

Algoritmo diagnostico per l'anemia in età pediatrica



Federica Menzato, Vania Munaretto, Raffaella Colombatti, Maria Caterina Putti, Laura Sainati

Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Introduzione

Definizione

L'anemia è un condizione di frequente riscontro in età pediatrica, ed è caratterizzata da valori dell'emoglobina (Hb) o dell'ematocrito (Hct) inferiori di almeno 2 deviazioni standard ai valori medi per età e sesso (Tabelle 1-3).

Segni e sintomi più frequenti

I segni e i sintomi dell'anemia sono legati alla ridotta capacità di trasporto dell'ossigeno nei diversi distretti corporei e all'instaurarsi di meccanismi di compenso, che sono rispettivamente direttamente proporzionali alla gravità della condizione e alla velocità con cui si instaura l'anemia stessa. Comprendono: letargia, pallore e tachicardia, ma anche irritabilità e ridotto appetito.

Un meccanismo emolitico è suggerito dalla presenza di subittero sclerale, ittero franco, urine ipercromiche ed epatosplenomegalia. Segni e sintomi di sanguinamento (es. del tratto gastrointestinale) possono accompagnare un'anemia da perdita ematica.

Durante la visita è importante porre maggiore attenzione alle misure antropometriche (eventuale rallentamento della crescita),

soffi cardiaci di nuova insorgenza, splenomegalia, deformazioni ossee (talassemia), malformazioni congenite, deficit neurologici, ragadi labiali, coilonichia (indice di sideropenia cronica).

Esami di laboratorio di I livello

Gli esami di primo livello che permettono di intraprendere uno specifico algoritmo diagnostico sono: emocromo, reticolociti, bilirubina indiretta e striscio periferico.

L'emocromo rappresenta il cardine principale nell'iniziale valutazione, e tutti i parametri devono essere presi in considerazione per una valutazione complessiva. Ciascun valore deve essere confrontato con il range di normalità per età, sesso ed età gestazionale in caso di anemia neonatale (Tabelle 1-3).

L'emocromo permette di valutare:

- Hb (emoglobina) e Hct (ematocrito);
- MCV (volume corpuscolare medio): esprime il volume medio degli eritrociti nel campione di sangue. Nei neonati pretermine il valore di MCV aumenta con il diminuire dell'età gestazionale. L'MCV è un parametro fondamentale per la classificazione delle anemie in:
 - Microcitica se MCV < 2,5° percentile per età, sesso ed etnia (<70-78 fl)

- Normocitica se MCV è tra 2,5 e 97,5° percentile per età, sesso ed etnia (tra 70 e 96 fl)
- Macrocitica se MCV > 97,5° percentile per età, sesso ed etnia (>84-96 fl)
- Megaloblastica se MCV >100 fl

In generale nel bambino oltre i 6 mesi la microcitosi si definisce se il diametro dell'eritrocita è <70 fl e la macrocitosi quando il diametro è >100 fl;

- MCHC (concentrazione di emoglobina corpuscolare media): corrisponde al rapporto tra Hb e Hct. In base al valore di MCHC le anemie possono essere classificate in:
 - ipocromiche se MCHC <32 g/dl
 - normocromiche se MCHC è tra 33 e 34 g/dl
 - ipercromiche se MCHC > 35 g/dl;
- RDW (volume di distribuzione degli eritrociti): è una misura quantitativa della variabilità di dimensioni degli eritrociti (nello specifico l'ampiezza della curva dei volumi dei globuli rossi, GR); i valori normali si aggirano tra 12 e 14%. Un aumento di RDW è indicativo di anisocitosi (popolazioni eritrocitarie con diversi volumi). Questo parametro può, in caso non sia disponibile lo striscio periferico, dare informazioni utili riguardo

TABELLA 1. Valori ematologici di riferimento in età pediatrica

Età	Emoglobina (g/dl)		Ematocrito (%)		MCV (fl)		Reticolociti (%)
	Media	Limite inferiore*	Media	Limite inferiore*	Media	Limite inferiore*	
1-3 giorni (neonato a termine)	18,5	14,5	56	45	108	95	3-7
1 mese	14,0	10,0	43	31	104	85	0,1-1,7
2 mesi	11,5	9,0	35	28	96	77	0,1-1,7
3-6 mesi	11,5	9,5	35	29	91	74	0,1-1,7
6 mesi-2 anni	12,0	11,0	36	33	78	70	0,7-2,3
2-6 anni	12,5	11,5	37	34	81	75	0,5-1,0
6-12 anni	13,5	11,5	40	35	86	77	0,5-1,0
12-18 anni (Femmine)	14,0	12,0	41	36	90	78	0,5-1,0
12-18 anni (Maschi)	14,5	13,0	43	37	88	78	0,5-1,0

MCV = volume corpuscolare medio.

*Limite inferiore minore di 2 deviazioni standard rispetto alla media.

Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 1979;94:26-31.

alla morfologia dei GR ed è tipicamente aumentato in associazione a ipocromia nelle anemie sideropeniche.

L'emocromo ci permette anche di valutare leucociti e piastrine, e quindi di distinguere tra anemia isolata e anemia associata ad alterazioni di altre linee cellulari, come è illustrato nell'algoritmo in **Figura 1**.

La conta reticolocitaria, in particolare il numero assoluto dei reticolociti, rappresenta un indice dell'attività eritropoietica del midollo osseo in risposta all'anemia. Il numero assoluto dei reticolociti si ottiene calcolando il rapporto tra percentuale di reticolociti e numero di GR totali. Il range di normalità per ARC è: 40-60.000/ μ l (<2 aa: 25-50.000/ μ l). In caso di anemia, un valore basso o normale di ARC generalmente indica un'inappropriata risposta eritropoietica midollare. Nella diagnosi di anemia deve sempre essere considerato il numero assoluto dei reticolociti, il valore percentuale non è altrettanto informativo.

La bilirubina totale e frazionata (\uparrow bilirubina indiretta) e gli altri indici di emolisi (LDH, aptoglobina) permettono di individuare le forme di anemia da aumentata distruzione delle emazie.

Lo striscio periferico permette di rivelare particolari anomalie cellulari che consentono di identificare le specifiche cause di anemia o orientano nella diagnosi differenziale; per esempio l'anisopoichilocitosi nelle forme emolitiche, le alterazioni dei leucociti quali l'ipersegmentazione nei deficit di B12 o la vacuolizzazione in alcune insufficienze midollari costituzionali (SDS e Pearson).

