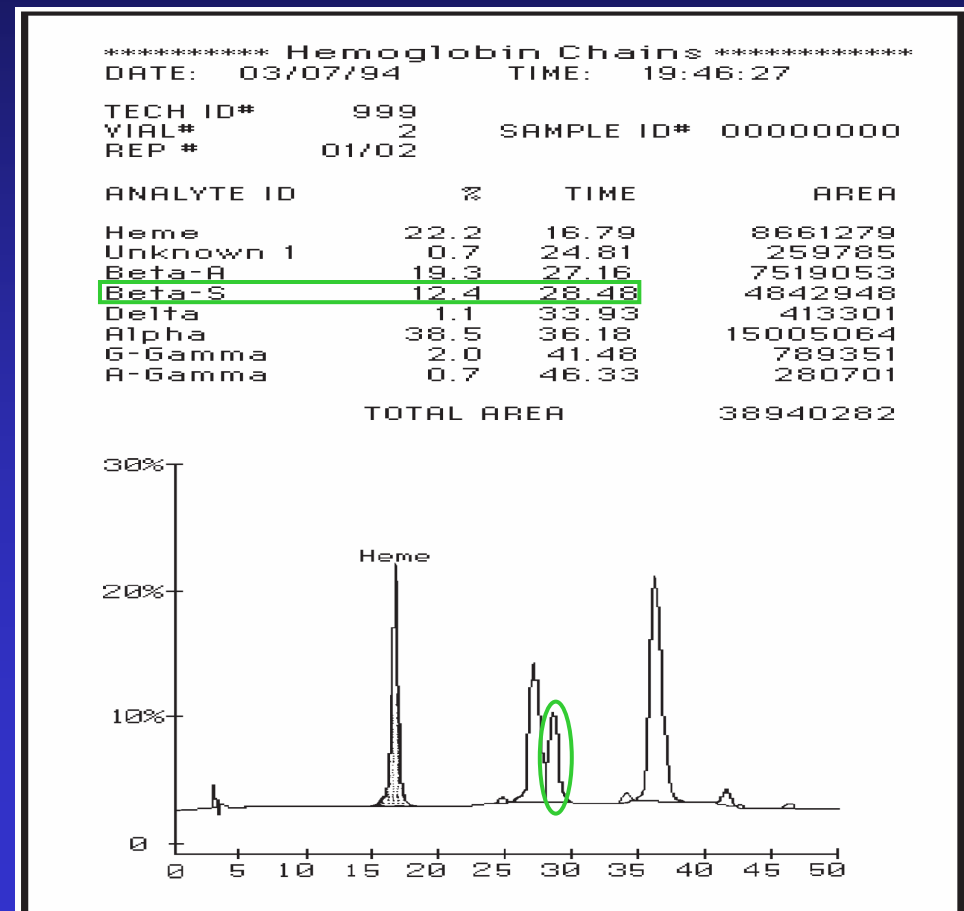
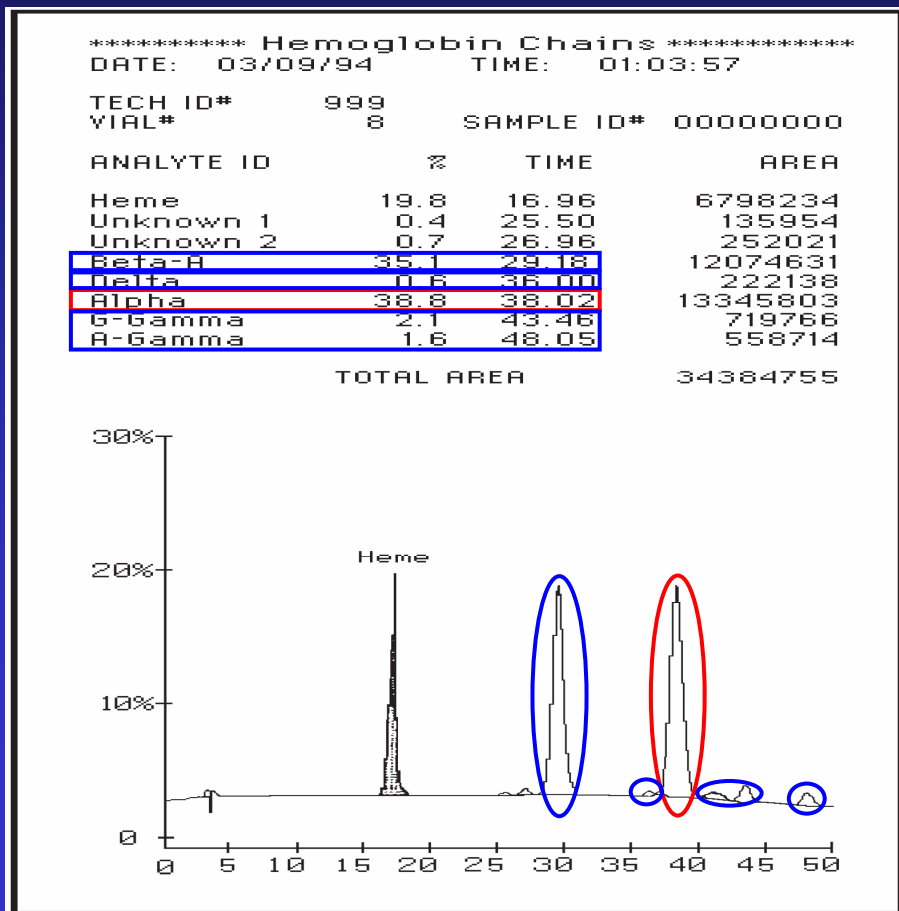
Cromatogrammi



