

Rubrica a cura di Luciano de Seta



Quando il saturimetro mente...

Nicoletta Di Maio, Marianna Casertano, Angela Maria Caprio, Maddalena Casale, Saverio Scianguetta, Silverio Perrotta

Ematologia e oncologia pediatrica, Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Azienda ospedaliera universitaria-Università degli studi di Napoli Luigi Vanvitelli, Napoli

La saturimetria è una metodica semplice, non invasiva e poco costosa ampiamente utilizzata per diagnosticare e/o monitorare la gravità di patologie cardiorespiratorie. Tuttavia alcuni disordini, sebbene rari, si presentano con bassa saturazione in assenza di malattie cardiache o polmonari. Questi casi possono simulare patologie prevalentemente cardiorespiratorie o ematologiche la cui diagnosi può richiedere molto tempo e mettere a rischio anche la vita del bambino. Il caso descritto è uno di quelli più gravi. Di qui la necessità di conoscere e tenere in considerazione le cause rare di alterata saturimetria al fine di evitare indagini strumentali molto costose e invasive e garantire il miglior approccio diagnostico e terapeutico a questi bambini.

Pulse oximetry is a simple, safe and inexpensive assessment widely used for the diagnosis of cardio-respiratory disorders. However, some rare diseases cause low oxygen saturation at the pulse oximetry in the absence of cardiac or pulmonary dysfunction. The case described outlines the need to improve knowledge and take in consideration the rare causes of impaired pulse oximetry in order to avoid expensive and invasive procedures and ensure the best diagnostic approach. The case described is one of the most serious. Hence the need to know and take into account the rare causes of impaired saturimetry in order to avoid very expensive and invasive instrumental investigations and ensure the best diagnostic and therapeutic approach to these children.

La storia

R. è una ragazza di 14 anni, con storia familiare, neonatale e sviluppo psicomotorio nella norma. I genitori riferiscono che da piccola R. soffre da anni di asma allergica di difficile controllo, in trattamento con cortisonici e β_2 agonisti per via inalatoria, antiH1 per os e salbutamolo al bisogno. Per il ripetersi delle crisi d'asma era stata costretta a diversi accessi in PS.

Nella storia più recente R. riferisce astenia cronica e dispnea da sforzo, sintomi per i quali aveva perso l'anno scolastico. In occasione di un accesso in PS, per una grave dispnea da sforzo si evidenziava, reperto broncostenotico all'auscultazione toracica con SpO₂: 86-88% in aria ambiente. Per questo le era somministrato ossigeno terapia a bassi flussi (2 l/min), associata a terapia con cortisone e broncodilatatore con miglioramento delle condizioni cliniche ma non della saturimetria che registrava sempre valori bassi. Alla Rx torace si evidenziava accentuazione della trama polmonare periferica più evidente a dx, ombra mediastinica in asse. L'ecocardiografia riportava una lieve insufficienza mitralica e tricuspide con pressioni polmonari (PAPs) nei limiti.

Gli esami di primo livello mostravano un quadro di anemia emolitica: Hb 10,2 g/dL;

MCV 87,9 fL; reticolociti 9,45% – valore assoluto $356.000 \times 10^6/\mu\text{L}$; bilirubina totale 4,10 mg/dL, bilirubina indiretta 3,7 mg/dL; aptoglobina 0 mg/dL; LDH 659 U/L; piastrine, globuli bianchi e assetto marziale nella norma, esame urine: urobilinogeno 1,6, proteine +, emazie + associate a epatosplenomegalia documentata anche dall'ecografia (fegato DL 130 mm a ecostruttura omogenea, milza DL 136 mm, aspetto globoso, polilobulata). La ragazza era quindi sottoposta a esami di secondo livello per l'inquadramento eziologico dell'anemia emolitica ma i test erano tutti negativi: striscio periferico intensa anisopoichilicosi; Test di Coombs diretto e indiretto, agglutinine a frigore, studio delle frazioni Hb con HPLC, ANA e C3 nella norma. Gli esami consentivano di escludere anche infezioni da HBV, HCV, HIV e deficit enzimatici dei GR.

Era pertanto dimessa con indicazione a una terapia inalatoria combinata con cortisonici e β_2 agonisti a dosaggio pieno per diverse settimane e salbutamolo spray al bisogno. Affidata alle cure del PLS, quest'ultimo, per il riscontro persistente di una SpO₂ bassa, incrementava la somministrazione di salbutamolo e aggiungeva un antileucotrienoico per os.