I principali indici valutati nello striscio periferico sono:

- le dimensioni degli eritrociti, che normalmente hanno un diametro pari a quello del nucleo dei linfociti: parametro di facile utilizzo nella valutazione della morfometria eritrocitaria allo striscio periferico (esempio di emazie microcitiche in **Figura 2**);

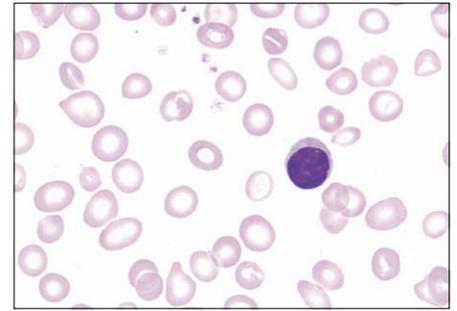


Figura 2. Esempio di emazie microcitiche allo striscio periferico in cui il diametro delle cellule eritrocitarie è inferiore al nucleo dei linfociti.

- il colore degli eritrociti: l'eritrocita maturo normale è un disco biconcavo con un'area di pallore centrale pari a circa 1/3 del diametro cellulare. In caso di anemia, in particolare ferropriva e talassemia, si verifica un aumento dell'area di pallore centrale;
- la presenza di frammenti cellulari può indicare anemia microangiopatica (da emolisi o ipersplenismo).

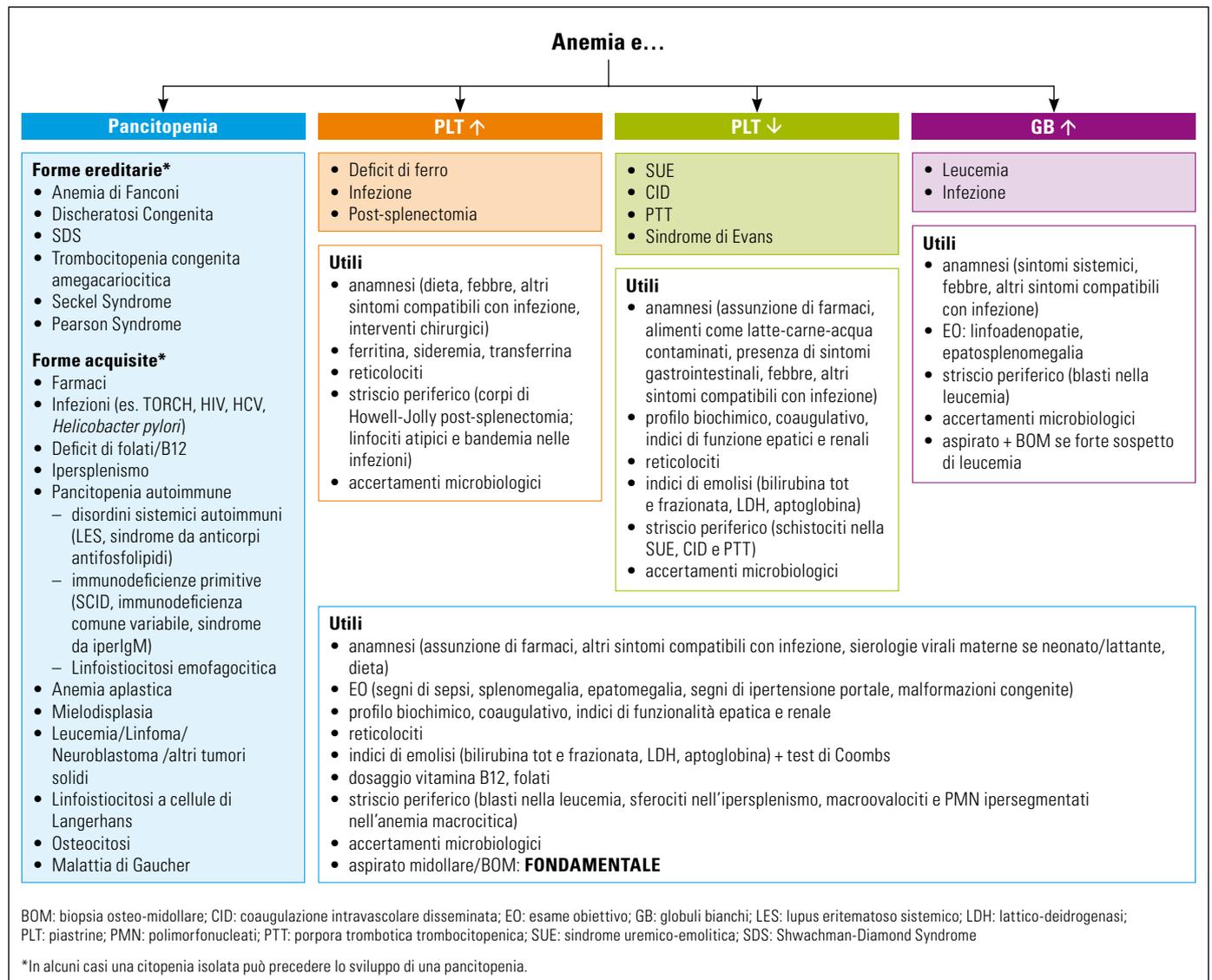


Figura 1. Algoritmo diagnostico per l'anemia associata al coinvolgimento di altre linee cellulari.

	Eritrociti a falce, indici di drepanocitosi		Eritrociti nucleati, indici di rapido turnover midollare in seguito a processi emolitici
	Ellissociti, indici di ellissocitosi ereditaria		Eritrociti agglutinati, indici di anemia emolitica da anticorpi freddi
	Poichilociti, indici di anemia sideropenica, talassemia		Corpi di Howell-Jolly, indici di iposplenismo o asplenia
	Cellule a bersaglio, indici di talassemia, epatopatie, post-splenectomia		Punteggiature basofile, indici di avvelenamento da piombo
	Corpi di Heinz e bite cells (cellule morsicate), indici di deficit di G6PD		Sferociti, indici di sferocitosi ereditaria
	Neutrofili ipersegmentati, indici di deficit di Vit B12 o folati		Sideroblasti ad anello in anemia sideroblastica

Figura 3. Principali caratteristiche dello striscio periferico nelle diverse forme di anemia.

Esistono inoltre altre caratteristiche degli eritrociti patognomoniche di particolari forme di anemia, come illustrato nella **Figura 3**.

Cenni di fisiopatologia

Il mantenimento di valori di Hb e Htc circolanti dipende da un equilibrio dinamico tra produzione e distruzione delle emazie, garantito da una serie di condizioni: 1) esistenza di un microambiente midollare adatto, per estensione e caratteristiche funzionali, alle esigenze del processo emopoietico; 2) normalità del compartimento delle cellule staminali e dei progenitori eritroidi; 3) normalità dei processi di proliferazione cellulare e di sintesi di un'emoglobina funzionalmente efficiente; 4) adeguato apporto dei fattori nutrizionali; 5) normalità del processo emocateretico e assenza di perdite dovuto ad alterazioni della parete vasale. La modifica di uno o più di questi elementi determinerà un quadro clinico di anemia, una volta superati i meccanismi di compenso dell'organismo.