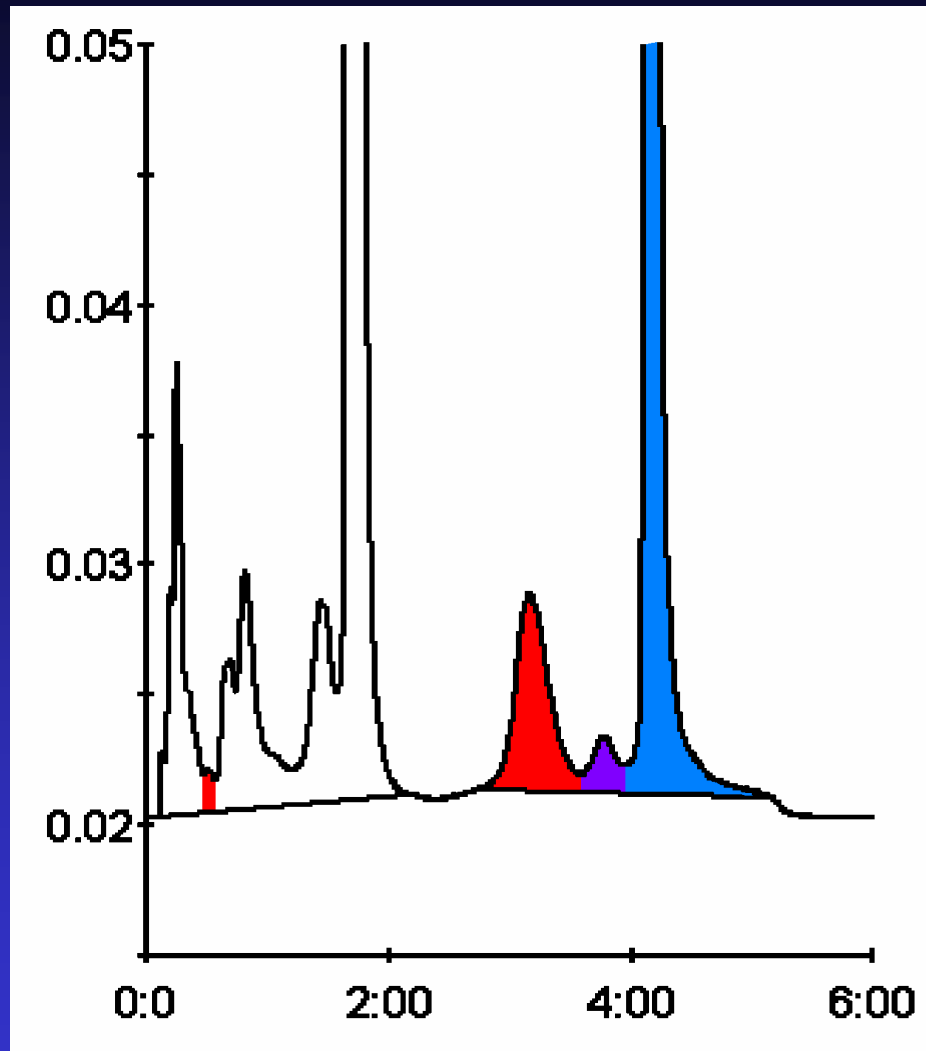
Campioni normali

HPLC delle catene globiniche

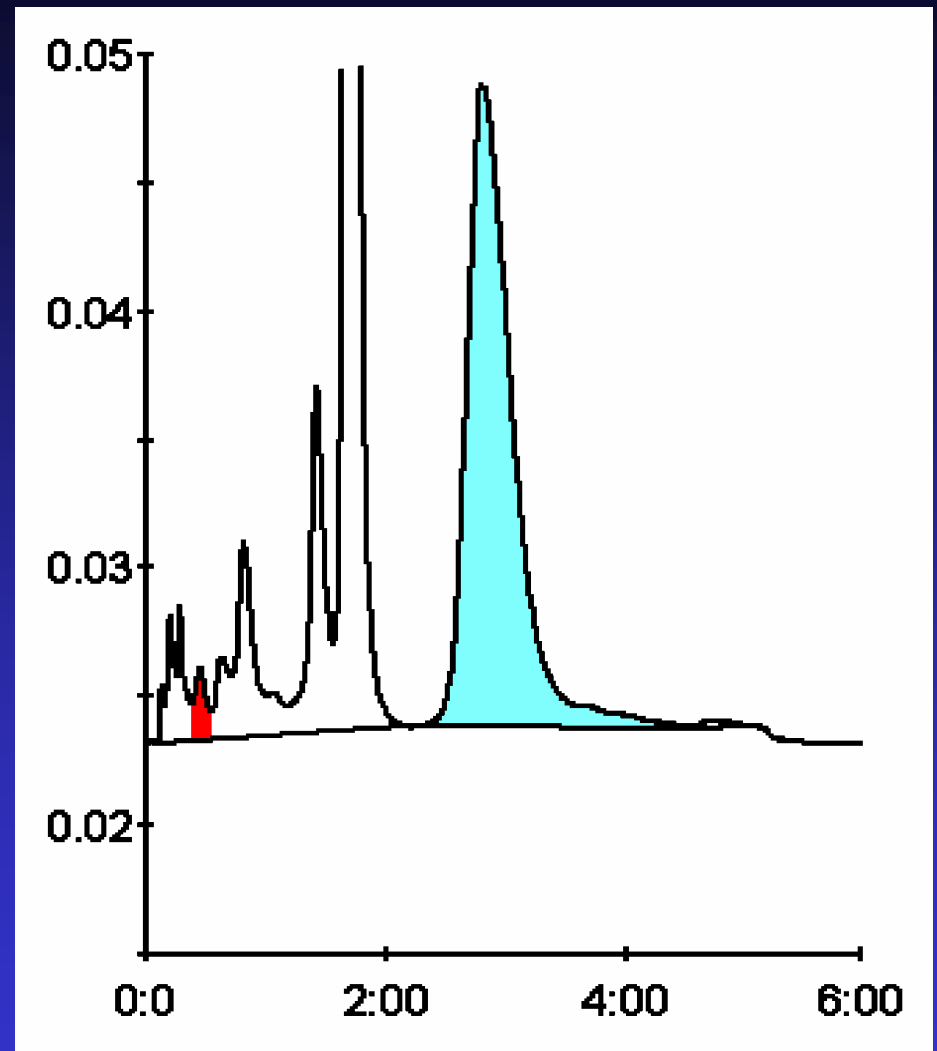
- Cromatografia con denaturazione e separazione delle catene emoglobiniche: è possibile determinare il rapporto α /non- α
- Fornisce informazioni ulteriori rispetto all'HPLC classica



