

ANEMIE

agosto 2007

Si definiscono anemie tutte le condizioni in cui il contenuto di emoglobina nell'unità di sangue scende al di sotto di 12g/dl (grammi per decilitro) nell'uomo e 10.6 g/dl nella donna.

Il numero degli eritrociti o globuli rossi non è un parametro significativo ai fini della diagnosi di anemia: una bassa concentrazione di emoglobina può infatti coesistere con un numero normale di globuli rossi i quali, anzi, possono addirittura aumentare negli stati anemici per compensare il calo di emoglobina.

Esistono diversi tipi di anemia, a seconda della causa che determina l'instaurarsi del quadro anemico, ed ogni tipo di anemia è accompagnata da specifici sintomi; tuttavia esistono dei sintomi comuni a tutti i tipi di anemia, i quali sono riconducibili quasi sempre alla ipossia, cioè all'insufficiente ossigenazione dei tessuti, che si accompagna quindi a facile stancabilità, palpitazioni, vertigini, dispnea da sforzo, pallore, tachicardia, astenia e ipotensione. La gravità dei sintomi è correlata con la rapidità con cui si instaura l'anemia.

L'organismo reagisce a questa situazione, mettendo in atto alcuni meccanismi di reazione tra i quali vi è l'aumento della frequenza cardiaca, della gittata e della velocità del circolo, l'aumento del 2,3-difosfoglicerato che diminuisce l'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno favorendone il distacco e di conseguenza la cessione ai tessuti; il meccanismo più importante è costituito da un aumento della produzione dell'eritropoietina, un ormone che determina l'aumento dell'eritropoiesi e quindi della produzione di globuli rossi.

L'anemia è quindi il risultato di una carenza di emoglobina e di un fallimento dei meccanismi fisiologici di compensazione di tale carenza.

Le anemie possono essere classificate in diversi modi, ma la classificazione attualmente utilizzata è quella che riconosce come causa del fenomeno una diminuita o alterata produzione di globuli rossi o una aumentata distruzione o una perdita per emorragia. Le anemie da diminuita o alterata produzione sono l'anemia aplastica, la megaloblastica, le anemie sideropeniche e sideroblastiche. Le anemie da aumentata distruzione sono le cosiddette anemie emolitiche, mentre quelle da perdita sono le cosiddette anemie postemorragiche.

ANEMIE APLASTICHE

Se riferita ad una anemia eritropenica pura l'aplasia è un fenomeno estremamente raro; più frequentemente si riscontra invece un'aplasia generalizzata del midollo o "aplasia midollare globale" che si traduce nell'incapacità di produrre tutte le componenti figurate del sangue: globuli bianchi, globuli rossi, piastrine.

Le eritroblastopenie pure possono presentarsi in forme acute o croniche, ed esistono anche forme congenite; spesso sono però transitorie e legate ad infezioni virali. Le forme croniche si ritengono causate dalla produzione di anticorpi diretti contro le cellule staminali destinate a diventare eritroblasti e quindi eritrociti.

Le aplasie generalizzate si traducono, come detto sopra, in "pancitopenie", carenza cioè di tutte le componenti cellulari del sangue; anche in questo caso possono essere acquisite o congenite. Tra le forme congenite vi è la sindrome di Fanconi, una grave forma di aplasia che si manifesta con anemia, leucopenia e trombocitopenia.

In laboratorio il quadro di un'anemia aplastica si presenta con pancitopenia, normocitosi, normocromia, abbassamento dei reticolociti.

ANEMIE MEGALOBLASTICHE

Sono caratterizzate dalla presenza nel midollo ed a volte anche nel circolo sanguigno, di megaloblasti abnormi. I megaloblasti sono eritroblasti (i precursori degli eritrociti) di dimensioni maggiori rispetto al normale con conseguente diminuzione del rapporto tra volume del nucleo e volume del citoplasma. La megaloblastosi esprime un'alterazione nella maturazione cellulare dovuta ad una biosintesi insufficiente di DNA, per cui la cellula si accresce senza però dividersi. Questa situazione è causata da una carenza di vitamina B12 ed acido folico. L'acido folico è il precursore di una via di biosintesi molto importante che porta, grazie all'intervento della vitamina B12, alla sintesi di metionina, un amminoacido. La carenza di vitamina B12 e/o acido folico innescano un meccanismo di controllo che determina un blocco della sintesi di DNA (il sistema biologico infatti opera questo tipo di controllo per evitare una proliferazione cellulare in assenza degli amminoacidi essenziali per la vita della cellula); la cellula quindi si accresce ma non si divide.