La diagnosi

Il quadro clinico che la ragazza presentava era dominato da un asma cronico grave con esacerbazioni periodiche tali da costringerla a ricorrere più volte al PS e farle perdere l'anno scolastico. A questo si aggiungeva il quadro di un'anemia emolitica cronica la cui etiologia non è stata individuata, perché le più frequenti cause erano state tutte escluse. Il saturimetro, nonostante la terapia massimalizzata per l'asma e la somministrazione di ossigeno a bassi flussi, continuava a mostrare bassi valori di SpO₂, tra l'86 e l'88%.

L'assenza di distress respiratorio in presenza di valori molto bassi di saturazione di ossigeno, deve sempre indurre il sospetto di una falsa determinazione oppure di un qualche fattore che alteri la lettura del saturimetro.

Una volta confermata la veridicità e la persistenza del valore basso di saturazione periferica, si è pensato a una condizione patologica che potesse render conto sia dell'anomala lettura del saturimetro, sia dell'anemia emolitica. Pertanto la ragazza è stata sottoposta a indagini mirate all'identificazione di una Hb variante iperinstabile e a bassa affinità per l'ossigeno, caratteristiche queste che potevano spiegare sia l'anemia emolitica con esami diagnostici persistentemente negativi, sia la bassa saturazione di ossigeno [1]. Infatti, tutte le indagini eseguite per identificare l'etiologia dell'anemia emolitica cronica erano risultate del tutto negative, perché l'Hb anomala è rapidamente degradata e non è facilmente individuabile ai comuni esami diagnostici. Inoltre alcune Hb varianti presentano alterata affinità per l'ossigeno e questo può falsare la lettura del saturimetro. È necessario mettere in atto una serie di accorgimenti durante l'analisi dei campioni ematici per individuare Hb varianti iperinstabili prima che il peptide anomalo si degradi e non venga più identificato [1].

In conclusione la ragazza era portatrice di un Hb variante iperinstabile e a bassa affinità per l'ossigeno.

Commento

Sono numerose le cause di anemia emolitica cronica [1-5] ma una variante emoglobinica andrebbe sempre sospettata in caso

di persistente negatività di tutte le indagini per le cause più comuni e in presenza di una bassa SpO₂ in assenza di distress respiratorio. A oggi sono state caratterizzate più di 1.000 varianti Hb che presentano notevole variabilità clinica, da forme molto lievi, quasi asintomatiche, fino a forme estremamente gravi [6]. Molto più frequentemente le Hb varianti sono ad alta affinità per l'ossigeno si presentano con poliglobulia e spesso necessitano di salassoterapia, mentre le forme a bassa affinità per l'O₂ sono decisamente più rare [7]. L'Hb Vanvitelli è una nuova Hb variante che, come descritto dagli studi biochimici e di laboratorio che l'hanno identificata [1], si presenta come una forma iperinstabile e a bassa affinità per l'O₂. Finora sono state descritte solo 21 Hb varianti associate a bassa saturazione di O₂. La saturimetria è un esame spettrofotometrico non invasivo che misura la percentuale di ossi- e deossi-Hb, basata sulle loro diverse proprietà di assorbimento. Alcune Hb varianti hanno uno spettro di assorbimento più vicino a quello della deossiHb, portando alla lettura errata di un valore aumentato della deossi-Hb. Anche l'emogasanalisi può essere falsato dalla presenza di Hb varianti a bassa affinità, poiché è alterata la curva di dissociazione dell'Hb e invalidato l'algoritmo di calcolo [8].

La diagnosi di Hb variante può essere molto complessa soprattutto se si tratta di una forma iperinstabile che si degrada rapidamente e non può essere facilmente evidenziata agli esami diagnostici [7]. La diagnosi molecolare, che è dirimente in questi casi, è eseguita solo se esiste un fondato sospetto clinico e purtroppo la maggior parte dei pazienti giunge a diagnosi solo dopo ripetuti e costosi esami diagnostici strumentali per valutare la causa dell'ipossia [8]. L'approccio terapeutico a queste forme di anemia cronica è molto discusso e non ancora definitivo. La splenectomia è una procedura utilizzata in differenti forme di anemia [1-5,9,10] ma il suo uso nelle Hb varianti è limitato a pochissimi casi descritti [11] anche per i ben noti rischi infettivi e trombotici legati alla splenectomia [9-11]. Allo stesso modo, l'idrossiurea è un approccio farmacologico molto utilizzato in alcune emoglobinopatie, come le talassemie e l'anemia

drepanocitica [12-15] ma l'effetto sulle Hb instabili è ancora sconosciuto. Solo una rete integrata che unisca centri specialistici e medici del territorio è in grado di migliorare la diagnosi e la terapia, riducendo le complicanze a lungo termine e i costi sanitari, come dimostrato in altri campi dell'ematologia pediatrica [16].

