

Dott. Med. Luca Germagnoli

Labpoint Lugano

16/02/2023

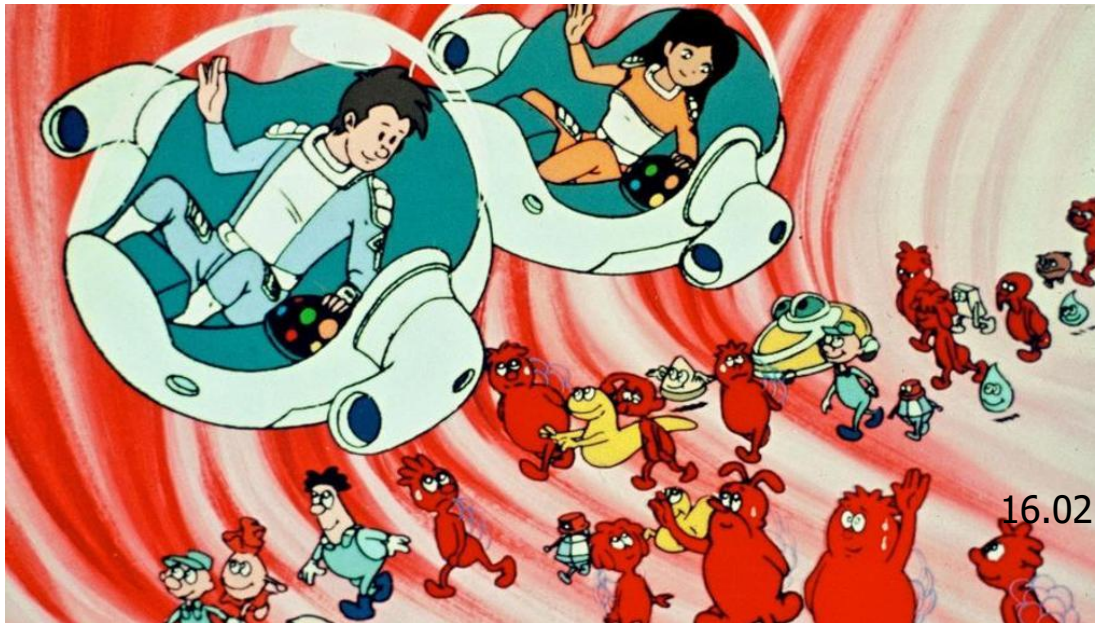
1

# IL SANGUE

E' un tessuto (liquido) costituito da differenti tipi di cellule caratterizzate da specifiche funzioni

Parte liquida (plasma, senza anticoagulante)(siero, provetta prelevata con anticoagulante)

Parte corpuscolata, costituita dalle cellule del sangue (elementi corpuscolati) → globuli bianchi, globuli rossi e le piastrine



16.02.2023

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

Contiene una serie di parametri numerici, a misura diretta oppure derivata:

- conta numerica totale delle popolazioni cellulari
- quantità totale di emoglobina
- un insieme di rapporti tra emoglobina e globuli rossi
- numero delle piastrine
- le caratteristiche delle differenti popolazioni di leucociti
  
- La classificazione dei globuli bianchi nelle 5 popolazioni normali



16.02.2023

3

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## **WBC (White Blood Cells), Globuli bianchi, leucociti-**

Conta ( $\times 10^9/L$ ) dei globuli bianchi, comprende: granulociti neutrofili (Ne%, in percentuale sul totale dei leucociti e Ne#  $\times 10^9/L$  come conta assoluta, oppure Neut% e Neut#), linfociti (Ly% e Ly# oppure Lymph% e Lymph#), monociti (Mo% e Mo# oppure Mono% e Mono#), eosinofili (Eo% e Eo# oppure Eos% e Eos#), basofili (Ba% e Ba#, oppure Baso% e Baso#)

Conta %, oppure conta assoluta (#)? → SEMPRE conta assoluta. Un aumento/riduzione della % non sempre corrisponde ad un aumento/diminuzione del numero assoluto

Leucociti GRANULOSI («GRANULOCITI») e NON GRANULOSI, cioè privi di granuli evidenti (quasi sempre)