Gli eritroblasti abnormi subiscono una lisi prematura all'interno del midollo; anche quando la maturazione dovesse completarsi, gli eritrociti manifestano anomalie morfologiche che ne determinano una lisi prematura. In ogni caso, il quadro di anemia non si instaura tanto per la lisi quanto per l'eritropoiesi inefficace.

Le anemie megaloblastiche si dividono in anemie da carenza di acido folico ed anemie da carenza di vitamina B12, che a loro volta si dividono in anemia perniciose ed altre forme di carenza di vitamina B12.

ANEMIA PERNICIOSA

Come le altre forme di anemia da carenza di vitamina B12 la causa del deficit spesso non è ascrivibile ad un insufficiente introito alimentare ma piuttosto ad un cattivo assorbimento gastro-enterico della vitamina. Nel caso della anemia perniciose la causa è la mancanza del fattore intrinseco, un principio di natura mucoproteica normalmente prodotto dalla mucosa gastrica che, nei soggetti malati, risulta atrofica. La patologia sembra insorgere su base ereditaria con una penetranza incompleta (il che vuol dire che non tutti gli individui che ereditano l'alterazione genetica sviluppano la malattia) ed insorgenza tardiva (il che significa che sebbene l'alterazione genetica sia presente fin dalla nascita la malattia non si manifesta che in età avanzata); la causa scatenante sembra essere di natura autoimmune, dal momento che negli individui affetti si riscontrano autoanticorpi diretti contro la mucosa gastrica e contro il fattore intrinseco.

I pazienti accusano anche disturbi gastroenterici ma i disturbi più gravi sono quelli neurologici: senso di intorpidimento, ariflessia, mancanza di coordinazione.

In laboratorio il quadro di un'anemia perniciose si presenta macrocitosi, ipercromia, anisopoichilocitosi, abbassamento della quota di reticolociti, abbassamento dei livelli di vitamina B12, presenza di anticorpi anti mucosa gastrica.

ALTRE FORME DI CARENZA DI VITAMINA B12

Una forma di anemia perniciose ereditaria si trasmette in modo autosomica recessivo (i pazienti affetti sono figli di due portatori sani) come assenza congenita del fattore intrinseco; in questi casi osserva un'anemia perniciose ad insorgenza assai precoce (in età pediatrica).

La sindrome di Immerslund-Grasbeck è invece una forma di anemia a trasmissione genetica autosomica dominante che determina un malassorbimento intestinale di vitamina B12 senza alterazioni della mucosa gastrica e del fattore intrinseco.

ANEMIA DA CARENZA DI ACIDO FOLICO

Le cause della carenza di acido folico sono sostanzialmente quattro. La carenza di apporto alimentare, che è più frequente rispetto alla carenza di vitamina B12 dal momento che l'acido folico è presente in minore quantità nei cibi: l'assunzione giornaliera in una dieta bilanciata fornisce una quantità di acido folico di poco superiore rispetto al fabbisogno. La seconda causa è il difettoso assorbimento, fenomeno tuttavia molto raro, a volte causato da ampie resezioni gastriche chirurgiche. La terza causa è un'aumentata richiesta di acido folico, che si manifesta in gravidanza e nell'età infantile: in questo caso l'introito alimentare potrebbe non essere sufficiente. Infine, vi è la mancata utilizzazione dell'acido folico presente, spesso per cause legate all'assunzione di altri farmaci come il metotrexate i barbiturici e gli anticoncezionali. I sintomi di queste anemie sono del tutto analoghi a quelli descritti per l'anemia perniciose, con un minor coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

In laboratorio il quadro di un'anemia perniciose si presenta macrocitosi, ipercromia, anisopoichilocitosi, abbassamento della quota di reticolociti, abbassamento dei livelli di acido folico.