Che cosa abbiamo imparato

Dalla letteratura e dal caso abbiamo imparato che:

- la presenza di una Hb variante andrebbe sospettata in un paziente con ridotta SpO₂ alla pulsiossimetria se il dato del saturimetro è discordante con le condizioni cliniche del paziente;
- escluse le più comuni cause di anemia emolitica, si dovrebbe sempre valutare la possibilità di trovarsi di fronte a una Hb variante;
- in caso di varianti iperinstabili, i test diagnostici vanno eseguiti subito dopo il prelievo ematico, per prevenire la degradazione della variante stessa e i falsi negativi;
- una corretta diagnosi di Hb variante a ridotta affinità per l'O₂ consente di evitare inutili approfondimenti diagnostici di malattie cardiopolmonari, gli eventuali ricoveri ospedalieri e l'adozione di terapie inappropriate.

✉ maddalena.casale@unicampania.it

1. Casale M, Cozzolino F, Scianguetta S, et al. Hb Vanvitelli: A new unstable α -globin chain variant causes undiagnosed chronic haemolytic anaemia when co-inherited with deletion- α (3.7). *Clin Biochem*. 2019. pii: S0009-9120(19)30851-3.
2. Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, et al. Clinical and Molecular Spectrum of Glucose-6-Phosphate Isomerase Deficiency. Report of 12 New Cases. *Front Physiol*. 2019 May 7;10:467.
3. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, et al. Second-line therapy in paediatric warm autoimmune haemolytic anaemia. Guidelines from the Associazione Italiana Onco-Ematologia Pediatrica (AIEOP). *Blood Transfus*. 2018 Jul;16(4):352-7.
4. Mancusi S, La Manna A, Bellini G, et al. HNF-1 β mutation affects PKD2 and SOCS3 expression causing renal cysts and diabetes

in MODY5 kindred. *J Nephrol*. 2013 Jan-Feb;26(1):207-12.

5. Punzo F, Bertoli-Avella AM, Scianguetta S, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular analysis and expression of the SEC23B gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Dec 30;6:89.
6. Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, et al. Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 20;8:169.
7. Kountouris P, Lederer CW1, Fanis P, et al. IthaGenes: an interactive database for haemoglobin variations and epidemiology. *PLoS One*. 2014 Jul 24;9(7):e103020.
8. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Mar 1;3(3):a011858.
9. Verhovsek M, Henderson MP, Cox G, et al. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: a systematic review. *Am J Hematol*. 2010 Nov;85(11):882-5.
10. Casale M, Cinque P, Ricchi P et al. Effect of splenectomy on iron balance in patients with β -thalassaemia major: a long-term follow-up. *Eur J Haematol*. 2013 Jul;91(1):69-73.
11. Casale M, Perrotta S. Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all? *Expert Rev Hematol*. 2011 Dec;4(6):627-35.
12. Casale M, Russo G, Sainati L, et al. La gestione del rischio infettivo nei bambini asplenic: Raccomandazioni dal network italiano asplenia. *Quaderni acp* 2019;26(4):158-61.
13. Colombatti R, Palazzi G, Masera N, et al. Hydroxyurea prescription, availability and use for children with sickle cell disease in Italy: Results of a National Multicenter survey. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2).
14. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 30;14(1):120.
15. De Franceschi L, Lux C, Piel FB, et al. Access to emergency departments for acute events and identification of sickle cell disease in refugees. *Blood*. 2019 May 9;133(19):2100-3.
16. Casale M, Meloni A, Filosa A, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Survey in Children With Thalassemia Major: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Aug;8(8):e003230.
17. Colombatti R, Perrotta S, Samperi P, et al. Organizing national responses for rare blood disorders: the Italian experience with sickle cell disease in childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Oct 20;8:169.