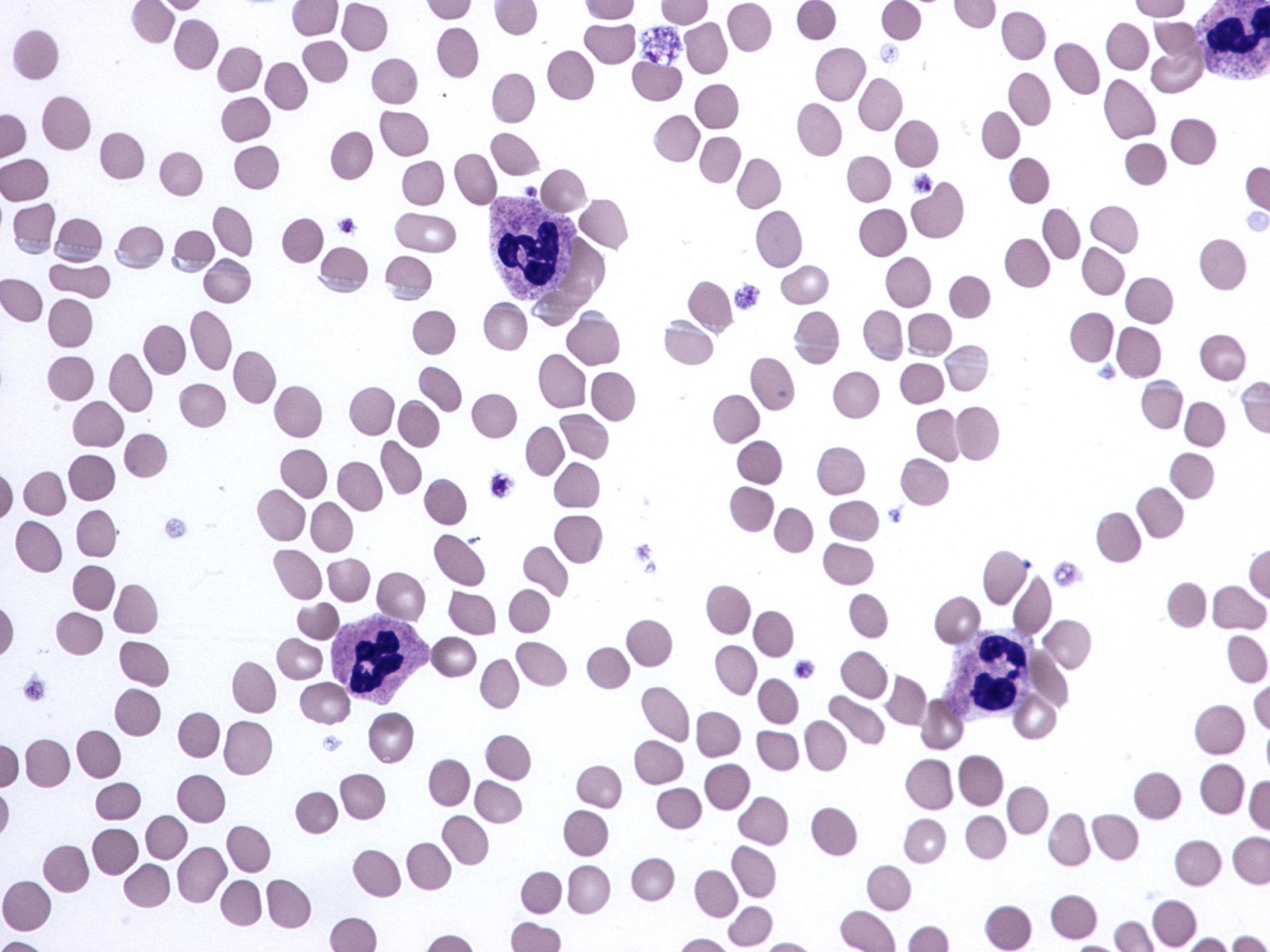


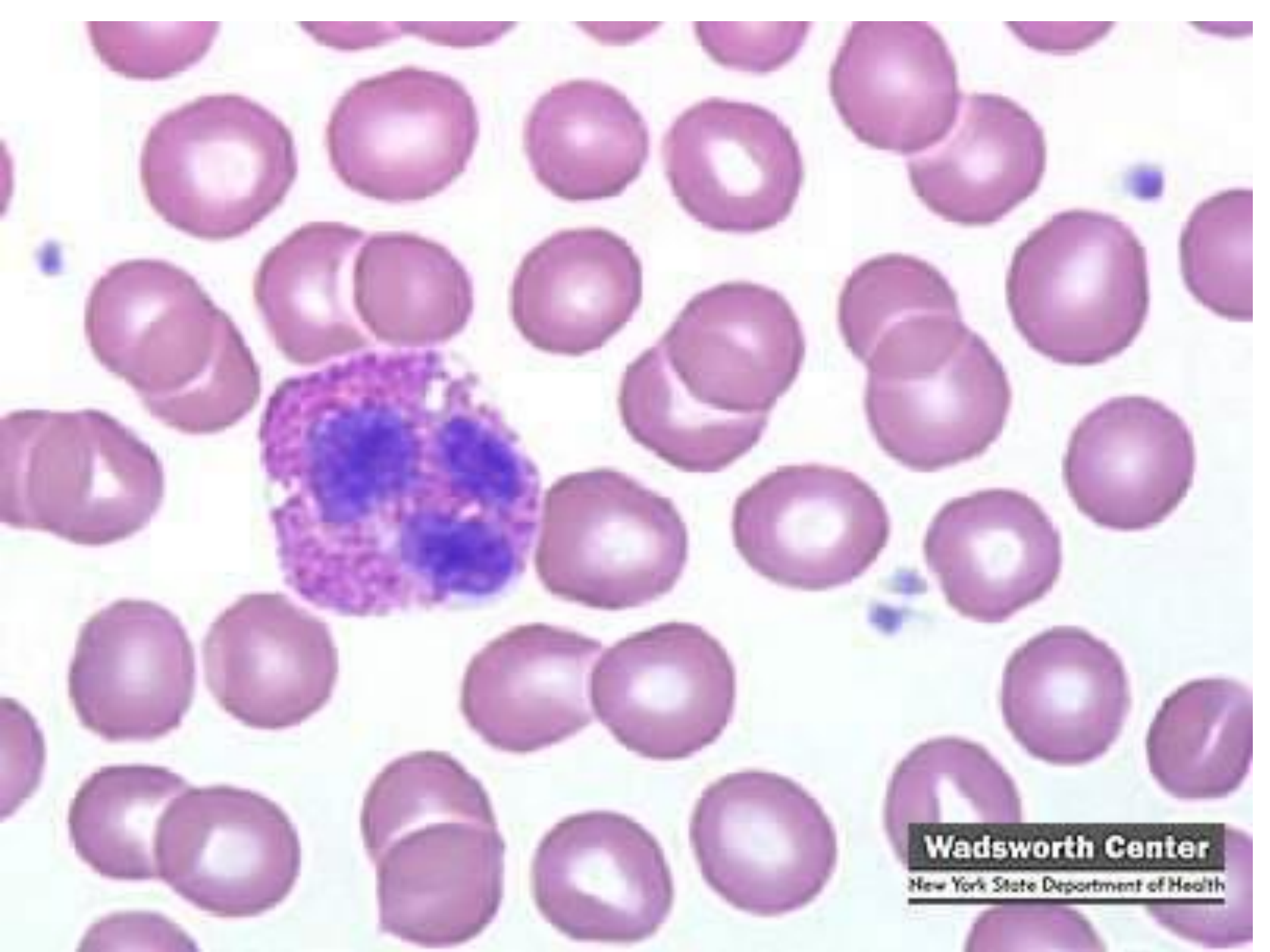
Neutrofilia, Linfocitosi, Monocitosi, Eosinofilia, Basofilia; sempre #



Neutropenia, Linfopenia, Monocitopenia, sempre #

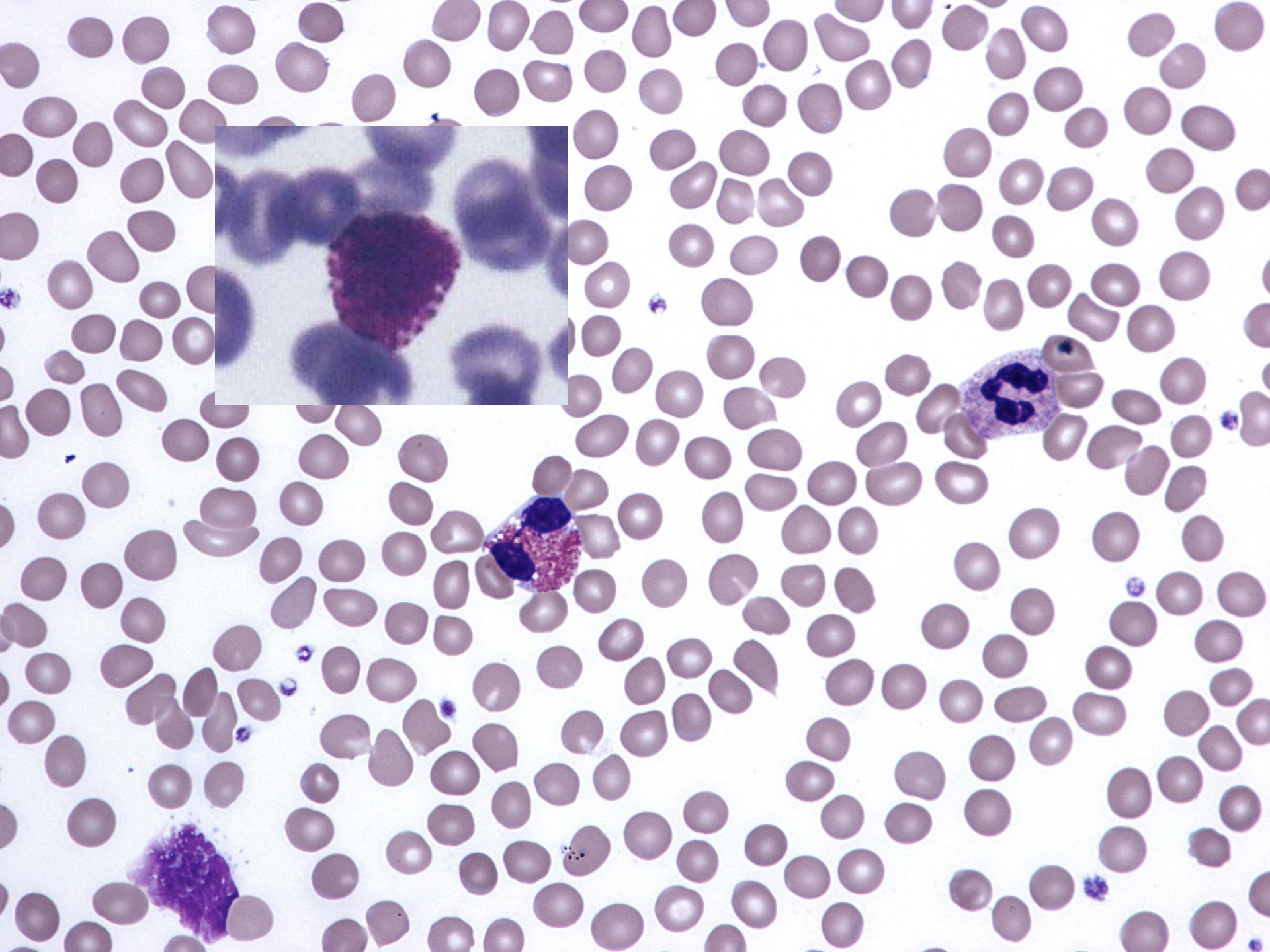






**Wadsworth Center**  
New York State Department of Health





# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## **RBC (Red Blood Cells), globuli rossi, eritrociti, emazie**

Conta solo assoluta ( $\times 10^{12}/L$ ) dei globuli rossi

Hanno forma di disco biconcavo

Non contengono nucleo

Trasportano ossigeno e anidride carbonica (emoglobina)

Si originano nel midollo osseo  $\rightarrow$  eritoblasto  $\rightarrow$  perdita del nucleo  $\rightarrow$  reticolocita (con tracce di RNA)  $\rightarrow$  eritrocita

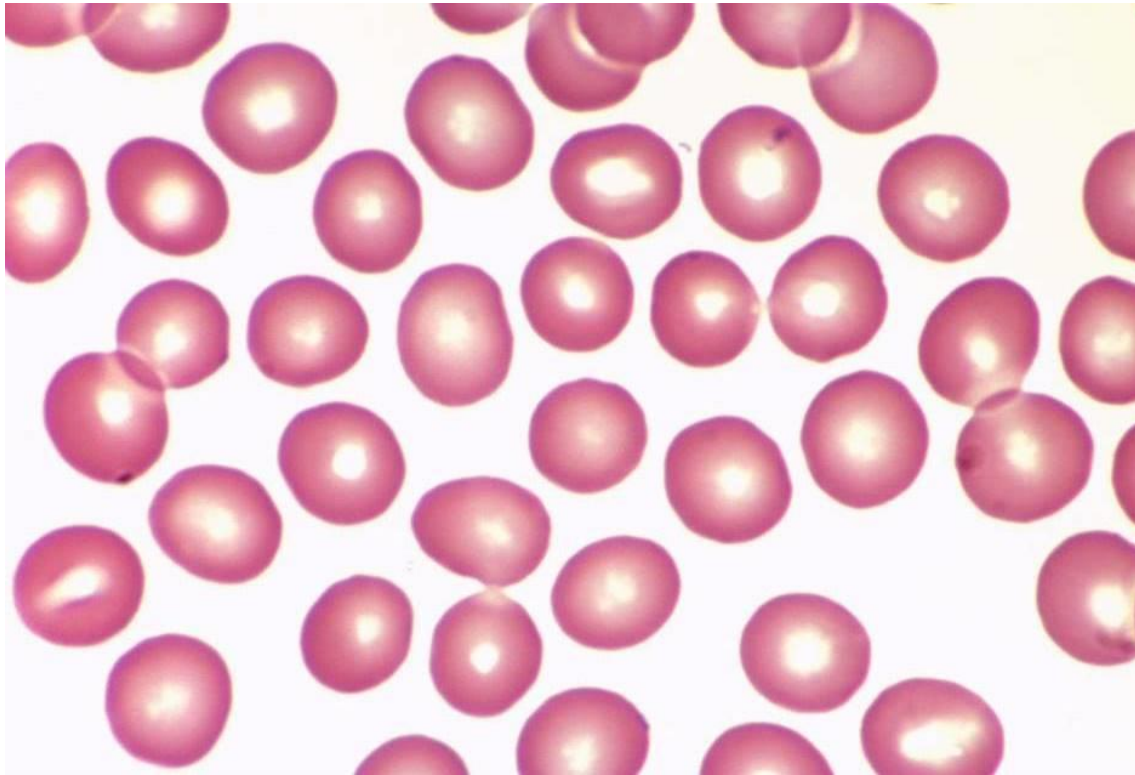


Eritrocitosi, Poliglobulia, Policitemia



# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

**RBC (Red Blood Cells), globuli rossi, eritrociti, emazie**



# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

**Hb, (emoglobina)**, anche indicata come Hgb, Hb

Quantità totale di emoglobina del paziente (g/dL) (g/L)