Tra le varie classificazioni di anemia disponibili, due appaiono più funzionali a un approccio diagnostico: la prima, *patogenetica*, riconosce due gruppi principali di anemia: **da ridotta produzione eritrocitaria e da aumentata distruzione** e i cui elementi distintivi sono la conta reticolocitaria e gli indici di emolisi; la seconda, *morfologica*, identifica sulla base del valore di MCV, tre diversi gruppi di anemia: **microcitica, normocitica, macrocitica**. L'approccio diagnostico alle forme più comuni di anemia pediatrica in base alle fasce d'età, con cenni relativi alle forme più rare, verrà di seguito affrontato.

Anemia nel neonato

Per la diagnosi di anemia, specialmente nel neonato e nel lattante, è indispensabile riferirsi ai valori normali di Hb e Htc per età neonatale e gestazionale (**Tabelle 2, 3**). Va ricordato che i valori di Htc capillari, a cui spesso si fa riferimento, sono normalmente più elevati di 3-5 punti rispetto a quelli venosi. L'algoritmo diagnostico per l'anemia nel neonato è illustrato nella **Figura 4**.

1. Le anemie iporigenerative (reticolociti ↓, MCV N o ↓, bilirubina indiretta N)

Le forme più frequenti sono l'anemia "fisiologica" e l'anemia della prematurità, entrambe caratterizzate da diminuita conta reticolocitaria.

Anemia fisiologica nel neonato e nel lattante

Il neonato a termine presenta alla nascita un quadro ematologico caratterizzato da un aumento di tutti i valori eritrocitari (numero dei GR, MCV, Hb, Htc), dovuto a molteplici fattori tra cui: riduzione del tempo di sopravvivenza dei GR (60-70 giorni rispetto ai 90-120 giorni degli adulti), maggiore affinità per l'ossigeno dell'emoglobina fetale, improvvisa riduzione dell'attività eritropoietica con i primi atti respiratori (aumento del livello di PaO₂). Tale quadro si manifesta con una progressiva riduzione della concentrazione dell'Hb causando una forma di anemia "fisiologica" transitoria, di adattamento, asintomatica, che non richiede alcun intervento terapeutico. A un mese di vita il

TABELLA 2. Valori ematologici di riferimento nel neonato a termine

Età	Hb (g/dl)		Htc (%)		GR (1012/l)		MCV (fl)		MCH (pg)	
	Media	-2 DS	Media	-2 DS	Media	-2 DS	Media	-2 DS	Media	-2 DS
Cordone ombelicale	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31
1-3 giorni	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31
7 giorni	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28
14 giorni	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28
4 settimane	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28
8 settimane	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26
12 settimane	11,5	9,0	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25

Hb: emoglobina; Htc: ematocrito; GR: globuli rossi; MCV: volume corpuscolare medio; MCH: emoglobina corpuscolare media.

Antonucci S, Casadei AM, Del Vecchio A, et al, Recommendation for transfusion therapy in Neonatology. On behalf of the Italian Society of Neonatology and the Italian Society of Transfusional Medicine and Immunohematology, 2014.

TABELLA 3. Valori di riferimento dell'emoglobina nel neonato pretermine

Età (settimane)	Hb in base al peso alla nascita	
	1000-1500 g	1501-2000 g
2	16,3 (11,7-18,4)	16,8 (11,8-19,6)
4	10,9 (8,7-15,2)	11,5 (8,2-15)
8	8,8 (7,1-11,5)	9,4 (8-11,4)
12	9,8 (8,9-11,2)	10,2 (9,3-11,8)
16	11,3 (9,1-13,1)	11,3 (9,1-13,1)

livello medio di Hb è pari a 14 g/dl ma già a questa età si possono osservare valori di Hb inferiori a 2 deviazioni standard rispetto alla media di 10 g/dl (Tabella 2). Tra i 2-6 mesi dopo la nascita, i livelli di Hb possono raggiungere un nadir di circa 9 g/dl per poi ricrescere gradualmente (grazie all'aumentata produzione di eritropoietina da stimolo ipossico).

Fondamentale quindi per la conferma della diagnosi è il confronto con i valori di riferimento, ed eventualmente l'esclusione di

altra patologia e il follow-up clinico ed ematologico.

Anemia della prematurità

Il neonato pretermine, < 32 SG, può presentare la medesima alterazione del quadro ematologico. Tanto minore è il peso neonatale tanto più precoce è il nadir dei livelli di Hb e Htc che risulteranno ancor più bassi rispetto ai valori dei neonati a termine (es. in un neonato con PN < 1200 g il nadir si verifica a 4-8 settimane con livelli Hb 6,5-9 g/dl e Htc 21%). Tra i fattori endogeni ed esogeni che contribuiscono maggiormente a tale condizione vi sono: a) ridotti livelli circolanti di eritropoietina per ridotta produzione e aumentato catabolismo, b) infezioni, c) deficit nutrizionali in particolare di ferro, che accumulandosi a livello epatico nelle ultime settimane di gestazione rende i neonati anche con lieve prematurità a rischio di presentare riserve marziali molto ridotte o assenti con predisposizione all'anemia; a ciò si aggiunge il non trascurabile impiego di numerosi prelievi ematici a scopo diagnostico, pratica frequente nei neonati ospedalizzati.

Altre forme di anemie iporigenerative del neonato

Altre anemie iporigenerative comprendono forme conseguenti a infezioni (TORCH, Parvovirus B19) e farmaci. Cause più rare sono le gravi carenze materne come il deficit di B12, di solito identificato nei nati da madri vegane, e le forme costituzionali, la cui diagnosi tuttavia è molto rara in questa età poiché di solito si manifestano nel bambino più grande (es. anemia di Fanconi, discheratosi congenita, Shwachman-Diamond syndrome). Rare sono anche le cause di anemia conseguenti a infiltrazioni midollari o sostitutive (osteopetrosi, leucemia congenita, neuroblastoma, istiocitosi a cellule di Langerhans). Spesso in tali condizioni vi può essere il coinvolgimento di altre linee cellulari con una pancitopenia e per la diagnosi è utile l'aspirato midollare (Figura 4 e Tabella 4).

2. Le anemie iper-rigenerative (reticolociti ↑, MCV N o ↓, bilirubina indiretta N o ↑)

Le più frequenti forme di anemia iper-rigenerativa nel neonato sono le anemie emolitiche. Queste possono essere determinate da