ANEMIE SIDEROPENICHE

Le anemie da carenza di ferro o sideropeniche si instaurano quando l'organismo non ha sufficienti quantità di ferro, l'elemento essenziale per la biosintesi dell'emoglobina. Tra le principali cause di carenza di ferro vi sono il ridotto apporto alimentare, l'insufficiente assorbimento, l'aumentato fabbisogno e le perdite ematiche. Anche un'alterazione genetica è stata riconosciuta come responsabile di anemia sideropenica. Il ridotto apporto alimentare è in verità piuttosto raro in condizioni di alimentazione bilanciata, si può verificare in caso di diete particolarmente scorrette. Più frequentemente si può osservare un insufficiente assorbimento che

può essere di origine gastrica (per scarsa disponibilità di acido cloridrico che dissolve i legami chimici covalenti che tengono legato il ferro ingerito con l'alimentazione rendendolo così disponibile per l'organismo) oppure intestinale, come si osserva in tutti i casi di malassorbimento; in questi casi il quadro anemico è sempre accompagnato da altri sintomi, derivanti dal malassorbimento generale. In questa categoria di anemie sideropeniche si inquadrano quelle secondarie al morbo celiaco, che spesso viene diagnosticato proprio a partire dal riscontro di un'anemia sideropenica. L'aumentato fabbisogno di ferro si osserva nell'età dello sviluppo e soprattutto in gravidanza ed allattamento. È stato calcolato che durante la gravidanza la donna perde circa 680 mg di ferro, sommando la quota ceduta al feto, la quota ritenuta dalla placenta e dal cordone ombelicale e la quota persa durante il parto; con l'avanzare della gravidanza l'esigenza di ferro aumenta, ed è di circa 0,8 mg al giorno nei primi mesi, circa 4,4 mg al giorno a metà gravidanza e 8-9 mg nell'ultimo periodo. Una dieta ben bilanciata fornisce circa 10-20 mg di ferro al giorno, ma la quota che l'organismo riesce ad assorbire è inferiore (meno di 1 mg): durante la gravidanza l'organismo tende ad aumentare la quota di assorbimento, ma l'accresciuta esigenza di ferro è evidente, e può determinare, se non trattata, l'instaurarsi dell'anemia sideropenica. Infine, le perdite ematiche: si tratta spesso di emorragie occulte dovute ad ulcere o tumori del tratto digerente; i sintomi variano a seconda dello stato di deplezione; inizialmente l'organismo utilizza il ferro presente nei depositi organici sotto forma di ferritina, successivamente, se la perdita continua, si instaura il quadro di anemia con i primi sintomi a carico del sistema nervoso centrale (cefalea, sbalzi d'umore, irritabilità); successivamente si possono osservare altri sintomi come fragilità delle unghie, perdita di capelli, bruciore della gola. In laboratorio il quadro di un'anemia sideropenica si presenta con microcitosi, ipocromia, aniso e poichilocitosi, abbassamento dei livelli di ematocrito e reticolociti, bassi livelli di sideremia.

ANEMIE SIDEROBLASTICHE

Le anemie sideroblastiche si manifestano quando il ferro presente nell'organismo non viene utilizzato e si accumula in granuli disposti ad anello attorno al nucleo di una certa quota di eritroblasti, formando strutture cellulari dette appunto eritroblasti ad anello o sideroblasti. La principale forma di anemia sideroblastica è la cosiddetta emocromatosi, una malattia genetica ereditaria piuttosto frequente (prevalenza: 1/350 individui). L'emocromatosi può essere causata da alterazioni in differenti geni: si parla quindi di emocromatosi di tipo 1, 2, 3, e 4 (a seconda del gene alterato), e si può trasmettere con modalità autosomica dominante o recessiva. La malattia è più evidente nei maschi che nelle donne, in virtù del fatto che queste ultime compensano in parte l'eccesso di ferro con le perdite ematiche mestruali. L'accumulo di un'eccessiva quantità di ferro nell'organismo causa, oltre al citato fenomeno della presenza in circolo di sideroblasti, danni ad alcuni organi importanti, come il fegato, il pancreas ed il cuore, determinando l'instaurarsi di un quadro di fibrosi epatica, pancreatite (con conseguente riduzione di insulina e instaurarsi di un quadro diabetico), aritmie cardiache, danno dell'ipofisi (con conseguente ipogonadismo, cui può seguire atrofia testicolare nel maschio e dismenorrea nella donna).