**MCV, (Mean Corpuscular Volume)**, volume corpuscolare medio,  
volume globulare medio

Rappresenta la media del volume dei globuli rossi; viene misurato direttamente sui vari sistemi automatici di conta cellulare (fL  $\rightarrow 10^{-15}$ L)

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

**Hb, (emoglobina)**, anche indicata come Hgb

- Il globulo rosso contiene quasi esclusivamente emoglobina

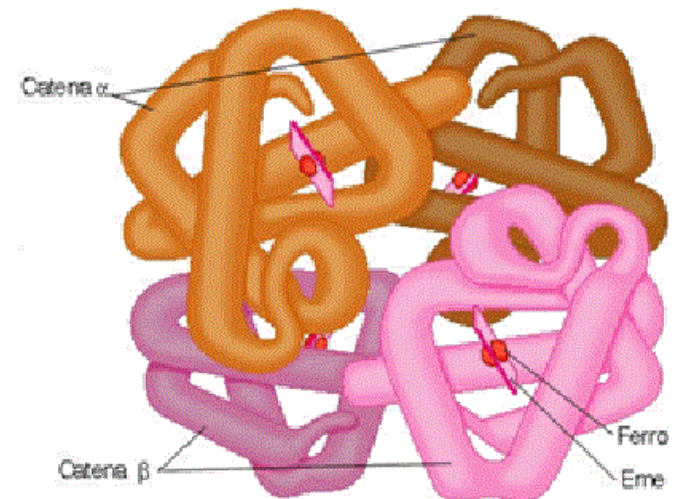
- parte proteica: *globina*

- parte non proteica *EME*

- Il gruppo eme racchiude al centro il FERRO.

- In una molecola di emoglobina sono 4 atomi di ferro.

- L'ossido-riduzione a carico del ferro consente il legame e il rilascio dell'ossigeno



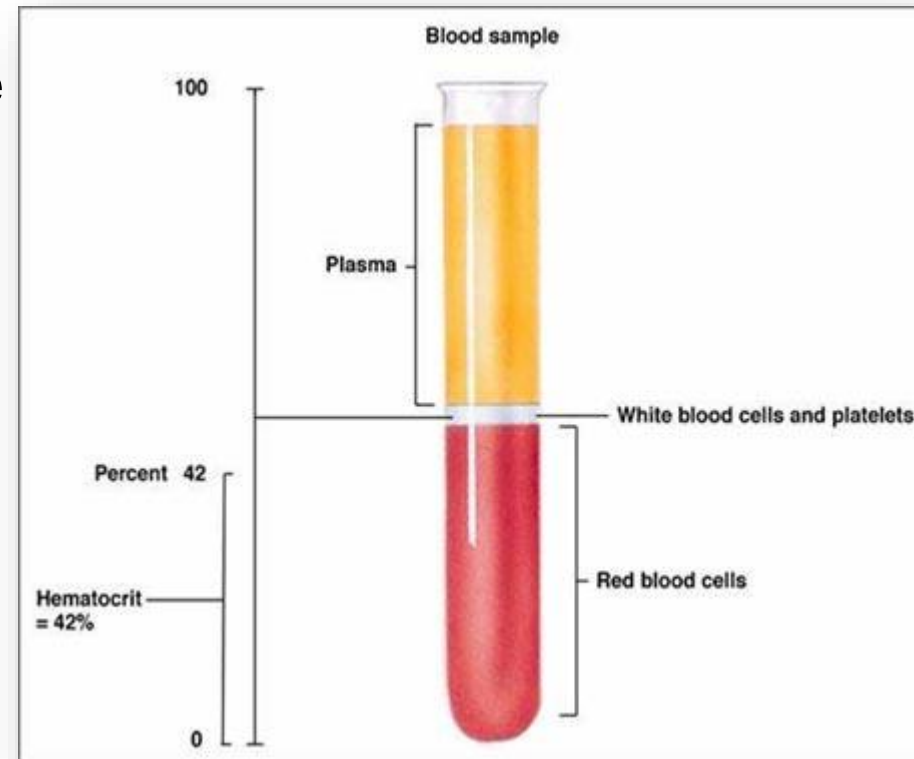


# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

**Ht, (ematocrito)** talora indicato come Hct, haematocrit,

Rappresenta la percentuale (%) della parte corpuscolata (globuli bianchi, rossi e piastrine ed eventuali precursori degli stessi) rispetto al volume totale del sangue intero.

Si ricava dal calcolo  $RBC \times MCV / 10$ .



**PCV, Packed Cell Volume**, sinonimo di ematocrito.

Denominazione corretta (ICSH; International Committee for Standardization in Haematology) dello stesso.

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## **MCH, (Mean Corpuscular Hemoglobin),**

emoglobina corpuscolare media.

Quantità (pg, picogrammi,  $10^{-12}$ g) media di emoglobina contenuta nei globuli rossi.

Si ricava dal calcolo  $Hb \times 10 / RBC$ .

***CROMIA***

$$MCH = \frac{Hgb}{RBCs} \times 10$$

## **MCHC, (Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration),**

concentrazione dell'emoglobina corpuscolare media

Concentrazione (g/dL)(g/L) dell'emoglobina rispetto all'ematocrito; indice di **cromasia** (→ «colore» del globulo rosso).

Si ricava dal calcolo  $Hb \times 100 / Ht$ .

$$MCHC = \frac{Hgb}{\frac{MCV \times RBCs}{10}} \times 100$$

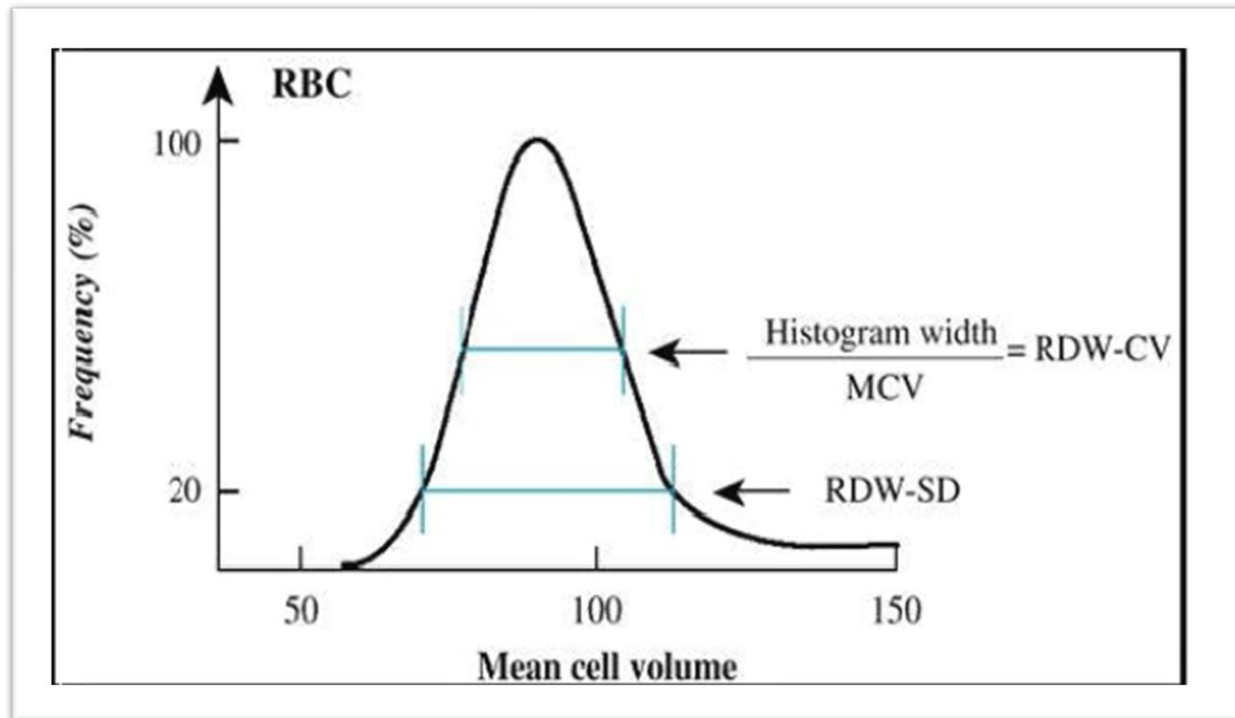
«mitico» 36%

## RDW, “Red Cell Distribution Width” <https://www.spaziorem.it/80/rdw-sd.html>

Indice di [aniso\(poichilocitosi\)](#), ovvero della variabilità volumetrica (dimensionale) e (morfologica (di forma)) dei globuli rossi.

Nella forma più semplice viene calcolato come coefficiente di variazione (CV: media/deviazione standard) dei volumi degli eritrociti.

Viene automaticamente calcolato ed espresso graficamente dagli apparecchi contaglobuli.





## PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

**PLT** Platelets, piastrine

Conta ( $\times 10^9/L$ ) delle piastrine → piastrinopenia/piastrinosi (trombocitopenia/trombocitosi)

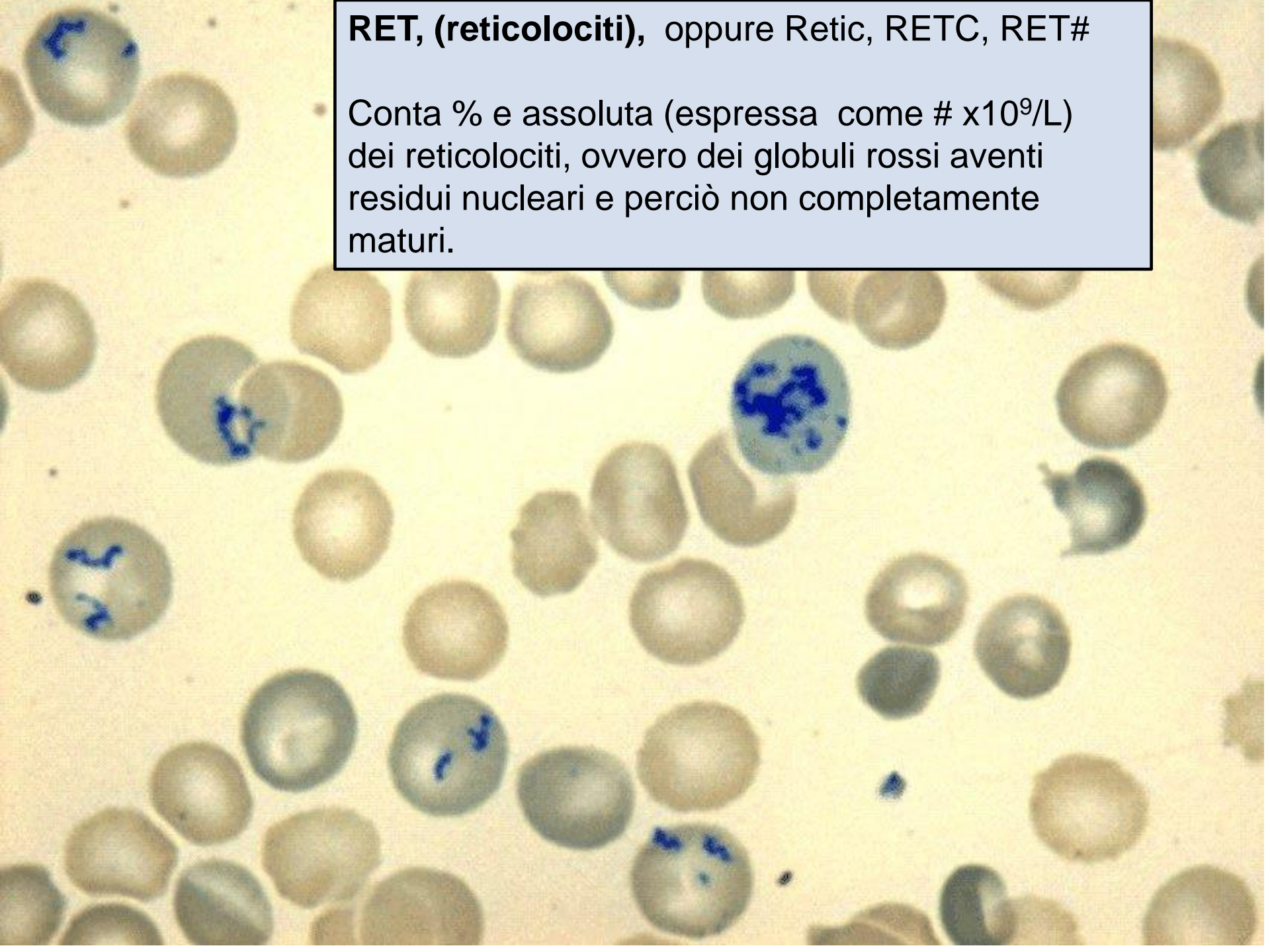
Intervengono nella riparazione di soluzioni di continuo nelle pareti vascolari (prima fase emostatica) con formazione del trombo bianco, successivamente attacco della cascata coagulativa

**MPV** Mean Platelet Volume, volume piastrinico medio

Media dei volumi delle piastrine, espressa in fL. Si tratta di un parametro fortemente condizionato dalla fase preanalitica, che limita il suo utilizzo clinico.

**RET, (reticolociti), oppure Retic, RETC, RET#**

Conta % e assoluta (espressa come # x10<sup>9</sup>/L) dei reticolociti, ovvero dei globuli rossi aventi residui nucleari e perciò non completamente maturi.



# Principali alterazioni morfologiche degli eritrociti

## **Macrocita**

Globulo rosso di dimensioni maggiori del normale ( $>8.5 \mu$  di diametro,  $>95$  fL di volume)

## **Microcita**

Globulo rosso di dimensioni minori del normale ( $<7\mu$  di diametro,  $<60$  fL di volume)

## **Sferocita**

Globulo rosso sferico, senza depressione centrale, per alterazione geneticamente determinata della membrana

## **Dacriocita (eritrocita a goccia)**

Si osserva in alcune patologie ematiche, anche neoplastiche

## **Eritrocita falciforme, a falce**

Globulo rosso a forma di falce per alterazione della precipitazione dell'HbS

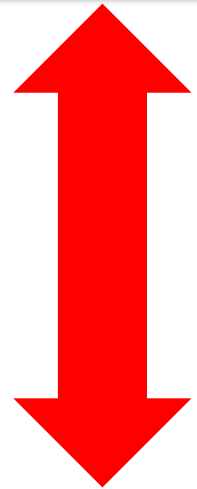
## **Schistocita**

Sono i frammenti di globulo rosso, morfologicamente si osservano come globuli rossi con grossolane alterazioni della morfologia



# Take-home messages

- ✓ Paziente nel suo contesto clinico (analisi fisiologica, patologie concomitanti)
- ✓ i parametri numerici cellulari (presenza di citopenie, leucocitosi, popolazioni cellulari **in #**)
- ✓ MCV, indicatore dimensionale del RBC (**normo, micro, macro-citosi**)
- ✓ MCH, indicatore di **cromia** (quanto il globulo rosso è «colorato» → contenuto in HB (**normo, ipo-cromia**))
- ✓ RDW, indica il grado di anisopoichilocitosi e, quindi, delle condizioni di alterazione del comparto eritroide
- ✓ reticolociti, sempre **in #**
- ✓ **Commenti interpretativi**
- ✓ **MCHC**, poco utile clinicamente; in laboratorio come indicatore della qualità del campione analizzato (emolisi, agglutinazione RBC, torbidità del plasma) e del corretto funzionamento dell'analizzatore; MCHC nella sferocitosi ereditaria (**>36%**)



# ANEMIA: INTRODUZIONE

La WHO (2020) definisce genericamente l'anemia come «una condizione nella quale il numero di RBC o la concentrazione di Hb è inferiore al normale»

La concentrazione ([c]) ottimale di Hb, cioè la [c] richiesta per sostenere le necessità fisiologiche, è variabile da individuo ad individuo e dipende da differenti fattori individuali tra i quali sono l'età, il sesso, l'altitudine di residenza, il fumo, le abitudini nutrizionali, le patologie concomitanti....., la gravidanza

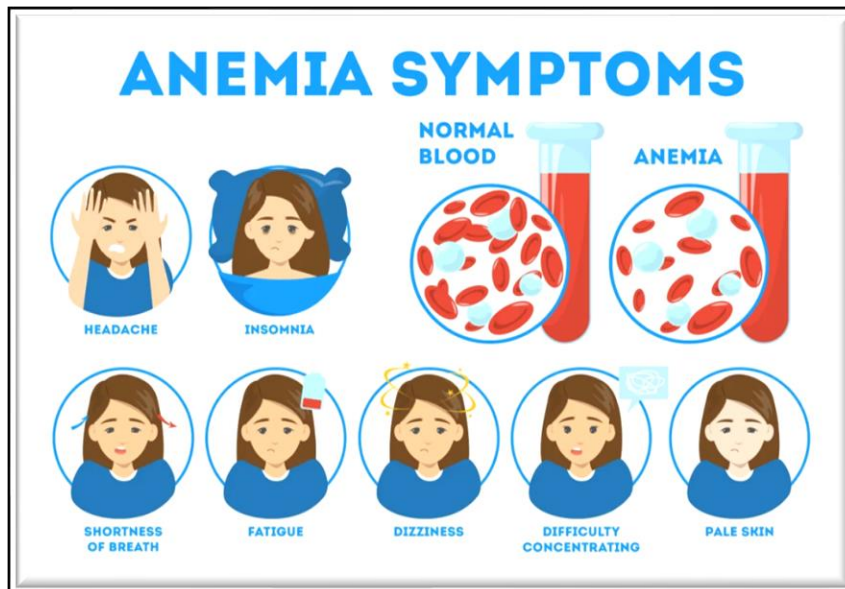
La condizione anemica è un problema sanitario globale che può interessare tutte le età, è presente nel 42% dei bambini a livello globale e nel 40% delle donne gravide

L'anemia rappresenta il disordine ematologico di maggiore frequenza; fattori di rischio sono l'età avanzata, il sesso femminile, l'allattamento e la gravidanza.

# ANEMIA: EZIOLOGIA

Una condizione di anemia si realizza quando: *ERITROPOIESI INEFFICACE*

- La diminuita produzione di RBC rispetto alle necessità per riduzione dell'eritropoiesi
- La accelerata distruzione di RBC, in periferia o nel midollo osseo
- Si ha perdita di RBC a causa di emorragia, acuta o cronica



16/02/2023

20



# ANEMIA: EZIOLOGIA

Una condizione di anemia si realizza:

- La produzione di RBC è ridotta rispetto alle necessità (riduzione dell'eritropoiesi)→
  - Carenze nutrizionali e vitaminiche,
  - Patologie acquisite del midollo osseo emopoietico,
  - Farmaci,
  - Malattie croniche sistemiche infiammatorie (molte patologie autoimmuni, ad esempio)
- La distruzione di RBC appare accelerata
  - Anemie emolitiche,
  - Anemie emolitiche microangiopatiche
- Si ha perdita di RBC a causa di emorragia, acuta o cronica

# ANEMIA: EZIOLOGIA - Ferro

La produzione di RBC è ridotta rispetto alle necessità (riduzione dell'eritropoiesi)→

- **Carenze nutrizionali e vitaminiche**
  - **Carenza di ferro (ID) → anemia (IDA), microcitica ipocromica**
  - Carenza di vitamina B12
  - Carenza di acido folico

Secondo il GBD Study 2016, l'anemia da carenza di ferro costituisce la 4° causa di morbidità e la 1° nella popolazione femminile.