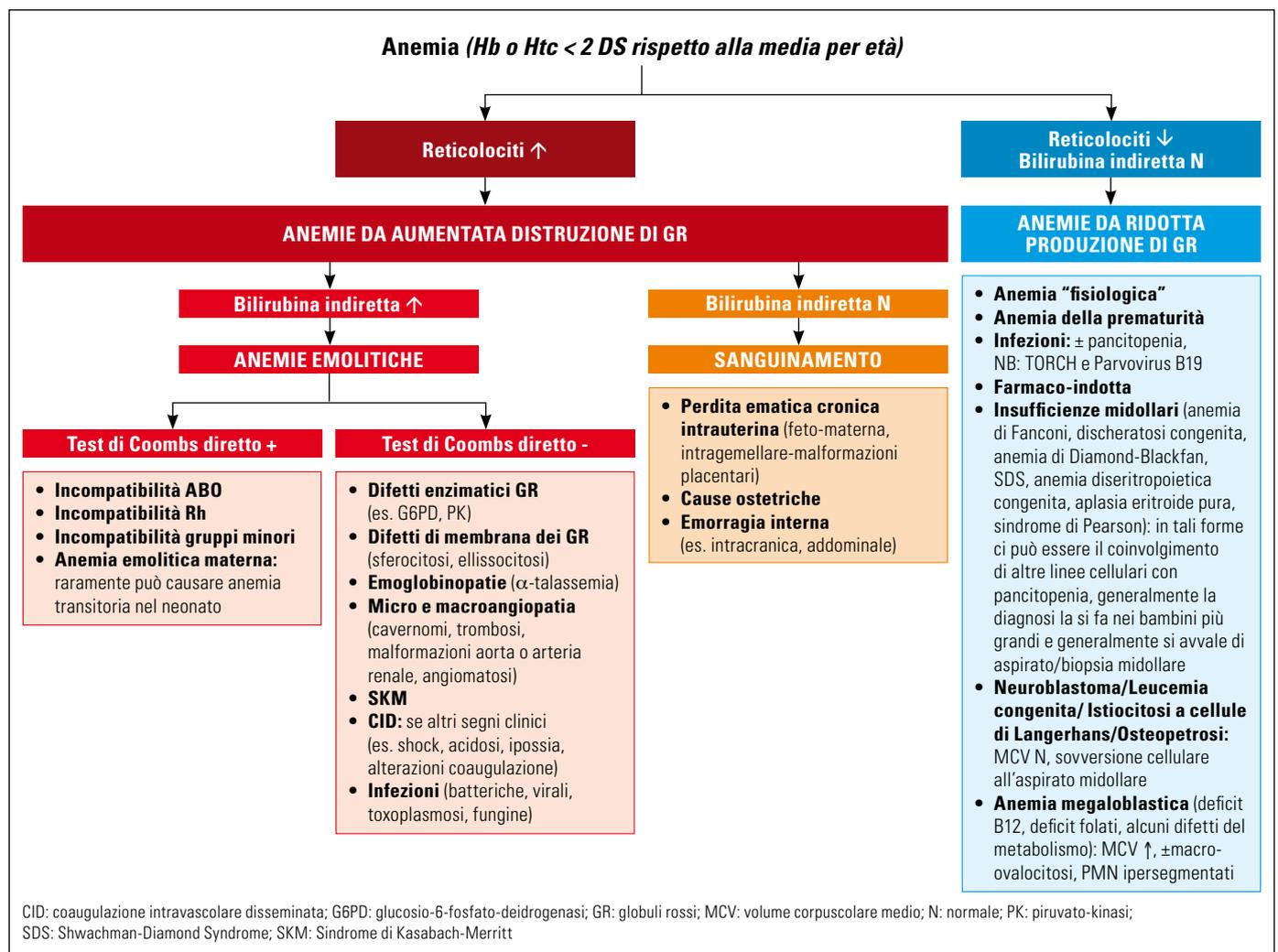


Figura 4. Algoritmo diagnostico per l'anemia nel neonato.

TABELLA 4. Diagnosi differenziale nel neonato tra anemie iper-rigenerative (emolitiche, da sanguinamento) e iporigenerative

ANEMIA EMOLITICA	Reticolociti ↑	Bilirubina ↑	<p>Test di Coombs – (nelle enzimopatie, emoglobinopatie, anemie microangiopatiche, CID, infezioni)</p> <p>Test di Coombs + (nelle forme immuni)</p>	<p>SP:</p> <ul style="list-style-type: none"> – sferociti (sferocitosi, MEN ABO) – ellissociti (ellissocitosi) – GR frammentati ± corpi di Heitz (enzimopatie, anemie microangiopatiche, emoglobinopatie)
ANEMIA DA SANGUINAMENTO	Reticolociti N o ↑	Bilirubina N	MCV N o ↓	SP: GR N o microcitici
ANEMIA IPORIGENERATIVA	Reticolociti ↓	Bilirubina N	<p>MCV N</p> <p>MCV ↑ (nelle anemie megaloblastiche da carenza B12, folati, rari difetti metabolici)</p>	<p>SP: macro-ovalociti ± PMN ipersegmentati (nelle anemie megaloblastiche)</p> <p>Aspirato/biopsia midollare:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ipocellularità (anemie di Fanconi, SDS) – aplasia pura della serie eritroide (PRCA, anemia di BD), morfologia N nella maggior parte dei casi o arresto maturativo o evoluzione a MDS/LMA

BD: Blackfan-Diamond; LMA: leucemia mieloide acuta; MCV: volume corpuscolare medio; MDS: mielodisplasia; N: normale; PRCA: aplasia eritroblastica pura; SDS: Shwachman-Diamond Syndrome; SP: striscio periferico

incompatibilità materno-fetale (Rh-AB0), sepsi batteriche o infezioni congenite, CID, micro e macroangiopatia (angiomi, cavernomi, trombosi, malformazioni aorta o arteria renale), farmaci. Forme più rare, in cui gioca un ruolo fondamentale l’anamnesi per la diagnosi, sono i difetti di membrana e i difetti enzimatici. Nel neonato si possono presentare forme gravi di alfa-talassemia, mentre le emoglobinopatie da anomalie della catena beta si manifestano dopo i primi mesi di vita (Box 1, 2).

Altre forme di anemia iper-rigenerativa (reticolociti ↑ e bilirubina indiretta N) sono rappresentate dai sanguinamenti: prenatali (feto-materno, feto-placentare, intragemellare); malformazioni placentari o del cordone (placenta previa, distacco di placenta, rottura di vasi anomali o del cordone stesso); incidenti ostetrici; emorragia interna (intracranica, cefaloematoma, retro o intraperitoneale); iatrogena (secondaria a numerosi prelievi ematici).

Incompatibilità Rh-AB0 (↑ reticolociti, MCV N o ↓, bilirubina ↑)

La *malattia emolitica del neonato (MEN)* è un quadro clinico di anemia da aumentata distruzione, nel quale le emazie del feto o del neonato vengono distrutte con un meccanismo immunomediato per la presenza in circolo di anticorpi rivolti contro antigeni eritrocitari. Si tratta di IgG di origine materna, che in corso di gravidanza attraversano la barriera placentare, si legano agli eritrociti fetali e ne determinano la lisi immunomediata. La forma più importante e grave si verifica nei casi in cui il feto abbia un fenotipo Rh+ e la madre abbia un fenotipo Rh-; tuttavia attualmente, grazie all’immunoprofilassi con la somministrazione alla madre di IgG anti-D dopo ogni parto o interruzione di gravidanza, l’incidenza di questa patologia è drasticamente diminuita. La forma di MEN a oggi più frequente è quella dovuta a incompatibilità AB0. Nella popolazione caucasica, circa il 15% dei neonati sono, teoricamente, a rischio di soffrire di MEN da incompatibilità AB0. I figli A o B di madri O sono quelli a maggior rischio: si deve considerare, infatti, che le donne di gruppo O contengono nel loro plasma, quasi invariabilmente, anticorpi anti-A-B di classe IgG, mentre le madri A o B molto più raramente presentano anticorpi IgG anti-B o anti-A, rispettivamente. Ma se il numero di neonati a rischio è alto e se circa il 5% dei neonati presentano, alla nascita, segni sierologici di MEN ABO (la cosiddetta MEN “da laboratorio”), le malattie emolitiche clinicamente impor-