In laboratorio il quadro dell'emocromatosi è costituito da bassa emoglobina, elevati livelli di sideremia e ferritinemia, lieve microcitosi, lieve ipocromia, trombocitopenia. Il test di elezione è la saturazione delle transferrina: l'esame indica quanta transferrina è legata al ferro (transferrina satura) e quanta è ancora disponibile a legare il ferro (quota insatura); una transferrina "satura" oltre il 45%, è uno dei primi segni di laboratorio di sovraccarico di ferro. Nel paziente non trattato si osservano inoltre alterazioni nei marcatori epatici, nella glicemia, nell'insulinemia e nei marcatori di pancreatite.

ANEMIE EMOLITICHE

Le anemie emolitiche sono le forme di anemia dovute a ridotta sopravvivenza degli eritrociti (che normalmente hanno una vita media di 12 giorni circa); il quadro anemico si instaura solo quando l'attività litica non è più compensata da quella eritropoietica. La distruzione degli eritrociti può avvenire sia in circolo (intravascolare) che nel sistema reticolo-endoteliale (extravascolare).

Nell'emolisi intravascolare l'emoglobina viene liberata nel circolo sanguigno, subisce una scissione nelle singole catene che la compongono (alfa e beta) le quali vengono sequestrate dall'aptoglobina con conseguente rimozione dal circolo ad opera del fegato. Se i valori di emoglobina libera superano una certa soglia l'aptoglobina viene sovrassaturata e quindi supera il filtro rappresentato dal glomerulo renale, viene riassorbita nel tubulo prossimale e trasformata in emosiderina (si osserva l'emosideruria, la presenza cioè di

emosiderina nelle urine). La quota di emoglobina eventualmente eccedente viene eliminata con le urine: si osserva in questo caso l'emoglobinuria (presenza di emoglobina nelle urine). Se la quota in eccesso è molto elevata, l'emoglobina sfugge sia al sequestro da parte dell'aptoglobina sia alla filtrazione renale e viene ossidata a metaemoglobina (con conseguente metaemoglobinuria). In una scala di gravità quindi il riscontro di emosideruria, emoglobinuria e metaemoglobinuria è indice di gravità del processo emolitico.

Nell'emolisi extravascolare non c'è emoglobina libera ma si osserva aumento dei prodotti di degradazione dell'eme (il complesso chimico dell'emoglobina contenente il ferro), e cioè la bilirubina e i bilinogeni (fecale ed urinario).

In generale nelle anemie emolitiche si osserva un aumento dei reticolociti (per reazione midollare all'anemia), un lieve aumento della bilirubina e degli urobilinogeni urinari.

Le anemie emolitiche possono essere suddivise in anemie emolitiche da difetto globulare ed anemie emolitiche da cause extraglobulari.

ANEMIE EMOLITICHE DA DIFETTO GLOBULARE

Si tratta di quelle anemie alla cui base vi è un'alterazione quantitativa o qualitativa della globina, la componente proteica dell'emoglobina. Come è noto l'emoglobina è una proteina il cui ruolo è quello di trasportare l'ossigeno dai polmoni ai tessuti e riportare indietro l'anidride carbonica dai tessuti ai polmoni. L'emoglobina è costituita da una componente proteica e dal gruppo eme, il complesso contenente il ferro. A sua volta la componente proteica, detta globina, è composta da 4 catene proteiche unite tra loro ed uguali a due a due che vengono biosintetizzate a partire dai cosiddetti geni globinici. Nell'uomo adulto vi sono tre tipi diversi di emoglobina: l'emoglobina A1, che rappresenta il 97-98% del totale, l'emoglobina A2 presente in quantità pari a circa il 2-3% del totale ed infine l'emoglobina F (o fetale), presente solo in tracce.