Cromatogrammi

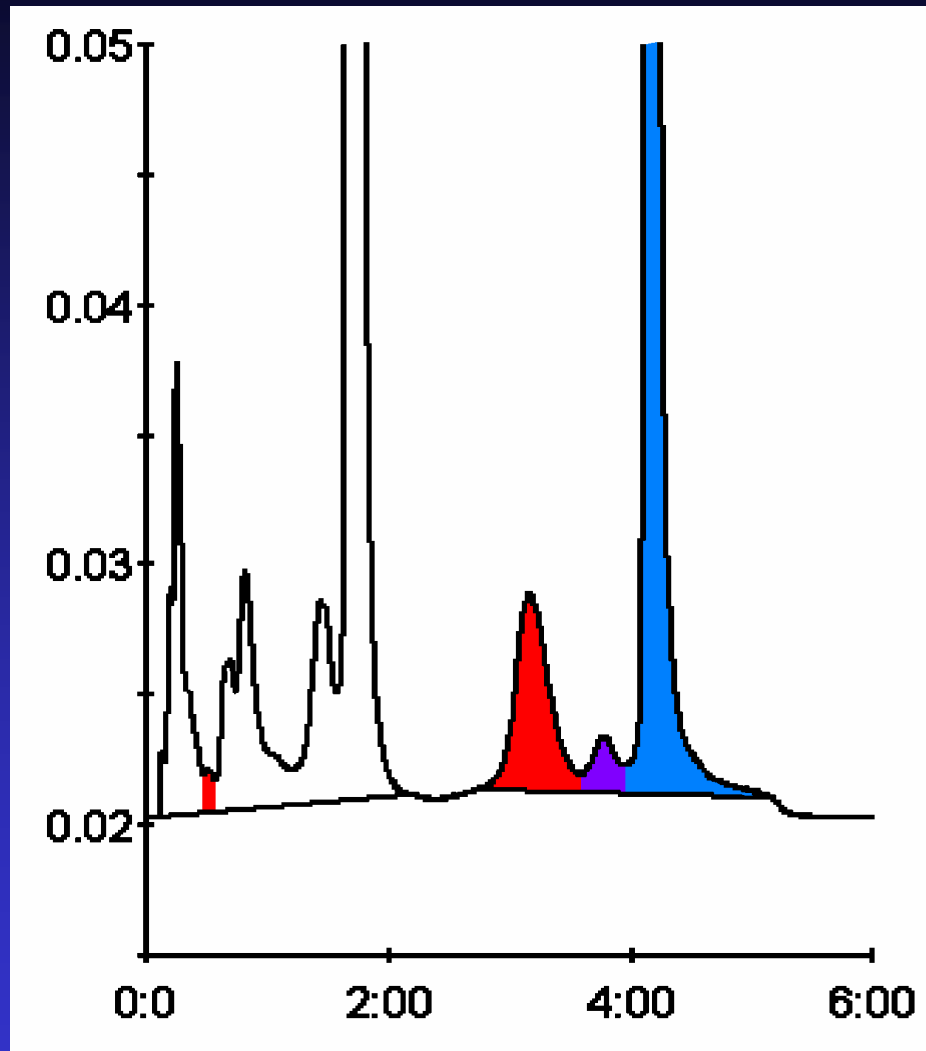


HbS

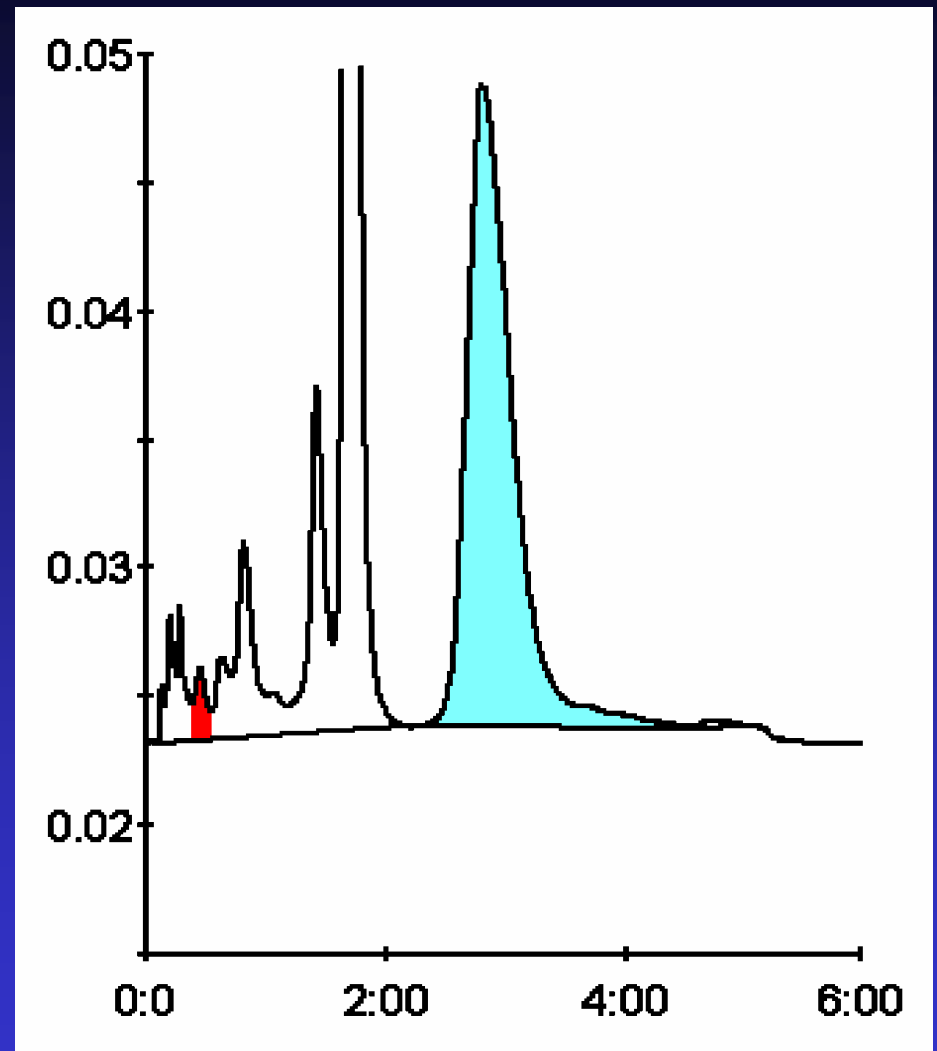


HbE

Cromatogrammi

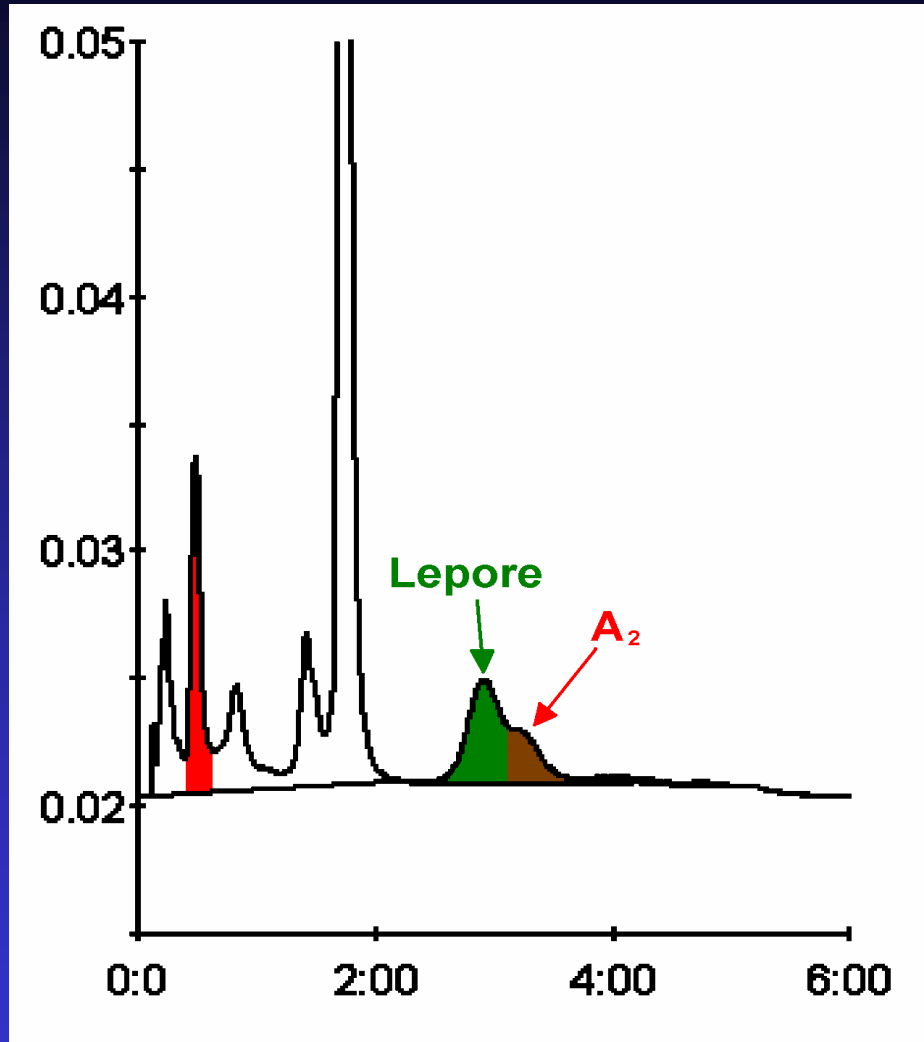


HbS