BOX 1. Approccio diagnostico dell’anemia neonatale

L’approccio diagnostico dell’anemia di un neonato non può prescindere dalla considerazione dei seguenti fattori:

- > età neonatale ed epoca gestazionale;
- > anamnesi familiare (utile nell’individuare forme di disordini ereditari tra cui difetti enzimatici, difetti di membrana del globulo rosso ed emoglobinopatie) e anamnesi materna (anemia, eventuali patologie autoimmuni, sierologie virali e crescita fetale durante la gravidanza, complicanze del travaglio o del parto);
- > segni e/o sintomi dovuti all’anemia (pallore, tachipnea, tachicardia, difficoltà di alimentazione, apnea, letargia, ipotensione, acidosi metabolica);
- > ittero ed epatosplenomegalia come segni di emolisi;
- > segni di infezione, o di coagulazione intravascolare disseminata (CID);
- > segni e/o sintomi associati ad altre condizioni più rare, suggestivi di anemie costituzionali quali: l’anemia di Fanconi (anomalie scheletriche con bassa statura, difetti mano e avambraccio, endocrinopatie, anomalie dell’apparato uro-genitale, cardiache, dell’orecchio e oculari); discheratosi congenita (distrofia ungueale, leucoplachia delle mucose, anomalie della pigmentazione cutanea); Shwachman-Diamond Syndrome (insufficienza del pancreas esocrino, ritardo di crescita, anomalie scheletriche, infezioni ricorrenti, alterazioni dentarie); anemia di Blackfan-Diamond (difetto di crescita, ritardo mentale, malformazioni cranio-facciali, oftalmologiche, dell’arto superiore, urogenitali e cardiovascolari).

Le indagini di laboratorio devono includere l’emocromo completo, conta reticulocitaria, indici di emolisi (bilirubina totale e frazionata), test di Coombs diretto e indiretto, striscio periferico, gruppo sanguigno e tipizzazione. L’aspirato midollare è indicato solo in rari casi (Figura 4).

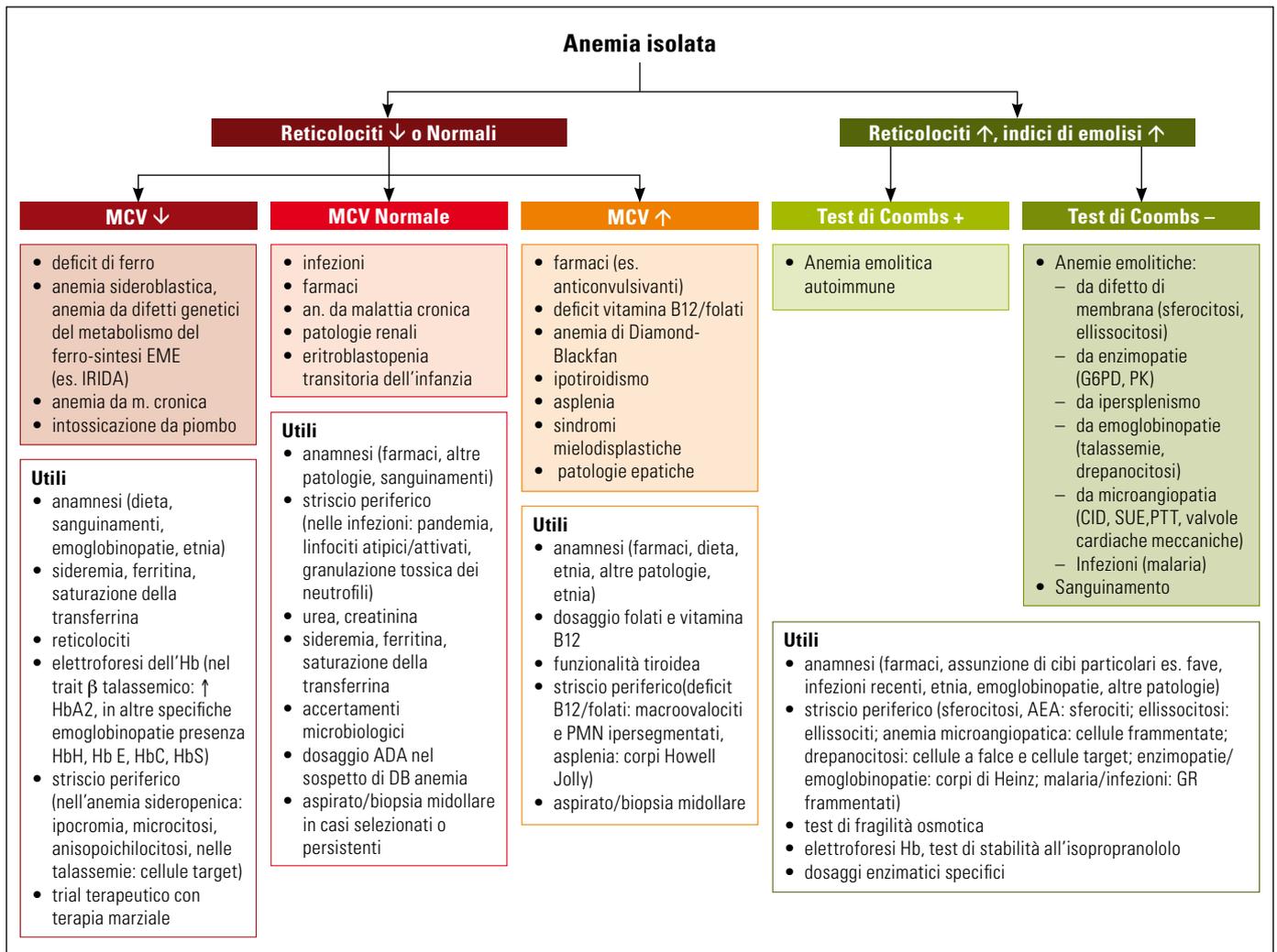


Figura 5. Algoritmo diagnostico per l'anemia isolata nel bambino.

tanti sono, in realtà, molto rare. In effetti, i neonati ABO incompatibili con la madre tendono ad avere livelli di Hb più bassi e presentano ittero (di solito lieve) molto più frequentemente dei neonati ABO compatibili, ma solo raramente necessitano di un trattamento specifico.