Utilizzando i cut-off per anemia definiti da WHO (Hb <13 g/dL M, <12 g/dL F, <11g/dL in gravidanza), una indagine nel 2010 ha evidenziato la presenza di anemia in 1/3 della popolazione e circa il 50% come risultato di carenza di ferro; la stima globale numerica parla di circa 1.2 miliardi di pazienti affetti.

La stima di semplice carenza marziale, cioè in assenza di anemia, è pari a circa il doppio dei soggetti con anemia.

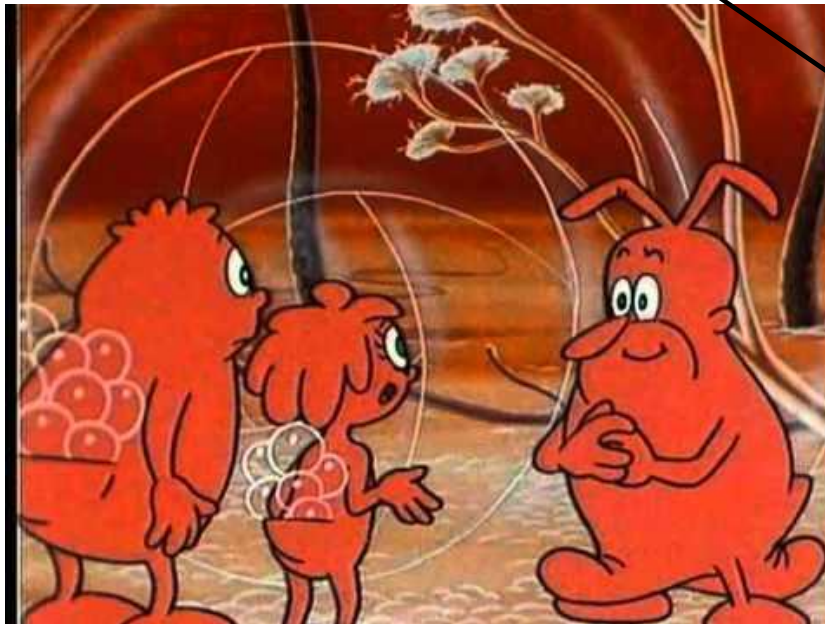
*Lancet 2017; 390(10100):1211-1259  
GBD study*

# FERRO

## CICLO BIOLOGICO

4 tipi cellulari influenzano il contenuto e la distribuzione del ferro:

- gli **enterociti duodenali**, determinano l'assorbimento del ferro alimentare
- i **precursori eritroidi**, gran parte dell'utilizzo del ferro, sono la principale fonte di utilizzo
- i **macrofagi** (sistema reticoloendoteliale), lo storage e il ricircolo
- gli **epatociti**, principale sito di storage, controllo "endocrino" del metabolismo



EPCIDINA



# EPCIDINA

- ✓ Prodotta nel fegato in risposta alle concentrazioni di ferro e di ferro tissutale, infiammazione e richiesta eritropoietica
- ✓ Citochine infiammatorie (IL6) determinano l'aumento della sintesi di Epcidina con conseguente inibizione della liberazione di Fe da SRE (macrofagi, epatociti e enterociti), aumento delle concentrazioni di Ferritina e eritropoiesi ferro-carente
- ✓ ID, la presenza di anemia e ipossiemia inibiscono la secrezione di Epcidina
- ✓ Epcidina può rappresentare la “futura” Ferritina per descrivere lo status marziale e la risposta “biochimica” alla supplementazione, ma:
  - ✓ Analitica basata su MS o RIA, ancora ridotta sensibilità, costo, no elevato throughput, no standardizzazione
  - ✓ ELISA-based, piu' semplici, ancora costosi, scarsa disponibilità sul mercato, no standardizzazione

La misura di Epcidina non è ancora raccomandata nella pratica clinica

# CICLO BIOLOGICO DEL FERRO

Conservare l'omeostasi del Fe richiede l'assorbimento di 1-2 mg/giorno per equilibrare le **perdite, solo dalle cellule desquamate**

- ♣ escrezione del ferro non è regolata, non esistono meccanismi codificati di eliminazione → **IL FERRO NON VIENE ELIMINATO**
- ♣ assorbimento Fe intestinale è altamente regolato
- ♣ Fe viene assorbito dagli enterociti duodenali
- ♣ trasportato all'interno della cellula attraverso trasportatori specifici
- ♣ EME entra nelle cellule con meccanismo differente, ancora sconosciuto
- ♣ esportazione verso il plasma mediante il trasportatore specifico (**ferroportina**)
- ❖ la maggior parte del Fe è presente come ferritina e proviene soprattutto dalla senescenza RBC

# CICLO BIOLOGICO DEL FERRO

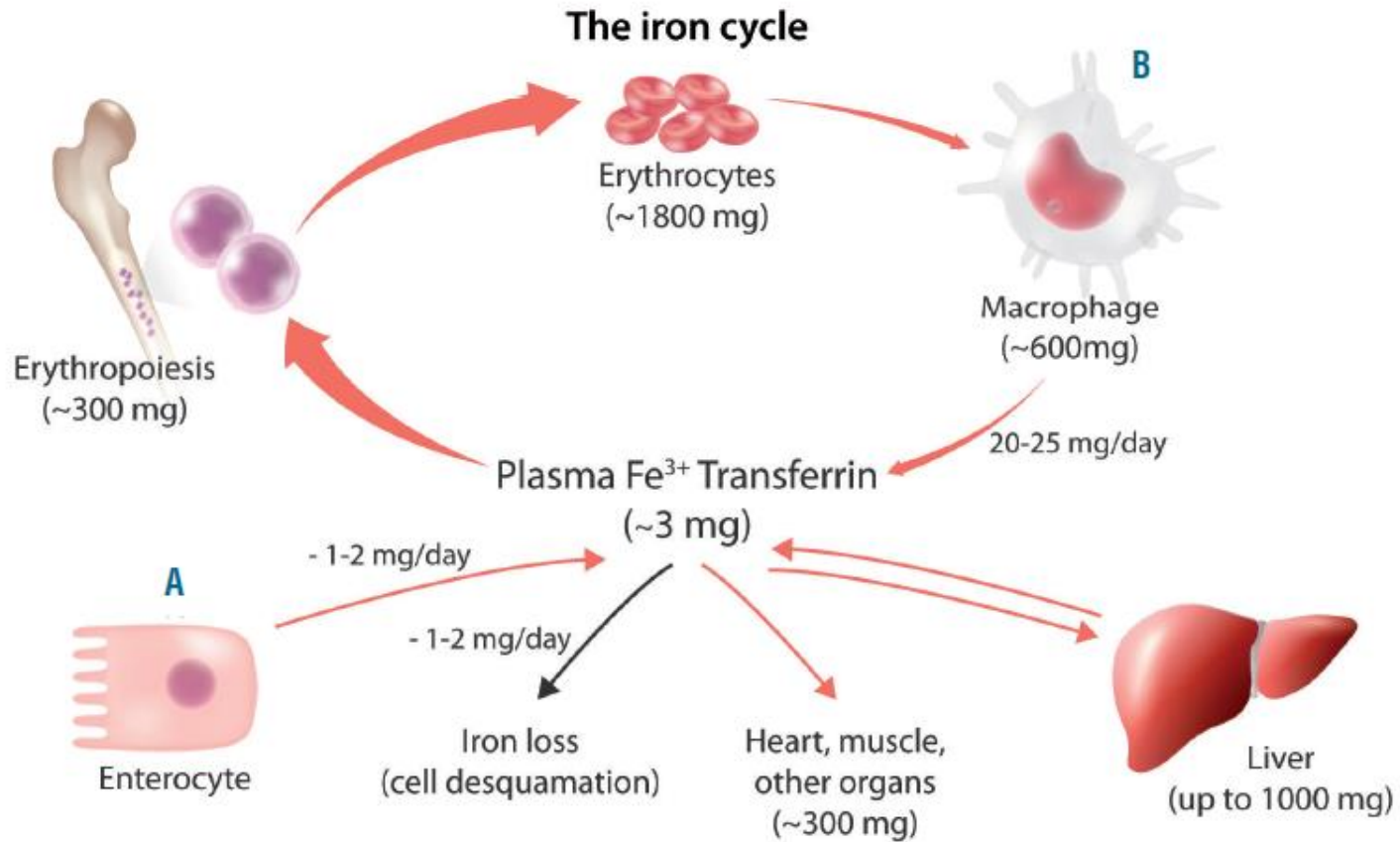
Principale proteina di trasporto Fe  
Aumenta in presenza di carenza  
E' proteina negativa di fase acuta/Ridotta specificità

TSAT, rapporto tra sideremia e Trf , indica la % siti di legame occupati,  
TASAT < 16% diagnosi di carenza

- Fe rilasciato dagli enterociti e macrofiagi lega i siti liberi della proteina vettrice **transferrina**
  - ♣ la capacità di legame normalmente eccede la concentrazione di Fe circolante; la normale saturazione della Trf è pari a circa il 30%
  - ♣ Fe legato alla Trf rappresenta l'unica fonte fisiologica disponibile per le cellule
- ♣ Se la Trf viene saturata, il Fe addizionale presente in circolo è legato a molecole a basso PM (es, citrato) a formare il «ferro non legato alla Trf» (NTBI), facilmente prelevato da alcuni tipi cellulari (cardiomiociti e epatociti), è la frazione labile del Fe plasmatico



# CICLO BIOLOGICO DEL FERRO



16/02/2023

27

# ANEMIA: EZIOLOGIA - Ferro

La condizione di ID fa riferimento alla condizione di inadeguatezza delle riserve di ferro **anche in assenza di anemia conclamata**

IDA con comparsa delle caratteristiche alterazioni morfologiche eritrocitarie + anemia (sintomi+lab).