L'emoglobina A1 è formata da due catene alfa e due beta, l'A2 da due catene alfa e due delta, la fetale da due catene alfa e due catene gamma. Come si vede le catene alfa sono sempre presenti in tutte le emoglobine. L'assortimento di emoglobina cambia nel corso della vita, a partire dallo stato embrionale per passare al bambino ed all'adulto; in particolare nel bambino si osserva la predominanza dell'emoglobina fetale (40-60% del totale) e la restante quota è rappresentata dall'emoglobina A1 (l'emoglobina A2 non è presente).

Le anemie emolitiche da difetto globulare più frequenti ed importanti dal punto di vista clinico sono la sferocitosi ereditaria, la drepanocitosi, le talassemie, la anemia emolitica da deficit enzimatico di G6PDH (favismo) e l'emoglobinuria parossistica notturna.

SFEROCITOSI EREDITARIA

Questa forma di anemia emolitica, anche detta "ittero emolitico costituzionale" è una condizione ereditaria che si trasmette con modalità autosomica dominante causata da un difetto nella pompa sodio/potassio, una proteina che si trova nella membrana di tutte le cellule. Il difetto determina un incremento della concentrazione del sodio dentro l'eritrocita. La cellula, per mantenere un equilibrio ionico in presenza di una quantità maggiore di sodio rispetto al normale, è costretta ad un maggior consumo energetico; quando le riserve energetiche cominciano a diminuire il globulo rosso non riesce più ad espellere la quantità in eccesso di sodio e si rigonfia per effetto della pressione osmotica (quando due liquidi a concentrazione saline diverse sono separati da una membrana semipermeabile come appunto la membrana della cellula, si osserva un passaggio di acqua dalla soluzione meno concentrata a quella più concentrata). Il globulo rosso perde quindi la sua classica forma biconcava e diventa sferico, da cui il nome di questa condizione. Lo sferocita, successivamente, proprio in quanto troppo grosso e dalla forma non fisiologica, viene intrappolato e prematuramente distrutto a livello della milza; si instaura quindi il quadro anemico.

I sintomi di questa anemia sono quelli classici di tutte le anemie emolitiche cui si aggiunge ittero e splenomegalia.

In laboratorio il quadro che si osserva è quello di una microcitosi sferocitica, con aumento di reticolociti, di bilirubina e urobilinogeni urinari.

DREPANOCITOSI (ANEMIA FALCIFORME)

La drepanocitosi è una malattia che si trasmette con modalità autosomica recessiva causata da un'alterazione genetica a carico di uno dei geni per la subunità di tipo beta dell'emoglobina, con conseguente formazione della cosiddetta emoglobina S (dall'inglese sickle, falce). Nello stato deossigenato l'emoglobina S

tende a precipitare formano aggregati all'interno dei globuli rossi; questi aggregati alterano la forma degli eritrociti facendo loro perdere la classica forma a disco biconcavo ed assumere una forma a falce tipica di questa malattia detta appunto anemia falciforme. I drepanociti sono cellule fragili, che vanno incontro ad emolisi intravascolare ed intrasplenica, determinando l'instaurarsi del quadro anemico; inoltre queste cellule tendono ad agglutinarsi tra loro, originando ostruzioni e quindi infarti splenici, cerebrali e periarticolari. Questa forma di anemia emolitica è particolarmente diffusa in alcuni gruppi etnici, in particolare gli africani. In laboratorio il quadro che si osserva è quello di una anisocitosi e poichilocitosi, presenza di drepanociti, aumento di reticolociti, di bilirubina e urobilinogeni urinari.

TALASSEMIE

Le talassemie sono un gruppo eterogeneo di anemie dovute alla biosintesi di catene globiniche che portano all'assemblaggio di emoglobine di combinazioni diverse da quelle fisiologiche. Le varie forme di talassemie vengono classificate sulla base del tipo di catena globinica che subisce alterazioni: alfa talassemie (che rappresentano il 5% del totale delle talassemie) e beta talassemie (95%).