Anemia nel bambino

L'anemia è una delle cause più frequenti di morbilità e di accesso ai servizi sanitari in età pediatrica. La diagnosi di anemia è un processo prevalentemente di pertinenza dei pediatri delle cure primarie.

Per la diagnosi è importante ricordare che le cause di anemia possono variare molto in base all'età di presentazione, al sesso e all'etnia di appartenenza. L'algoritmo diagnostico è illustrato nella [Figura 5](#).

La forma più frequente di anemia nel bambino è l'anemia sideropenica.

1. Anemia ipo-normorigenerativa microcitica (reticulociti ↓, MCV ↓)

Anemia sideropenica

È la forma più frequente di anemia nel bambino (due picchi di incidenza: 1-2 anni e 11-14 anni): può raggiungere livelli

di emoglobina anche molto bassi (Hb < 4 g/dl), di solito ben tollerati per il cronico instaurarsi della condizione. Si tratta di un'anemia iporigenerativa (reticulociti <40-60.000), microcitica (valori di MCV anche molto bassi e RDV elevato >18%), che può associarsi a piastrinosi per stimolo midollare consensuale della trombopoietina.

Le cause di sideropenia possono essere: ridotto introito di ferro (ridotto apporto dietetico, ridotto assorbimento per patologie gastrointestinali, es. celiachia, o stati infiammatori cronici, compresi giovani atleti sottoposti ad allenamenti continui) o aumentata perdita (con sanguinamenti gastrointestinali o mestruali) o entrambi i meccanismi (allergia alle proteine del latte vaccino, parassitosi intestinale, infezione da *Helicobacter pylori*).

Per la diagnosi è importante indagare l'apporto dietetico, primo motivo di carenza nel bambino, eventuali segni e sintomi di sanguinamento, l'assetto marziale (ferro, ferritina, recettore solubile transferrina/saturazione transferrina). La ferritina è un indicatore delle scorte tissutali di ferro, non attendibile in condizioni di flogosi

acuta o cronica e danno epatico. È utile in particolare nella diagnosi differenziale tra anemia sideropenica e anemia da malattia cronica, nella valutazione delle scorte di ferro in assenza di anemia e in caso di sovraccarico di ferro. La percentuale di saturazione della transferrina in caso di sideropenia è <10%.

La crisi reticulocitaria documentabile precocemente a 3-5 giorni dall'inizio della supplementazione marziale costituisce un'utile conferma non solo dell'adeguatezza della terapia, ma anche della correttezza della diagnosi (*ex adiuvantibus*).

In caso di mancata risposta alla supplementazione di ferro (sia in termini di crisi reticulocitaria che di aumento dell'Hb) si deve considerare innanzitutto l'adeguatezza della posologia, della compliance alla supplementazione e della modalità di assunzione; necessario ricordare che l'assunzione del ferro con alcuni alimenti come latte e tè ne riduce l'assorbimento, che è invece aumentato dalla contemporanea somministrazione di vitamina C. Confermata la correttezza dell'assunzione, è necessario escludere le altre possibili cause di sideropenia. In caso di resistenza alla tera-

pia marziale si ricordano le più rare anemie da difetti genetici della sintesi dell'eme o del metabolismo del ferro (IRIDA).

Molto più rare sono le seguenti forme:

- *Anemia delle malattie croniche*: anemia prevalentemente microcitica, normo- o iporigenerativa, caratterizzata da iposideremia e iperferritinemia (*deficit marziale funzionale*: il ferro è poco legato alla transferrina, mentre è molto legato alla ferritina come deposito). Le cause sono molteplici; le condizioni caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico sono spesso associate ad aumento dell'epcidina e ridotto assorbimento intestinale. Attenzione alle malattie renali!
- *Anemia sideroblastica*: anemia caratterizzata dalla presenza di sideroblasti o eritroblasti ad anello (depositi di ferro attorno al nucleo dell'eritroblasto) a livello midollare. Esistono forme ereditarie (X-linked o autosomiche recessive) e acquisite (secondarie all'assunzione di etanolo, antitubercolari, cloramfenicolo, o all'avvelenamento da piombo). È caratterizzata da anemia ipocromica con anisopoichilocitosi. Esame diagnostico: striscio periferico. In caso di avvelenamento da piombo la diagnosi è possibile identificando le tipiche alterazioni allo striscio periferico, rappresentate da punteggiature basofile (anomala aggregazione ribosomiale) e dal dosaggio della piombemia.

2. Anemia ipo-normorigenerativa normocitica (reticolociti ↓, MCV N)

- *Infezioni*: HBV, HCV, CMV, HIV, Parvovirus B19 (TEC), TBC, Brucella. La diagnosi si basa su specifiche indagini microbiologiche (colture batteriche, sierologie, PCR virali). L'infezione da Parvovirus B19, per esempio, la cosiddetta TEC (Transient Erythroblastopenia in Childhood), provoca un'anemia cronica iporigenerativa, con transitoria soppressione del midollo osseo, che può durare anche fino a 18-24 mesi (in media 1-2 mesi; tipicamente si risolve dopo una trasfusione di emazie). Durante la fase di guarigione, il midollo osseo recupera la sua capacità eritropoietica e la conta reticolocitaria aumenta in risposta all'anemia.
- *Assunzione di farmaci (es. citostatici, radiazioni ionizzanti, cloramfenicolo)*: importanza dell'anamnesi!

3. Anemia ipo-normorigenerativa macrocitica (reticolociti ↓, MCV ↑)

- *Deficit di vitamina B12 o di folati*: la carenza di vitamina B12 e di folati deter-

mina un'alterata sintesi di DNA che si manifesta a livello dei tessuti rapidamente proliferanti come il midollo osseo con una diminuzione della sintesi di DNA nelle cellule midollari, asincronia maturativa nucleo-citoplasma e panmegaloblastosi (alterazione della serie rossa, piastrinica e granulocitaria). Le cause principali del deficit di vitamina B12 o cobalamina (più frequente nella prima infanzia) possono essere: un insufficiente apporto (dieta, attenzione alle mamme vegane!); patologie gastrointestinali; il deficit di fattore intrinseco, fondamentale per il suo assorbimento (anemia perniciose); o l'aumentato fabbisogno (crescita staturo-ponderale).

La cobalamina è un micronutriente idrosolubile indispensabile, che agisce come cofattore enzimatico per la metionina-sintetasi (MS) citosolica e la metilmalonil-coenzima A-mutasi (MMA) mitocondriale. In caso di deficit di vitamina B12, si verifica un blocco enzimatico a livello di MS e MMA con accumulo dei relativi precursori: omocisteina e acido metilmalonico, rispettivamente. La diagnosi di deficit di vitamina B12 si basa, pertanto, non solo sul dosaggio della cobalamina, bensì sul dosaggio combinato di holo-transcobalamina (la sua forma biologicamente attiva), omocisteina e acido metilmalonico. Il livello di cobalamina isolato potrebbe infatti sovra- o sottostimare il reale quantitativo di tale vitamina nell'organismo. Le cause di carenza di folati sono: l'insufficiente introduzione alimentare (scarso consumo di frutta e verdura, malnutrizione), l'aumentato fabbisogno (crescita staturo-ponderale), l'alterato metabolismo (a causa di farmaci inibitori della diidro-folato-reduttasi). Tipica la carenza di queste vitamine negli adolescenti in rapida crescita che si nutrono di "junk food e soft drinks". La diagnosi di deficit di acido folico è legata al suo dosaggio ematico.