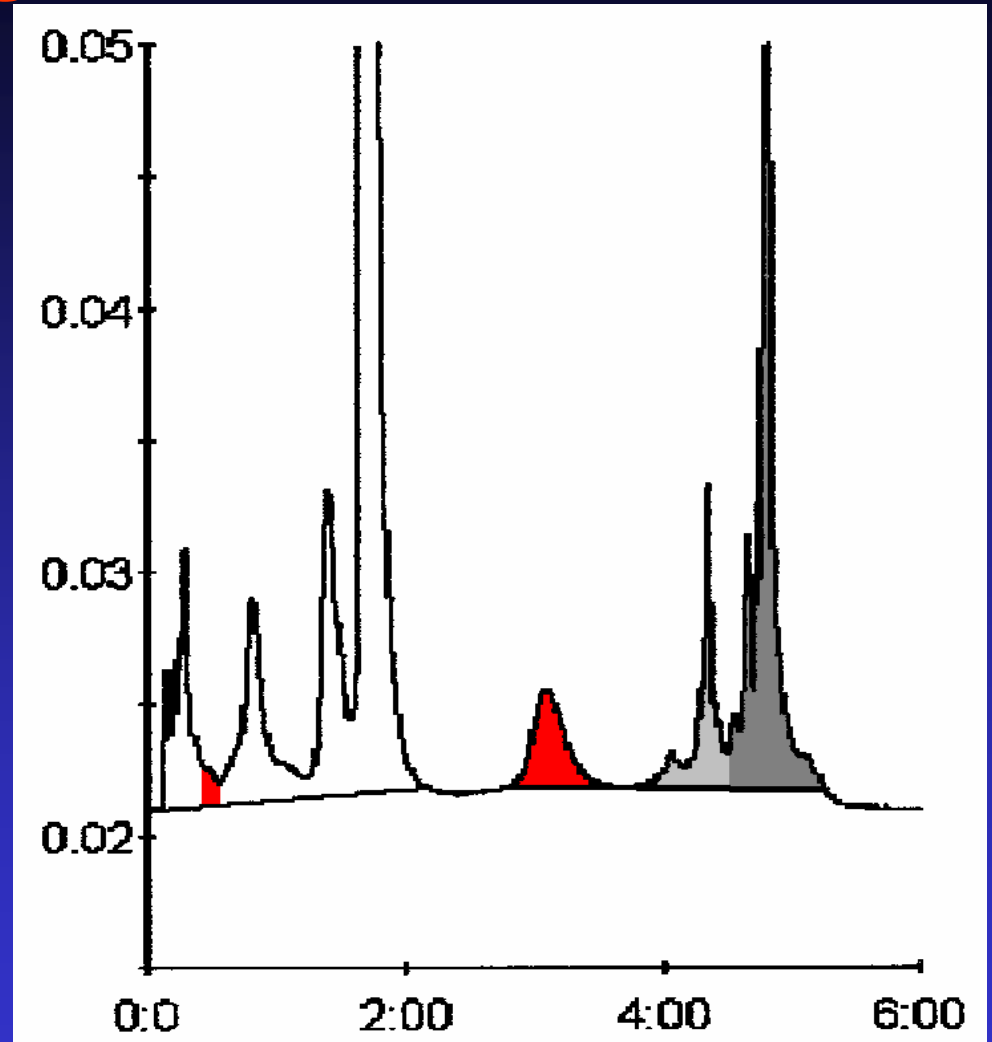


HbE

Cromatogrammi

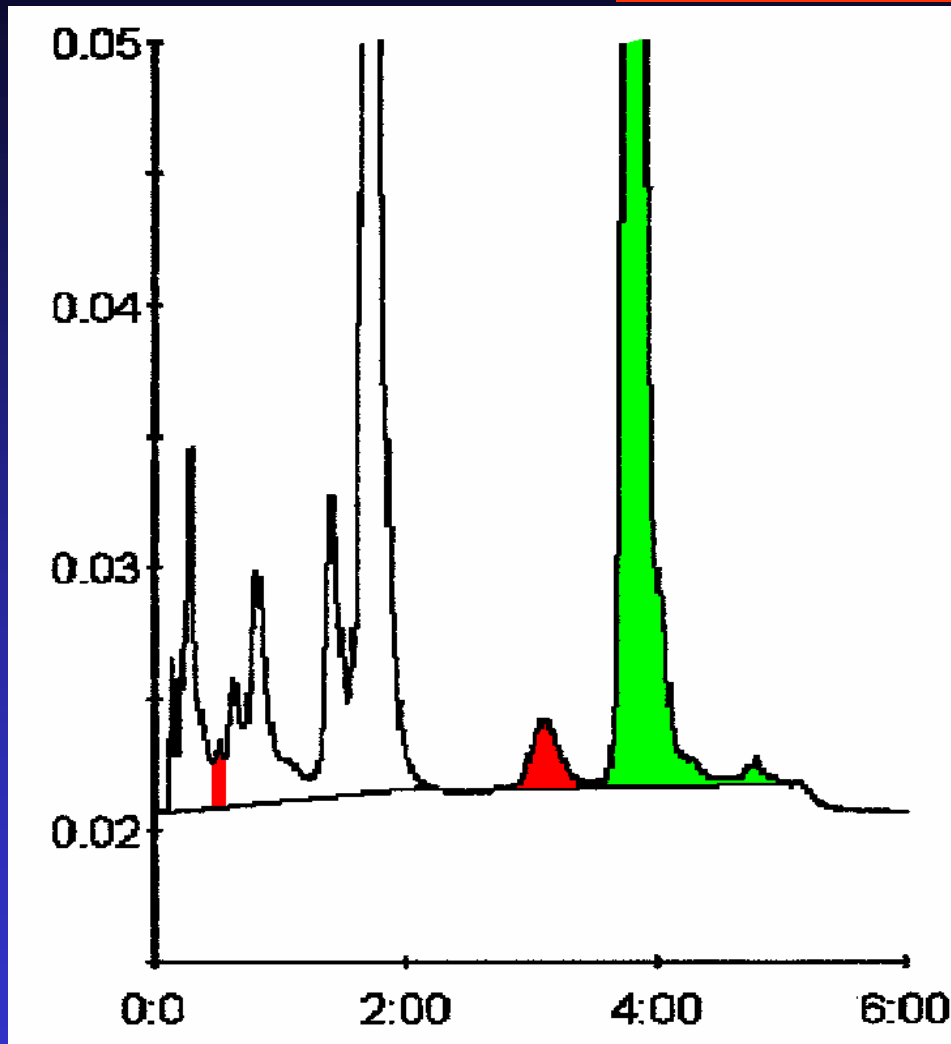


Hb Lepore

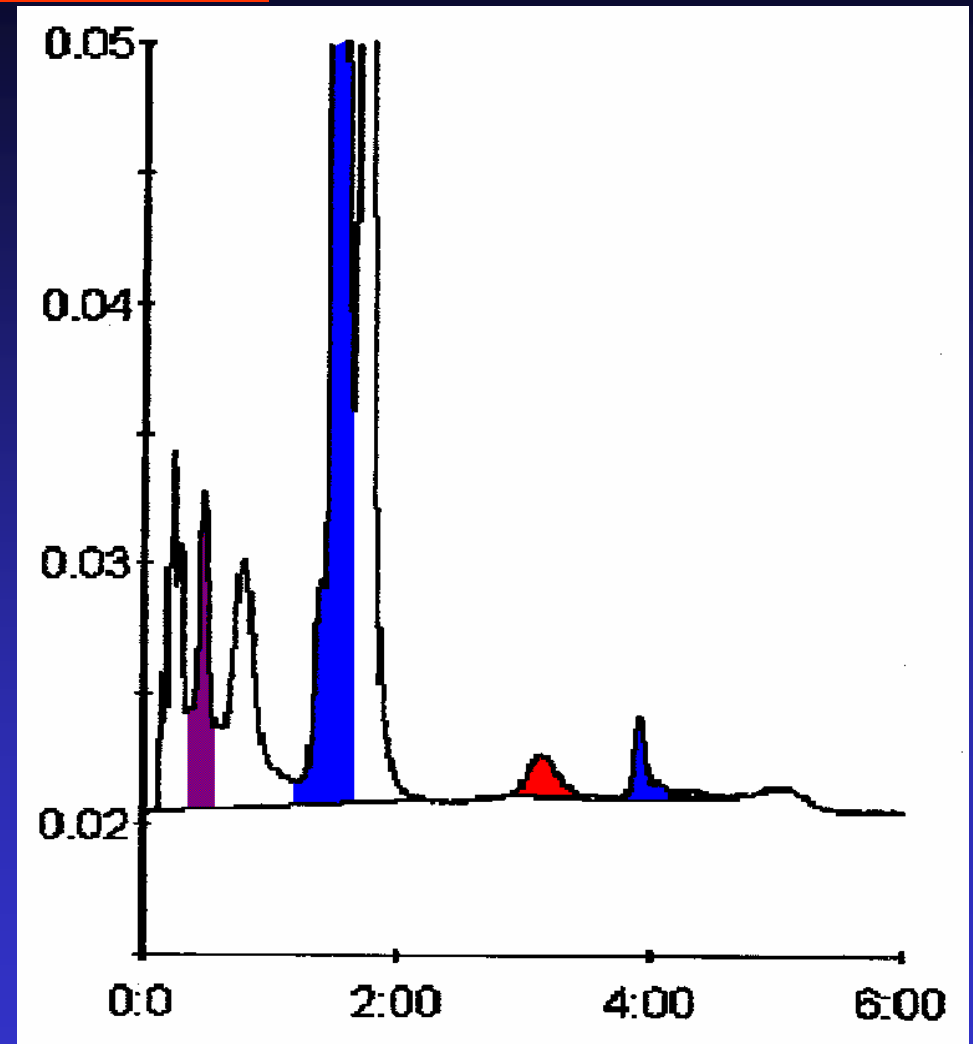


HbC

Cromatogrammi



HbD



HbJ