ALFA TALASSEMIE

Le alfa talassemie sono causate da alterazioni genetiche a carico dei geni deputati alla produzione delle catene alfa dell'emoglobina; di conseguenza nell'adulto si avrà un sovraccarico di catene beta con conseguente formazione di un'emoglobina detta H₁, formata cioè da 4 subunità beta, mentre nel bambino si avrà un sovraccarico di catene gamma con conseguente formazione dell'emoglobina cosiddetta Bart (4 catene gamma). I geni alfa-globinici sono in tutto 4 e le alfa talassemie si presentano in forma più o meno grave a seconda del numero di geni alfa-globinici alterati: si distinguono pertanto le forme silenti, in cui vi è l'alterazione di un solo gene contrassegnata con (-a/aa) senza alcun sintomo. Vi sono poi le forme da portatore classico, contrassegnate con -a/-a oppure con --/aa a seconda del fatto che i due geni alfa globinici alterati siano su cromosomi diversi o sullo stesso cromosoma; questi pazienti mostrano sostanzialmente un'anemia microcitica con riduzione del contenuto emoglobinico corpuscolare (MCH). Infine ci sono le forme cosiddette di malattia da emoglobina H, in cui vi è alterazione di tre geni (contrassegnate con --/-a): si osserva un quadro anemico modesto, con microcitosi e presenza di globuli rossi con inclusioni visibili microscopicamente; si ha spesso un ingrossamento della milza. L'alterazione di tutti e quattro i geni (- -/- -) determina un quadro gravissimo di idrope fetale, spesso letale per il feto o subito dopo la nascita. La talassemia alfa è una malattia genetica che si trasmette con modalità autosomica recessiva; il portatore di malattia da emoglobina H nasce in genere dall'unione di un portatore silente ed un portatore classico; naturalmente è possibile che il portatore di malattia H nasca anche da due portatori di altre combinazioni (es. genitori con malattia H o un genitore portatore -a/aa e l'altro --/aa). La condizione di --/- - è fortunatamente molto rara dal momento che si origina quando entrambi i genitori sono portatori classici del tipo --/aa, e questa combinazione genetica è molto rara nella popolazione. Esistono zone geografiche di maggior frequenza dell'incidenza di alfa talassemia, come la Sardegna, dove un individuo su 3 (quindi il 33% della popolazione) è portatore silente -a/aa, e l'1,5% degli abitanti è portatore classico -a/-a.

BETA TALASSEMIE

Le beta talassemie, di gran lunga più frequenti delle alfa talassemie, sono causate da alterazioni dei geni beta globinici, che determinano quindi una ridotta o assente produzione di catene globiniche di tipo beta, con conseguente prevalenza di catene alfa ed alterazione del normale rapporto alfa/beta. L'eccesso di catene alfa finisce per danneggiare il globulo rosso che va incontro a lisi (rottura) con conseguente instaurarsi del quadro anemico. Se entrambe le copie del gene risultano danneggiate (condizione di omozigosi) in modo irreversibile, la sintesi della beta globina è assente: in questo caso si verifica la Talassemia major o Morbo di Cooley, una grave forma di anemia che si manifesta fin dai primi mesi di vita. Esistono anche forme intermedie di talassemia in individui omozigoti: ciò è dovuto al fatto che non tutte le alterazioni geniche sono uguali tra loro ed alcune possono determinare una biosintesi ridotta ma tuttavia presente di catene beta. Quando invece una sola copia del gene è danneggiata mentre l'altra funziona correttamente, si ha comunque una sintesi di subunità β; in questo caso l'individuo è perfettamente sano, sebbene sia portatore del tratto talassemico: si parla allora di "portatore sano" di beta talassemia. Il portatore sano conduce una vita assolutamente normale (spesso scopre di essere portatore in età adulta, durante un controllo di laboratorio), ma è soggetto al rischio di generare figli portatori sani o addirittura talassemici (cioè malati) se

il partner è anch'esso portatore sano. In questo caso (cioè quando entrambi i genitori sono portatori sani) il rischio (calcolato a priori, cioè su base matematica) di generare un figlio talassemico è di 1 su 4 mentre quello di generare un figlio a sua volta portatore sano è di 1 su 2; se il figlio nasce sano, la probabilità che sia portatore sano è di 2 su 3, mentre la probabilità che non sia portatore è di 1 su 3.