Più precoce è la comparsa di sintomi legata alla riduzione di ferro nei siti di utilizzo: affaticamento, scarsa compliance all'esercizio e riduzione della performance cognitiva.

*La presenza di co-morbidità può prevenire le alterazioni di MCV e MCH e allo stesso modo trasformare uno stato di anemia microcitica/ipocromica in normocitica/normocromica o in macrocitica.*



# FERRO: EZIOLOGIA- Ferro

L'entità del problema clinico è ancora maggiore se si considerano le situazioni cliniche caratterizzate dalla cd "carenza **funzionale** di ferro" (FID) legata ad una alterata/ridotta mobilizzazione del ferro dai siti di deposito.

Questa condizione è molto eterogenea e si manifesta in corso di malattie croniche, insufficienza renale cronica, neoplasia e di altre condizioni caratterizzate da attivazione infiammatoria.

Produzione/somministrazione di eritropoietina con conseguente divergenza tra richiesta e disponibilità di Fe.

Per tutte le forme di ID l'impatto clinico è importante → sintesi emoglobina (EME), mioglobina, citocromi (enzimi che contengono il gruppo eme che consente il legame di O<sub>2</sub> e il processo della respirazione cellulare).

**Table 1. Main causes of absolute iron deficiency/iron deficiency anemia**

Type of cause	Condition	Pathophysiologic mechanism
Increased iron requirements	Infants, preschool children, adolescents	Rapid growth
	Pregnant women: second and third trimesters	Expansion of maternal and fetal erythroid mass
	ESA treatment	Acute expansion of erythroid mass
Low iron intake	Malnutrition*	Insufficient dietary iron: low heme iron or scarcely bioavailable iron (eg, chelated by phytates)
	Vegetarians, vegans	
Decreased intestinal iron absorption	Gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery	Decreased absorptive surface
	Gluten-induced enteropathy	
	Autoimmune atrophic gastritis	Increased pH
	<i>Helicobacter pylori</i> infection	Increased pH and blood loss
	Drugs: proton pump inhibitors, H <sub>2</sub> blockers	Blocking of gastric acid secretion
	Genetic IRIDA†	High serum hepcidin levels
Chronic blood loss	Hookworm infestation*	Bleeding from gastrointestinal tract
	Gastrointestinal benign and malignant lesions	
	Salicylates, corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs	
	Heavy menses, hematuria	Bleeding from genitourinary system
	Intravascular hemolysis (PNH, march hemoglobinuria)	Urinary loss of hemoglobin (iron)
	Drugs: anticoagulants, antiplatelet compounds	Systemic bleeding
	Defects of hemostasis (hereditary hemorrhagic telangiectasia, von Willebrand disease)	
	Frequent blood donors	Repeated blood letting
Multiple causes (absolute iron deficiency associated with inflammation)	Chronic infections in malnutrition*	Reduced intake, increased proinflammatory cytokines
	Chronic kidney disease	Decreased iron absorption, increased blood loss, reduced hepcidin excretion and increased production, drugs, ESAs
	Chronic systolic heart failure	Decreased iron absorption, increased inflammation, blood loss
	Inflammatory bowel diseases	Decreased iron absorption, increased blood loss, high hepcidin
	Postoperative anemia of major surgery	Blood loss, increased proinflammatory cytokines



# FUNCTIONAL ID (FID)

Le patologie associate a FID hanno le caratteristiche di una attivazione infiammatoria/immune acuta o cronica

Una simile condizione di anemia si manifesta negli anziani e in presenza di insufficienza cardiaca in assenza di chiara infiammazione clinica

Condition	Reduced iron absorption	Increased iron loss
CKD	Anorexia/GI tract edema; frequent use of proton pump inhibitors; use of phosphate chelators; high hepcidin with blockade of duodenal absorption	Uremic platelet dysfunction; antiplatelet therapy and anticoagulation; blood loss from hemodialysis
HF	Anorexia/GI tract edema; high hepcidin with blockade of duodenal absorption	Antiplatelet therapy and anticoagulation
IBDs	High hepcidin with blockade of duodenal absorption; small bowel resection	Chronic diarrhea with high epithelial turnover; GI tract bleeding; use of corticosteroids
Obesity	High hepcidin due to adipose tissue inflammation; bariatric surgery	Increased uterine bleeding (when associated with polycystic ovarian syndrome)
Liver disease	Anorexia/GI tract edema; diarrhea caused by laxatives	Variceal bleeding; thrombocytopenia; coagulopathy
Rheumatologic disorders	High hepcidin with blockade of duodenal absorption	Use of corticosteroids and NSAIDs

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

# LE FERRITINE UMANE

- ✓ nella pratica clinica la ferritina viene utilizzata per la definizione dello stato marziale, sia in caso di carenza, sia di sovraccarico di ferro
- ✓ In condizioni di benessere esiste una relazione diretta tra ferritina ed i depositi .
- ✓ **carezza marziale** → con valore  $< 12$  ( $< 5$  anni)- $15 \mu\text{g/L}$  è marcatore specifico (elevata predittività di carezza marziale).

Lavori non recenti (Guyatt, 1992) indicano la necessità di modificare i valori di cut-off in caso di malattie epatiche ed infiammatorie, rispettivamente  $40 \mu\text{g/L}$  e  $70 \mu\text{g/L}$

L'intervallo di riferimento dipendono dal metodo analitico e dalla popolazione di riferimento, quindi attenzione a confrontare concentrazioni da differenti laboratori

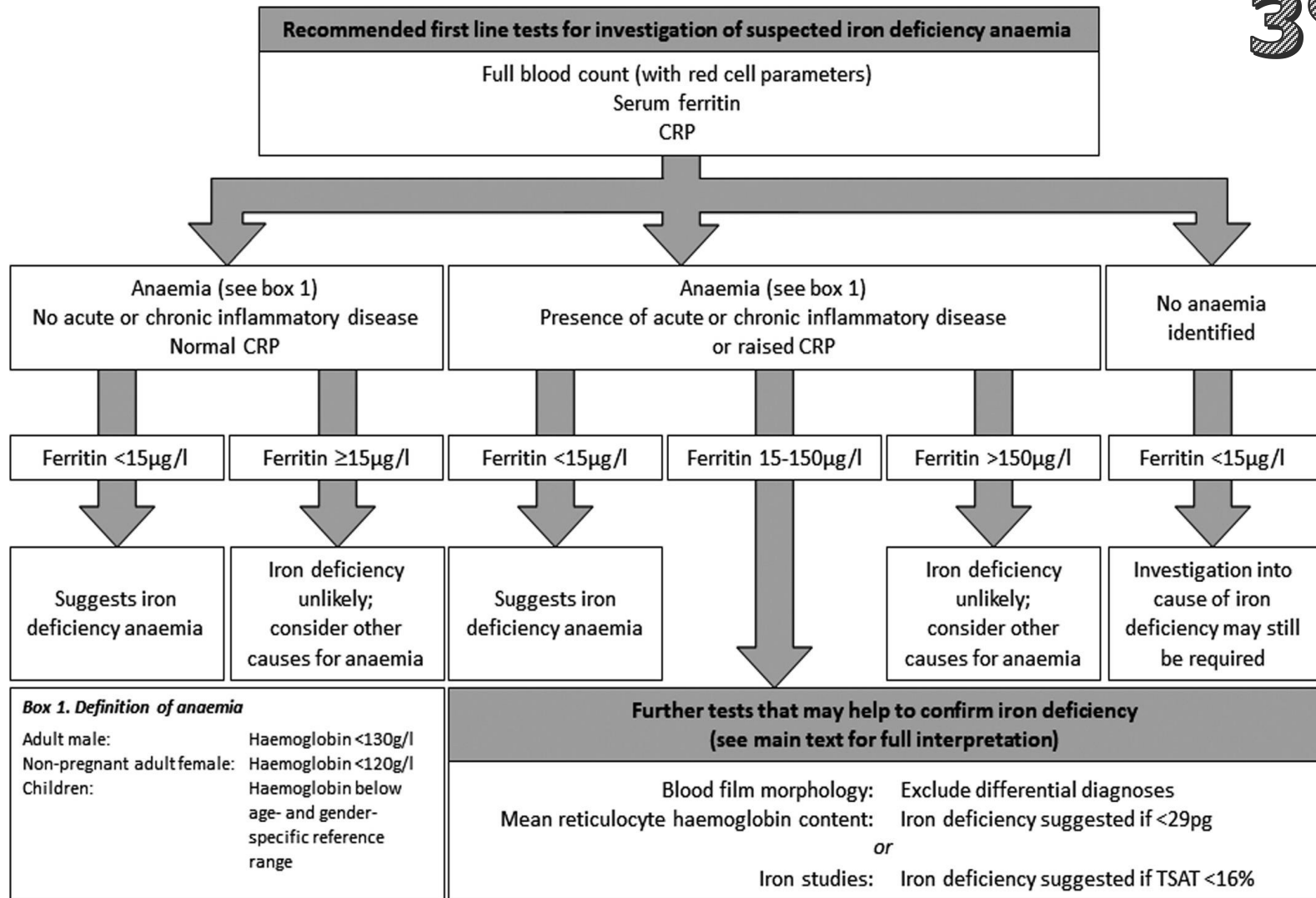
*Concentrazioni all'interno dei valori di riferimento non escludono la carezza marziale nel contesto di patologie infiammatorie (CRP)*



- ✓ **proteina di fase acuta**
- ✓ **in generale ridotta sensibilità**

Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children

3°



# ANEMIA: EZIOLOGIA

La produzione di RBC è ridotta rispetto alle necessità (riduzione dell'eritropoiesi)→

- **Carenze nutrizionali e vitaminiche**
  - Carenza di vitamina B12 → ANEMIA MACROCITICA/MEGALOBLASTICA
  - Carenza di folato → ANEMIA MACROCITICA/MEGALOBLASTICA

B12 e folato: sono necessari per la normale formazione di RBC e WBC, per la riparazione cellulare e nella sintesi del DNA.