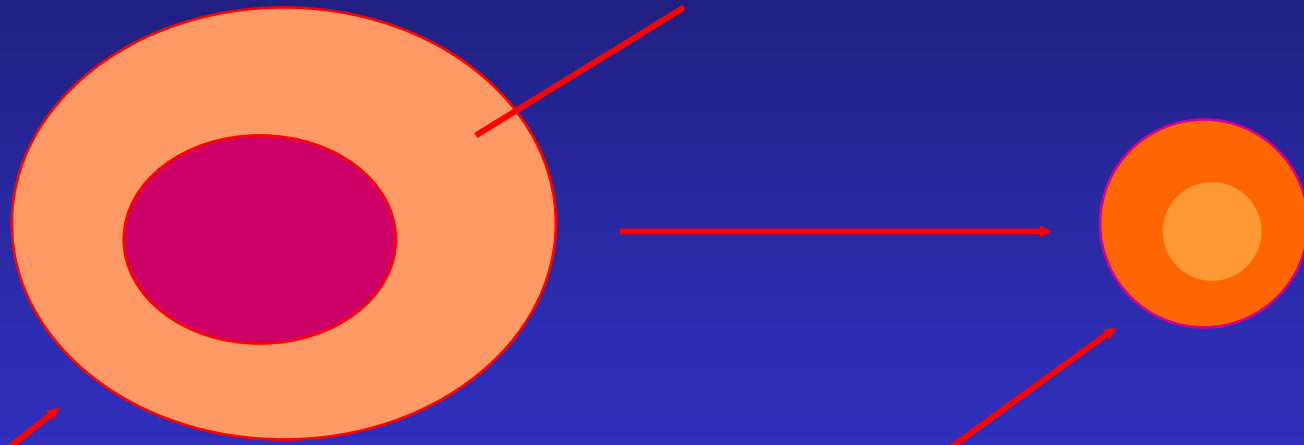
Anemia delle malattie croniche

ERITROPOIETINA

Ridotta produzione e ridotta risposta mediate da IL-1 e altre citochine

Progenitori e precursori eritroidi

TNF, IL-1,
IFN
Effetto inibitorio diretto



Ridotto apporto di ferro per il blocco reticoloendoteliale

Ridotta sopravvivenza ed aumentata distruzione eritrocitaria per iperplasia ed attivazione macrofagica