In laboratorio il quadro che caratterizza il portatore sano di beta talassemia è quello di una spiccata microcitosi, ipocromia, poichilocitosi e talvolta presenza di "eritrociti a bersaglio", aumento di reticolociti, di bilirubina e urobilinogeni urinari.

DEFICIT DI G6PDH (FAVISMO)

Il favismo è causato dal deficit dell'enzima G6PD, glucosio-6-fosfato-deidrogenasi. I globuli rossi utilizzano il glucosio come fonte energetica, inserendo questa molecola in una via metabolica, la glicolisi, necessaria a questo scopo. Il glucosio viene utilizzato anche per la trasformazione del NADP in NADPH, una molecola necessaria per il mantenimento della struttura tridimensionale del globulo rosso (la classica forma a disco biconcavo) e per evitare che l'emoglobina venga ossidata: l'emoglobina ossidata, infatti, non ha più affinità di legame con l'ossigeno. Il G6PDH è utile proprio per la produzione del NADPH, ed una sua carenza si traduce nell'ossidazione dell'emoglobina; l'emoglobina ossidata va incontro a denaturazione e precipita nel globulo rosso, il quale perde la sua forma e va incontro a rottura (lisi); si instaura quindi il quadro tipico dell'anemia emolitica. Il deficit di G6PDH tuttavia non è sufficiente, di per sé, a determinare l'emolisi: questa si verifica in effetti solo dopo l'assunzione di sostanze dal forte potere ossidante (in queste circostanze il deficit dell'enzima causa l'incapacità dell'organismo di tamponare il potere ossidante delle sostanze ingerite): le fave ed altri legumi sono in grado di scatenare la crisi emolitica (da cui il nome della patologia); la crisi è scatenata anche dall'assunzione di alcuni farmaci. Esistono numerose varianti alterate di G6PDH: la patologia vera e propria si manifesta in effetti quando la riduzione dell'attività enzimatica è inferiore al 25% del normale. Nei casi scatenati da farmaci la crisi può manifestarsi a distanza di 2-3 giorni dall'assunzione, mentre nei casi scatenati dalle fave sono sufficienti alcune ore. Nelle forme gravi l'emolisi è massiva, il quadro anemico è grave e si osservano urine molto scure; l'ittero è accentuato e si manifestano sovente dolori addominali. Poiché l'emolisi è accentuata a carico delle cellule più vecchie (che accumulano maggiormente l'emoglobina precipitata) di solito si osserva un'auto-limitazione successiva alla crisi. Il favismo è una condizione ereditaria che si trasmette come carattere legato al cromosoma X e che si esprime pienamente solo nei soggetti di sesso maschile che hanno un solo cromosoma X; nelle femmine, che hanno due cromosomi X il quadro è fortemente attenuato (tanto che possono essere considerate portatrici sane) dalla presenza di un cromosoma senza alterazione. Le femmine, portatrici sane, possono trasmettere il carattere ai figli maschi (con una probabilità di 1/2 per ogni concepimento). I soggetti affetti non trasmettono la malattia ai propri figli maschi mentre trasmettono lo stato di portatore sano alle proprie figlie femmine.

In laboratorio il quadro che caratterizza il soggetto favico durante le crisi è caratterizzato da sferocitosi periferica, frammentazione dei globuli rossi, aumento dei reticolociti e della bilirubina indiretta.