- *Anemie da insufficienza midollare*: anemia aplastica, sindrome clinica che si estrinseca con un quadro di ipoplasia globale delle tre linee proliferative midollari e pancitopenia periferica. Può essere ereditaria o acquisita; tra le forme ereditarie troviamo:
 - ipoplasia globale (anemia di Fanconi, discheratosi congenita, anemia di Shwachman-Diamond, sindrome di Pearson, anemia aplastica familiare);
 - ipoplasia eritroide prevalente (sindrome di Blackfan-Diamond: ane-

mia macrocitica, ma con reticolociti bassi);

- ipoplasia granulocitaria prevalente;
- ipoplasia megacariocitaria prevalente.

Le forme acquisite sono prevalentemente idiopatiche o secondarie all'uso di sostanze chimiche, radiazioni ionizzanti, infezioni, connettiviti, sindromi mielodisplastiche, o all'emoglobinuria parossistica notturna.

- *Anemia di Blackfan-Diamond*: sindrome a trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile, dovuta alla mutazione di un gene codificante per una proteina ribosomiale (RPS7, RPS17, RPS19, RPS24, RPL5, RPL11, RPL35A), caratterizzata da anemia normocromica macrocitica, con bassi livelli di reticolociti, eritroblastopenia (ipoplasia midollare prevalentemente eritroide). Può essere associata a importanti turbe psicomotorie nel bambino. Tale condizione presenta un decorso progressivo con necessità di terapia trasfusionale cronica. In un bambino con anemia ed eritroblastopenia, la diagnosi può essere supportata dall'anamnesi familiare positiva (10-20% dei casi), dalle malformazioni associate (40% dei casi) e dall'aumento dell'adenosina-deaminasi eritrocitaria (ADA), oltre naturalmente all'individuazione di una mutazione in un gene-malattia che ha valore diagnostico, che però è presente solo nel 60-70% dei casi. La mancata identificazione dell'anomalia genetica non esclude la diagnosi di BD.
- *Assunzione di farmaci (es. anticonvulsivanti, zidovudina, metotrexate)*: importanza dell'anamnesi!

4. Anemia iper-rigenerativa normo- o microcitica

L'emolisi e il sanguinamento sono le cause principali di anemia iper-rigenerativa normocitica. È pertanto importante cercare eventuali segni (subittero, ittero, urine ipercromiche e splenomegalia) e dosare i principali indici di emolisi (LDH, aptoglobina, bilirubina totale e frazionata). In caso di assenza di emolisi la causa più importante da escludere è la presenza di emorragia. In caso di presenza di segni e indici di emolisi, è necessario indagare le varie forme di anemie emolitiche.

- *Talassemia*: alterazione quantitativa della sintesi delle catene emoglobiniche dovuta a una mutazione più o meno ampia del gene codificante per la catena α o β (Hb normale: $\alpha\alpha\text{-}\beta\beta$).
 - α -*talassemia*: patologia maggiormente diffusa nel Sud-Est asiatico, causata da ampie delezioni cromosomiche a carico del gene della catena

α . In base al danno genetico può essere suddivisa in 4 forme:

- idrope fetale: delezione di 4 geni α -globinici (Hb di Bart, $\gamma\gamma$ - $\gamma\gamma$), morte intrauterina o dopo poche ore dalla nascita;
- malattia da HbH: delezione di 3 geni α -globinici con produzione di HbH ($\beta\beta$ - $\beta\beta$), che comporta un quadro di talassemia intermedia e normale aspettativa di vita;
- α -talassemia minor: delezione di 2 geni α -globinici, clinicamente silente, comporta lieve microcitosi;
- portatore silente: delezione di 1 gene α -globinico, caratterizzata da nessuna alterazione clinica o ematologica.

Esami diagnostici: anemia microcitica (MCV 60-69 fl nella malattia da HbH e 65-75 fl nella forma minor), con assetto emoglobinico normale o riscontro di HbH all'elettroforesi; la diagnosi si basa sul dosaggio di HbH e l'analisi genetica del gene dell' α -globina (nonostante la diagnosi di malattia da HbH, forma minor e stato di portatore silente non comportino di per sé alcuna implicazione dal punto di vista terapeutico, in quanto forme sostanzialmente asintomatiche).

- β -talassemia: patologia maggiormente diffusa nel bacino del Mediterraneo, causata da mutazioni puntiformi a carico del gene della catena β . In base all'entità del danno genetico, più o meno ampio, potremmo avere rispettivamente la totale assenza (β^0) o la ridotta (β^+) produzione di catene β dell'Hb. Dal punto di vista clinico avremo le seguenti forme:
 - morbo di Cooley (talassemia maior, $\beta^0\beta^0$): grave anemia caratterizzata dalla quasi completa assenza di catene β -globiniche e quindi di HbA1, che viene pertanto sostituita per meccanismo di compenso da HbF e HbA2. Dal punto di vista clinico è caratterizzata da grave anemia (Hb 4-6 g/dl, MCV <50 fl) che esordisce in genere nei primi 6 mesi di vita, epatosplenomegalia, alterazioni ossee, facies microcitica, sovraccarico marziale nei vari distretti corporei, con conseguenti insufficienza cardiaca, diabete e cirrosi. Terapia: regime trasfusionale cronico ed eventuale splenectomia.
 - β -talassemia intermedia (β^0/β^+ oppure β^+/β^+), forme di talassemia meno grave, con diagnosi spesso in età avanzata, nella maggior parte dei casi asintomatica, che prevede prevalen-

BOX 2. Approccio diagnostico dell'anemia nel bambino

- ▶ Anamnesi: fisiologica (età gestazionale, peso neonatale, ittero neonatale, crescita, dieta e stato nutrizionale, flusso mestruale); familiare (consanguineità, etnia di appartenenza, storia di anemia, calcolosi, splenomegalia, ittero, colecistectomia o splenomegalia); patologica remota (storia di anemia, pregressi emocromi) e prossima (sintomi e segni di anemia, emolisi o sanguinamento, velocità d'esordio dei sintomi, viaggi, esposizione a farmaci o tossici).
- ▶ Segni e sintomi: tachicardia, pallore, letargia, irritabilità, ridotto appetito, epatosplenomegalia, soffi di nuova insorgenza, ittero.
- ▶ Esami di I livello: emocromo con formula leucocitaria, reticolociti, bilirubina, striscio periferico.

temente il monitoraggio delle complicanze da accumulo di ferro dovuto alle trasfusioni croniche e all'aumentato assorbimento del ferro;

- β -talassemia minor (β^+/β oppure β^0/β), perlopiù asintomatica.