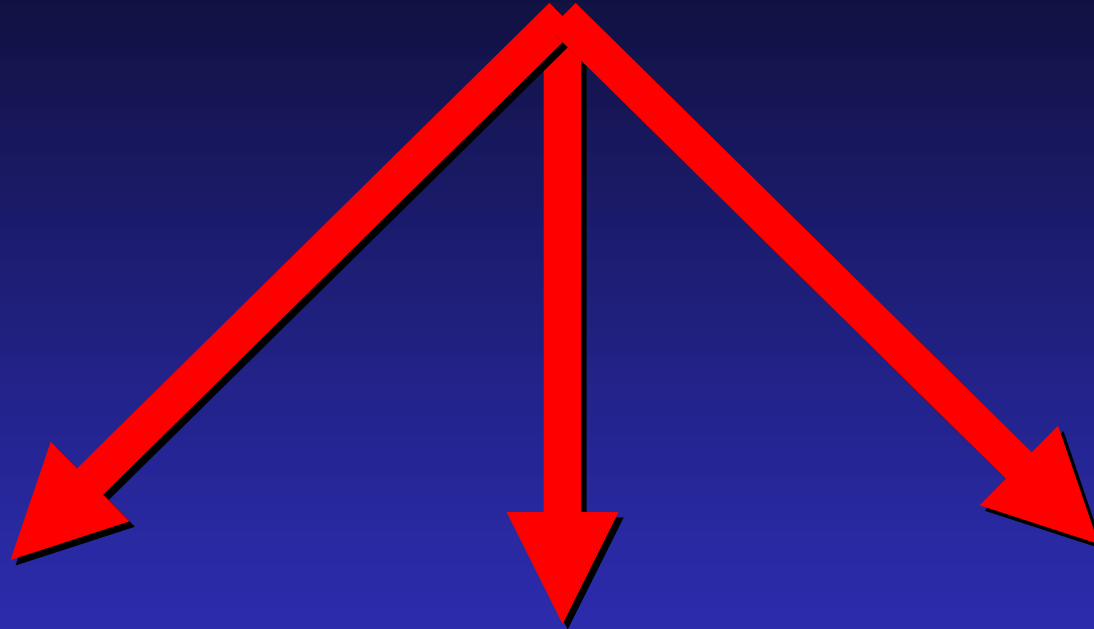
Ferro

Helicobacter pylori e ferro

- L'*Helicobacter pylori*, agente eziologico di gastrite cronica ed ulcera peptica, viene acquisito precocemente nel corso della vita.
- Una volta contratta, l'infezione si protrae per parecchie decadi, con una probabilità di eradicazione spontanea estremamente bassa.
- L'infezione da *Helicobacter pylori* è stata associata ad anemia sideropenica nel bambino.
- L'anemia associata ad infezione da *Helicobacter pylori* può essere refrattaria al trattamento con ferro per os, mentre l'eradicazione del germe, seguita da terapia marziale, permette la correzione della carenza di ferro e dell'anemia.
- Meccanismi attraverso cui l'*Helicobacter pylori* contribuisce alla carenza marziale:
 - Perdite ematiche gastrointestinali occulte? Sembrano essere raramente in causa.
 - L'*H. pylori* utilizza il ferro per il proprio accrescimento: la sua crescita è significativamente ridotta in condizioni di deplezione di ferro.
 - L'infezione cronica da *H. pylori* diminuisce la secrezione acida gastrica e la concentrazione di acido ascorbico, riducendo in tal modo l'assorbimento del ferro.



ANEMIA



microcitica

normocitica

macrocitica

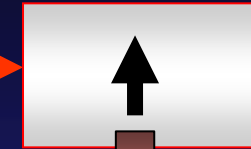
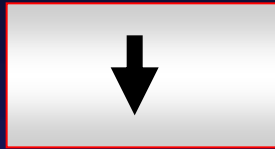
Common causes of normocytic anemia

- Acute blood loss
- Sickle cell disease
- Other Hb mutants
- RBC enzyme defects
- Disorders of RBC membrane
- Acquired hemolytic anemia
- Chronic disorders (rarely)
- Chronic renal disease

ANEMIA NORMOCITICA



Reticolociti



Emorragie ?
NO

Test di Coombs

Negativo

Positivo

Morfologia
eritrocitaria

Anemie emolitica
autoimmune

Alterata

Normale

Deficit enzimatici
Hb instabili

Tests di conferma

Leucociti piastrine normali:

CDA 2

AdDC

Ipotiroidismo

Ipopituitarismo

PRCA

Leucociti e piastrine normali o ↓

M. renali – Farmaci

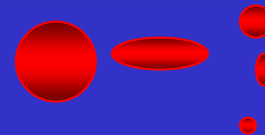
Infezioni-Splenomegalia

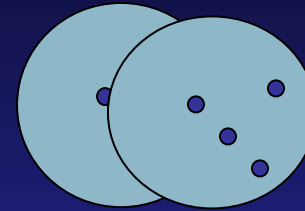
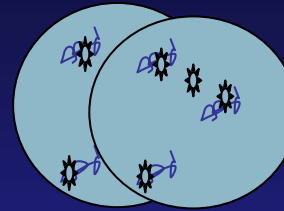
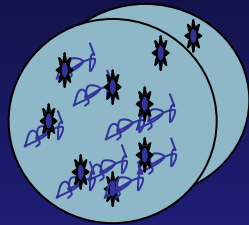
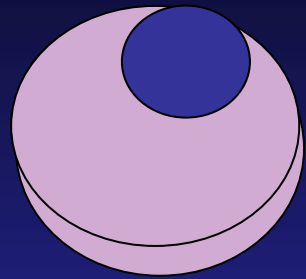
Leucociti e piastrine ↓