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

Si tratta di un'anemia emolitica da difetto globulare che non insorge su base ereditaria; le membrane dei globuli rossi vengono attaccate dal sistema del complemento (un gruppo di proteine coinvolte nei meccanismi di difesa immunitaria) con conseguente massiccia lisi intravascolare ed emoglobinuria (presenza di emoglobina nelle urine). Questa anemia colpisce giovani adulti e si manifesta con emissione di urine rosso-scuro spesso dopo uno sforzo fisico o un episodio infettivo. A dispetto del nome gli episodi di emoglobinuria notturna non rappresentano una costante ma si manifestano solo nel 25% circa dei pazienti.

ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSA EXTRAGLOBULARE

Se le anemie emolitiche da difetto globulare sono causate da alterazioni qualitative e/o quantitative dell'emoglobina, in questo caso l'emolisi non è causata da alterazioni dell'emoglobina ma da distruzione dei globuli rossi da parte di anticorpi.

ANEMIE EMOLITICHE DA ISOANTICORPI

Escludendo le trasfusioni con sangue di gruppo sanguigno incompatibile (una evenienza oramai superata dai controlli effettuati prima della trasfusione), le uniche anemie emolitiche da isoanticorpi sono quelle causate da incompatibilità materno-fetale, che si traducono essenzialmente nella malattia emolitica del neonato (MEN). La MEN è causata da incompatibilità di gruppo sanguigno tra madre e feto, con passaggio attraverso la placenta di anticorpi materni (isoanticorpi) diretti contro i globuli rossi del feto. L'incompatibilità può riguardare sia il sistema ABO che il sistema Rh; nell'ambito del sistema ABO si verifica se la madre è di gruppo zero ed il feto è di gruppo A o B o AB, determinando una condizione benigna nota come ittero neonatale che non ha conseguenze rilevanti per il bambino. L'incompatibilità Rh è invece più rilevante e si manifesta quando la madre è Rh negativa ed il feto Rh positivo; solitamente durante la prima gravidanza la donna sviluppa gli anticorpi contro il fattore Rh (fenomeno noto come "isoimmunizzazione") che non provocano danni al feto. Alla successiva gravidanza questi anticorpi possono svolgere il loro ruolo litico nei confronti di un eventuale ulteriore feto Rh positivo. Questa situazione è oggi nota e le madri primipare Rh negative vengono sottoposte ad uno specifico trattamento farmacologico che evita l'instaurarsi del problema nella successiva gravidanza. L'entità del fenomeno emolitico, quando si manifesta, è variabile, e va dall'ittero nelle prime settimane di gravidanza fino ad una sintomatologia grave con edema, emorragia, epato-splenomegalia che causano morte intrauterina o post-partum. I neonati che sopravvivono subiscono danni neurologici causati dall'accumulo di bilirubina indiretta (i cui elevati livelli sono conseguenza dell'emolisi).

ANEMIE POSTEMORRAGICHE

Le anemie postemorragiche si instaurano a seguito di un fenomeno di emorragia acuta, le cui cause possono essere, come è facile immaginare, molteplici: rottura di grossi vasi a seguito di traumi, emorragie gastrointestinali dovute ad ulcere e tumori, ferite operatorie o da armi da fuoco, emorragie emorroidarie, emorragie per difetti nei fattori di coagulazione, ematurie, gravidanza extrauterina, sepsi gravi, leucemie acute, rottura della milza, infarto intestinale ecc. Un soggetto adulto normale può sopportare una perdita fino al 50% del volume dei suoi globuli rossi, purchè tale perdita avvenga con relativa lentezza, cioè nell'arco di 24 ore; se la perdita è più repentina anche quantità inferiori a quella quota possono portare a morte. Al contrario, perdite inferiori ai 500 millilitri generalmente sono ben tollerate e non causano particolari disturbi, a parte l'instaurarsi di una transitoria anemia postemorragica. Durante l'emorragia si osserva un calo della pressione arteriosa, un aumento della frequenza cardiaca, disturbi neurologici più o meno gravi. Terminato il fenomeno emorragico, nell'arco di una settimana l'equilibrio eritrocitario e di emoglobina viene ripristinato e si osserva innanzitutto un aumento delle piastrine, successivamente dei globuli bianchi e quindi un aumento dei globuli rossi; solo dopo 2 settimane si può apprezzare anche il ritorno dell'emoglobina ai valori normali.