Esami diagnostici: assetto emoglobinico (nella talassemia maior: prevalenza di HbF, aumento compensatorio di HbA2, HbA1 assente; nella forma intermedia: prevalenza di HbF, aumento compensatorio di HbA2, HbA1 presente, ma ridotta); analisi genetica.

- *Membranopatie ereditarie (sferocitosi ed Ellissocitosi ereditarie)*: anemie emolitiche da alterazioni di proteine di membrana degli eritrociti (spectina, anchirina, banda 3, banda 4.2), responsabili di un'alterata forma delle emazie, rispettivamente di forma sferica o ellittica, caratterizzate da una diminuita resistenza osmotica e pertanto da un'aumentata suscettibilità all'emolisi. Importanti ai fini diagnostici: lo striscio periferico e lo studio delle resistenze osmotiche.
- *Enzimopatie*: il deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è il deficit enzimatico congenito più comune, caratterizzato da aumentata suscettibilità al danno ossidativo delle emazie. La maggior parte degli individui affetti da deficit di G6PD sono asintomatici e i pazienti sintomatici (con emolisi cronica o intermittente) sono prevalentemente di sesso maschile, essendo tale enzimopatia trasmessa con modalità X-linked. Tuttavia, le portatrici di sesso femminile potrebbero manifestare clinicamente la malattia a causa di un'inattivazione del cromosoma X contenente la variante enzimatica sana, creando così una popolazione di globuli rossi carenti dell'enzima che convive con una popolazione eritrocitaria normale e presentando quindi episodi di emolisi intermittente. Il deficit di piruvato-chinasi, a trasmissione autosomica recessiva, è meno frequente e in forma eterozigote, perlopiù asintomatico. La diagnosi di entrambi i deficit si basa sul dosaggio enzimatico.

- *Drepanocitosi o Sickle Cell Disease (SCD)*: emoglobinopatia strutturale molto diffusa, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da una mutazione del gene della beta-globina, con produzione di un'emoglobina anomala (HbS) che, in condizioni di deossigenazione, polimerizza formando catene rigide responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi. Gli eritrociti deformati sono caratterizzati da un'aumentata rigidità di membrana e possiedono una maggiore tendenza all'emolisi, provocando le principali manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da drepanocitosi, in acuto (crisi dolorose vaso-occlusive, *Acute Chest Syndrome*, crisi emolitiche, aplastiche, sequestri splenici o epatici, ictus) e in cronico (ipertensione arteriosa, disfunzioni d'organo, ulcere cutanee). Per la diagnosi si eseguono l'assetto emoglobinico, che rivela la presenza dell'emoglobina anomala, e l'analisi genetica.

- *Anemia emolitica autoimmune*: malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di diversi tipi di autoanticorpi diretti contro i globuli rossi, riducendone la sopravvivenza e causando emolisi. Gli autoanticorpi caldi (attivi a una temperatura di 37-40 °C) causano il 60-70% di queste anemie; gli autoanticorpi freddi (attivi a una temperatura inferiore a 30 °C) causano il 13-15% dei casi; i tipi misti sono presenti in meno del 10% dei casi. La diagnosi si basa sull'evidenza clinica o di laboratorio dell'emolisi e sull'individuazione degli autoanticorpi con il test diretto antiglobulina (DAT, più comunemente conosciuto come test di Coombs).
- *Anemia emolitica microangiopatica*: sindrome uremico-emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, CID, valvole cardiache artificiali. In queste situazioni, il danno è di tipo meccanico e si verifica in seguito alla deposizione di microtrombi nel circolo capillare e arteriolare: le emazie vengono infatti danneggiate per l'adesione ai filamenti di fibrina, con conseguente stiramento e rottura.

Messaggi chiave conclusivi

1. Per la diagnosi di anemia, specialmente nel neonato e nel lattante, è indispensabile riferirsi ai valori normali di riferimento di Hb e Htc per età.
2. Tutti i valori dell'emocromo devono essere considerati.
3. L'emocromo, la conta reticolocitaria (valore assoluto) e degli indici di emolisi (in particolare la bilirubina) e lo striscio periferico rappresentano gli esami di primo livello indispensabili alla diagnosi.
4. La forma più frequente di anemia nel neonato e nei primi mesi di vita viene definita "fisiologica" in quanto rappresenta un fenomeno di adattamento alla vita extrauterina che non richiede trattamento. Tra le forme di anemia neonatale "patologica" ricordiamo la MEN da incompatibilità ABO e i sanguinamenti.
5. La forma più comune di anemia nel bambino più grande è rappresentata dall'anemia sideropenica (microcitica, ipocromica, con MCV ridotto e RDW aumentato) per la maggior parte dei casi da scarso apporto di ferro; altre cause di ridotta disponibilità di ferro sono le perdite ematiche croniche o pregresse, i difetti dell'assorbimento, la difficoltà di trasporto o di utilizzo del ferro, come può accadere nelle malattie infiammatorie croniche.
6. Il più precoce e significativo criterio per valutare la risposta alla terapia marziale nell'anemia sideropenica, è la reticolocitosi a 3-5 giorni dall'inizio del trattamento.

- *Emorragia acuta*: importanza dell'anamnesi, delle condizioni cliniche generali e trovare origine del sanguinamento.

✉ laura.sainati@unipd.it

- Castoldi G, Liso V. Malattie del sangue e degli organi ematopoietici. Mc Graw Hill. 5° Ed. 2007.
- Chung NG, Kim M. Current insights into inherited bone marrow failure syndrome. *Korean J Pediatr* 2014;57:337-44.
- Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2016;21:2-9.
- DeLoughery TG. Microcytic Anemia. *N Engl J Med* 2014;371:1324-31.
- Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014;123(25):3873-86.
- D'Onofrio G, Chirillo R, Zini G, et al. Simultaneous measurement of reticulocyte and red blood cell indices in healthy subjects and patients with microcytic and macrocytic anemia. *Blood* 1995;85:818.
- Gallagher PG. The neonatal erythrocyte and its disorders. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds). Philadelphia. WB Saunders 2015, p. 52.
- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol.Biosci* 2016;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.
- Hye Lim Jung. A new paradigm in the diagnosis of hereditary hemolytic anemia. *Blood Res* 2013;48(4):237-9.
- Kliegman R, Behrman RE, Jenson Hal B, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Elsevier, 18° Ed. 2007.
- Linee Guida per la Gestione della Malattia Drepanocitica in età pediatrica. Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica (2012). http://www.aieop.org/files/files_htmlarea/tutto%20giu12.pdf.
- Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:373-93.
- Reali G. MEN: una malattia scomparsa? La trasfusione del sangue; vol. 46 - num. 3, maggio-giugno 2001.
- Sandoval C. Approach to the child with anemia. UpToDate 2015. <http://www.uptodate.com>.
- Özdemir N et al: Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Türk Ped Arş* 2015;50:11-9.