Aplasia midollare acquisita

Leucemia

Agoaspirato midollare





**Eritroblasti
Ortocromatici**

**Reticolociti
Midollari**

**Tempo di
Permanenza
2-3 giorni**

**Barriera
EMATO- MIDOLLARE**

**Reticolociti nel
Sangue Periferico**

**Tempo di
permanenza**

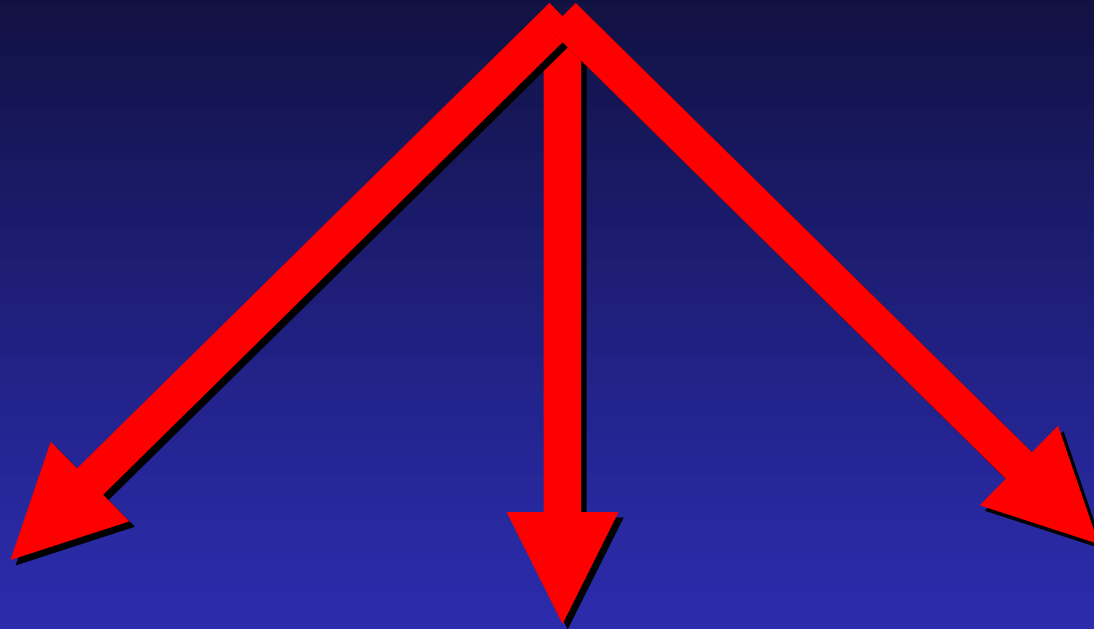
1-1.5 giorni

La determinazione dei reticulociti permette una valutazione della eritropoiesi senza il ricorso a manovre invasive

SEGNI CLINICO-LABORATORISTICI DI EMOLISI

<i>Extravascolare</i>	<i>Intravascolare</i>
<ul style="list-style-type: none">✓ Epato-splenomegalia✓ Ittero✓ Bilirubina indiretta ↑✓ LDH ↑✓ Aptoglobina ↓✓ Coombs positivo✓ Litiasi biliare (forme croniche)	<ul style="list-style-type: none">✓ Aptoglobina ↓✓ Coombs positivo✓ Emoglobinuria✓ Sideropenia

ANEMIA



microcitica

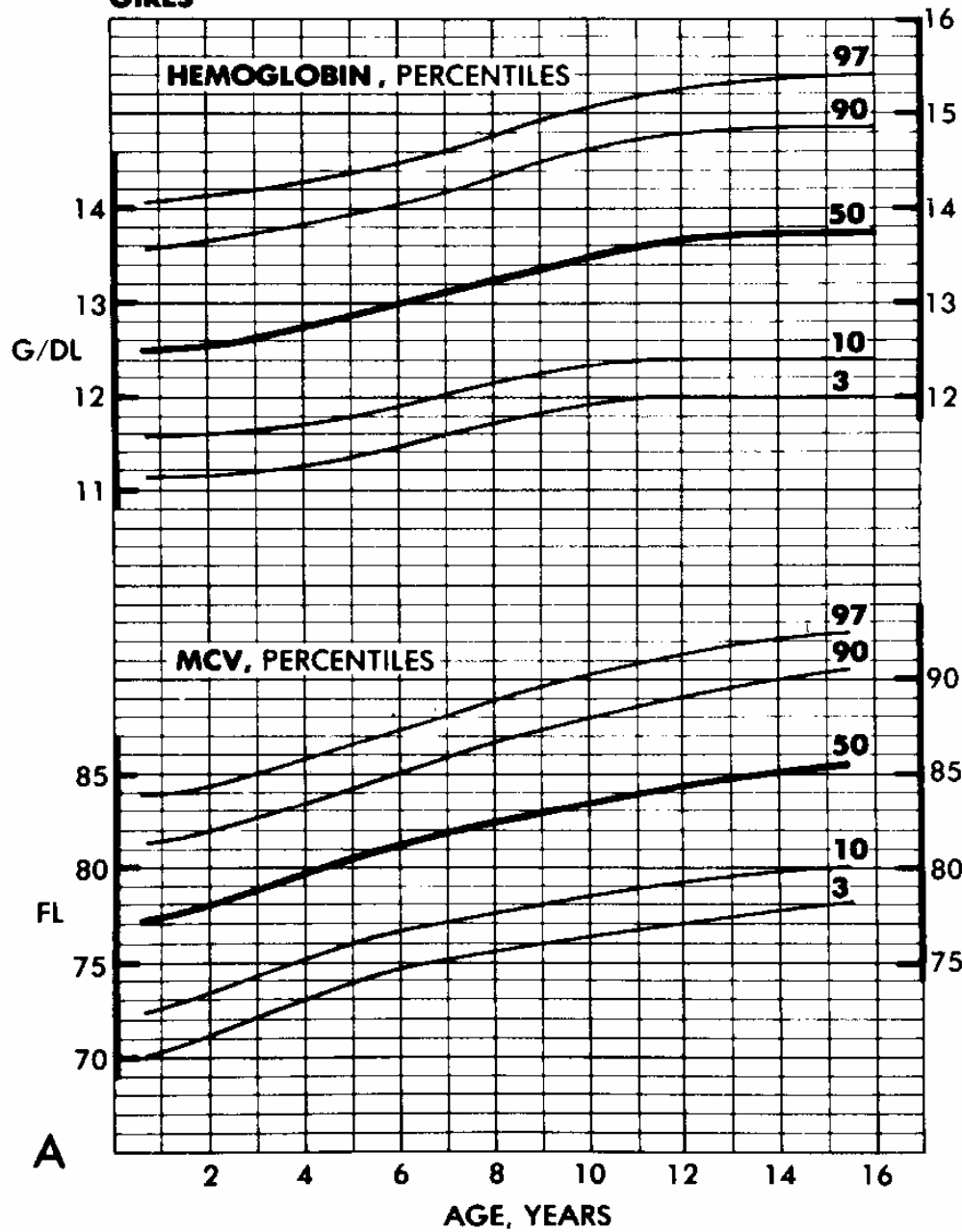
normocitica

macrocitica

Cause più comuni di anemia macrocitica

- Deficit folati
- Deficit vit.B 12
- Sindromi mielodisplatiche
- Anemie diseritropoietiche

GIRLS



BOYS