Entrambi non possono essere sintetizzati autonomamente dall'organismo, ma devono essere acquisiti con la dieta o supplementazioni vitaminiche.

B12→ carni rosse, pesce, pollame, latte, uova e altri prodotti di origine animale. La B12 viene rilasciata nello stomaco per azione del pH acido, a livello dell'intestino tenue viene legata dal fattore intrinseco (cellule parietali stomaco) e il complesso B12-IF viene assorbito.



# ANEMIA: EZIOLOGIA

La produzione di RBC è ridotta rispetto alle necessità (riduzione dell'eritropoiesi)→

- **Carenze nutrizionali e vitaminiche**
  - Carenza di vitamina B12 → ANEMIA MACROCITICA/MEGALOBLASTICA
  - Carenza di folato → ANEMIA MACROCITICA/MEGALOBLASTICA

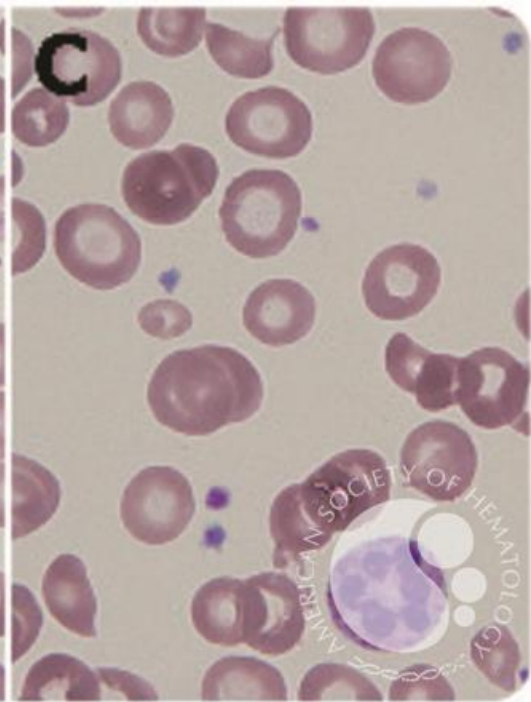
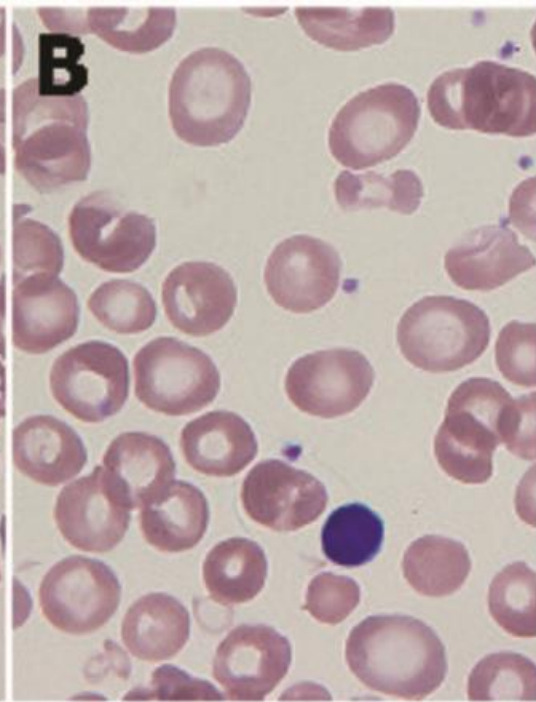
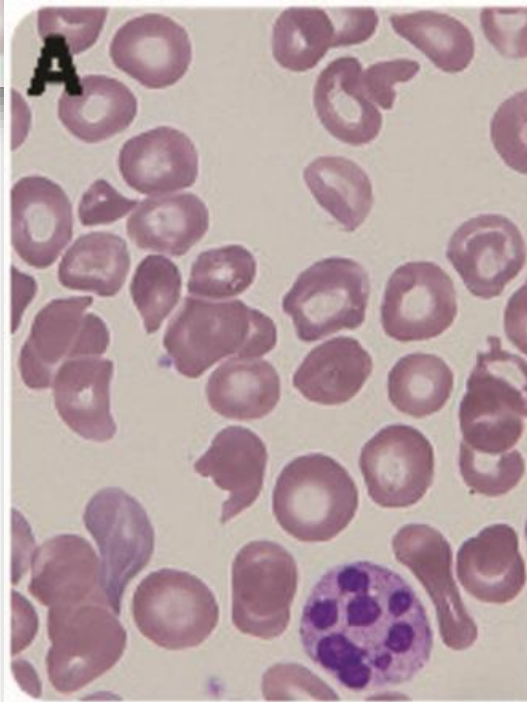
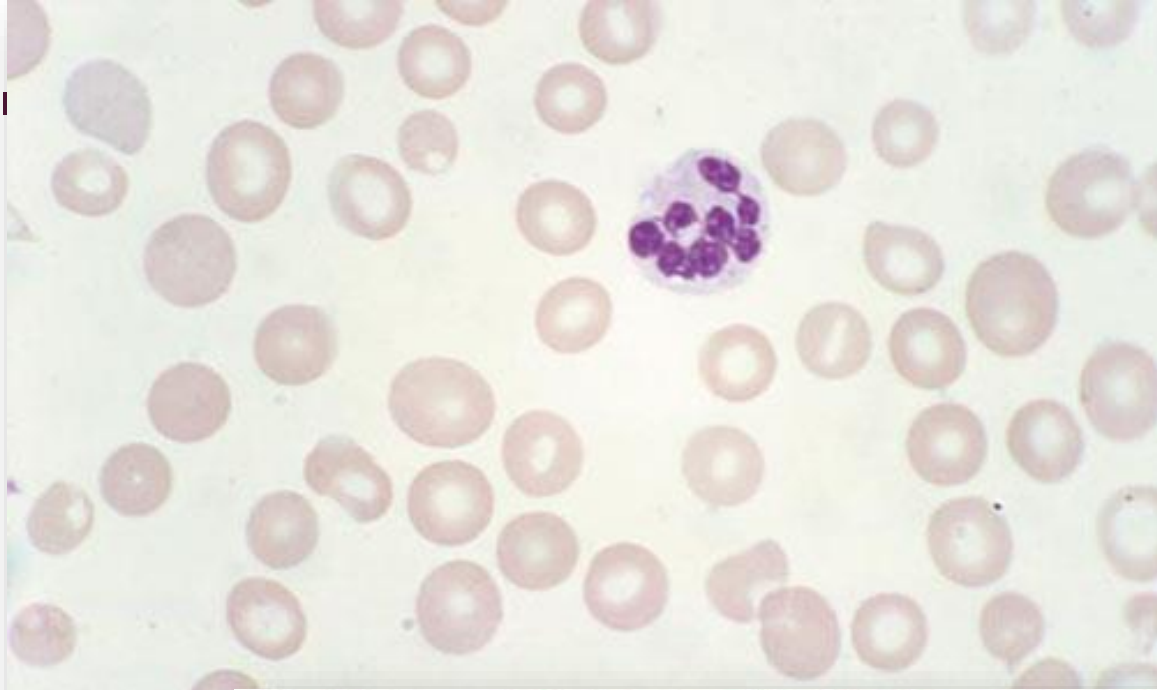
Folato (vitamina B9): nella verdura a foglia larga, agrumi, fagioli, piselli, fegato e lievito.

Assorbimento prevalentemente nel digiuno prossimale con meccanismo passivo ad alte concentrazioni ed attivo a concentrazioni fisiologiche, entrambi i meccanismi sono influenzati dal pH del lume intestinale.

Anemia MACROCITICA → MEGALOBLASTICA, **aspetti morfologici di DISPLASIA**  
Spesso neutrofili ipersegmentati, neutropenia e piastrinopenia-→ citopenia singola o multilineare

B12→ alterazioni neurologiche a carico del cordone posteriore del midollo

Folato → aumentato rischio di difetti del tubo neurale (spina bifida)



# ANEMIA: EZIOLOGIA

Una condizione di anemia si realizza:

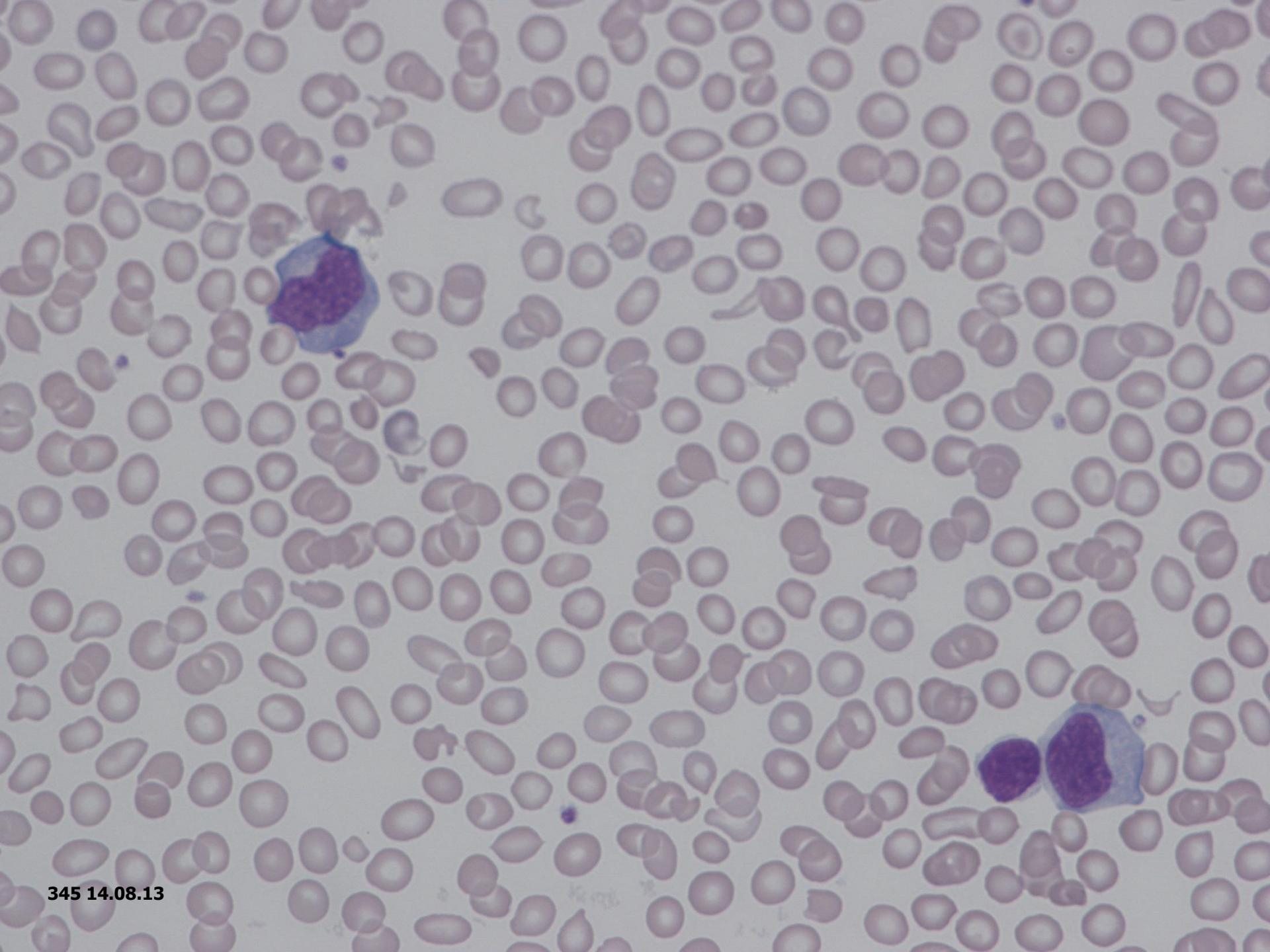
- La produzione di RBC è ridotta rispetto alle necessità (riduzione dell'eritropoiesi)→
  - **Patologie acquisite del midollo osseo emopoietico**, → sindromi mielodisplastiche, sono disordini clonali della cellula staminale, con anemia macro/normocitica con alterazioni cellulari mono-trilineari; leucemie acute e croniche, mieloftisi (macrocitica con tipiche alterazioni eritrocitarie); anemia aplastica e alcuni farmaci (carbamazepina, valproato, cloramfenicolo, isoniazide...)
  - **Farmaci e tossine**, spesso con meccanismo emolitico
  - **Malattie croniche sistemiche infiammatorie (molte patologie autoimmuni, ad esempio)**

# ANEMIA: EZIOLOGIA

Una condizione di anemia si realizza:

- La distruzione di RBC appare accelerata
  - Anemie emolitiche (microcitosi, reticolocitosi, anisopoichilocitosi iperbilirubinemia, splenomegalia):
    - Anemia emolitica autoimmune (verso i propri RBC)
    - Anemia emolitica alloimmune (trasfusioni incompatibili)
    - Infezioni (EBV, CMV, Toxoplasma, Micoplasma)
    - Disordini genetici
      - **Talassemia (riduzione/assenza di una catena Hb)**
      - Emoglobinopatie (anemia a cellule falciformi...)
      - Sferocitosi ereditaria, mutazione autosomica dominante con difetto nella struttura della membrana citoplasmatica, presenza in periferia degli sferociti
      - Carenze enzimatiche (G6PD, PK)





345 14.08.13



**Table 1.** Summary of the most significant values as generally observed from complete blood count, ferritin, osmotic fragility, and red cell morphology tests in the common traits at risk of intermediate or severe conditions in a multi-ethnic society

Traits	Hb	Ferritin	MCV	MCH	RBC	OF	RCM
Iron deficiency	↓	↓↓	↓	↓	↓	N	APC, HY
β-Thalassemia trait	↓	↑↑	↓	↓	↑↑↑*	↓↓↓	APC, HY, TC
α-Thalassemia (-α/αα)	↓ or N	↓N†	↓	↓	↑*	↓	Rare TC, HY
α-Thalassemia (-/αα)	↓	N†	↓	↓	↑↑*	↓↓	APC, HY, TC, rare IB
α-Thalassemia (-α/-α)	↓	N†	↓	↓	↑↑*	↓↓	APC, HY, TC
α-Thalassemia (-/-α)	↓	↑↑↑	↓	↓	↓	↓↓	APC, HY, TC, IB
HbA/HbS	N or ↓†	N	N or ↓†	N or ↓†	N	N or ↓†	N†
HbA/HbC	N	N	N	N	N	N	TC
HbA/Hb E	↓	N†	↓	↓	↑*	↓	APC, HY, TC
HbA/Hb Lepore	↓	↑↑	↓	↓	↑↑↑*	↓↓↓	APC, HY, TC
HbA/HbD	N	N	N	N	N	N	N
HbA/HbX (?)	?	?	?	?	?	??	?

Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; RBC, red blood cell; OF, osmotic fragility; RCM, red cell morphology; N, normal; APC, anisopoikilocytosis; HY, hypochromia; TC, target cells; IB, inclusion bodies.

\*unless folic acid depleted;

†if associated with alpha thalassemia.

?Summary of the most significant blood count, ferritin, osmotic fragility (OF) and red cell morphology (RCM) results, as they are generally observed in the common traits at risk for intermediate or severe conditions in a multi ethnic society.

Morfologia RBC: anisocitosi, poichilocitosi, anisocromia, **microcitosi**, ipocromia (1+), ovalociti (1+), rari dacriociti, target cells rari frammenti; RBC 6.30, Hb 11.7, MCV 59, MCH 19; WBC 12.200/μl, L 68% (**15% ATIP**)

Reticolociti: 1.7%

Elettroforesi Hb (A1 94%, A2 5.3%, F 0.70%): β-tal

Ferritina: 93μg/L (30-400); VCA IgM/IgG: POS

Examination of CBC and peripheral blood smear

MCV <80

Microcytic anemia

Serum iron studies

Low iron and ferritin with high TIBC

Iron deficiency anemia

Low/normal iron and low/normal ferritin with low TIBC

Suggests a component of anemia of chronic disease with iron deficiency anemia

Mentzer index (MCV/RBC) <13  
Thalassemia

MCV 80-100

Normocytic anemia

Reticulocyte count

<2%  
(hypoproliferative)

Leukemias  
Aplastic anemia  
Pure red cell aplasia  
Other marrow failure syndromes

>2%  
(hyperproliferative)

Hemorrhage  
Hemolytic anemias

MCH

MCV >100

Macrocytic anemia

Megalocytes and segmented neutrophils on peripheral smear

Present: megaloblastic

Vitamin B12 and/or Folate deficiency  
Drug-induced

Absent: non-megaloblastic

Alcohol abuse  
Myelodysplastic syndrome  
Liver disease  
Congenital bone marrow failure syndromes

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## MCHC elevato

Alcune patologie cliniche:

- Anemie emolitiche autoimmuni (primitive o secondarie)
- **Sferocitosi eritrocitaria**
- Alcune emoglobinopatie: HbS,

	Patient Results Run 1	Warmed Patient Results Run 2	Reference Range
WBC	4.19	<b>4.24</b>	4.5-10.5 x 10 <sup>3</sup> /μL
RBC	2.90	2.99	3.7-5.3 x 10 <sup>6</sup> /μL
Hgb	8.2	8.3	12.0-15.5 g/dl
Hct	21.6	22.4	36.0-46.0 %
MCV	74.1	74.9	80-100 fl
MCH	28.3	27.8	37-34 pg
MCHC	38.1	37.1	32.0-36.0 g/dL

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hgb}}{\text{MCV} \times \text{RBCs}} \times 100$$

$$\text{HCT} = \text{RBC} \times \text{MCV} / 10$$

16.02.2023

42

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## MCHC elevato

Alcuni interferenti:

### - LIPIDI e IPERTRIGLICERIDEMIA:

- aumento spurio di **emoglobina** da torbidità del plasma
- Possono formare micelle delle dimensioni di una piastrina

$$MCH = \frac{\text{Hgb}}{\text{RBCs}} \times 10$$

	Patient Results Run 1	Plasma replacement Patient Results Run 2	Reference Range
WBC	9.21	9.21	4.5-10.5 x 10 <sup>3</sup> /μL
RBC	4.17	4.17	4.2 -5.8 x 10 <sup>6</sup> /μL
Hgb	14.9	11.1	13.5 -16.5 g/dl
Hct	32.5	32.5	40.0 -49.0 %
MCV	77.9	77.9	80-100 fl
MCH	35.7	24.2	37-34 pg
MCHC	45.8	34.1	32.0-36.0 g/dL

$$MCHC = \frac{\text{Hgb}}{\text{MCV} \times \text{RBCs}} \times 100$$

$$HCT = \text{RBC} \times \text{MCV} / 10$$

# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## MCHC elevato

Alcuni interferenti:

- CRIOAGGLUTININE, alterazioni spurie dei parametri:
  - Riduzione RBC
  - Riduzione HCT
  - Aumento MCV
  - Normale Hb

$$MCH = \frac{Hgb}{RBCs} \times 10$$

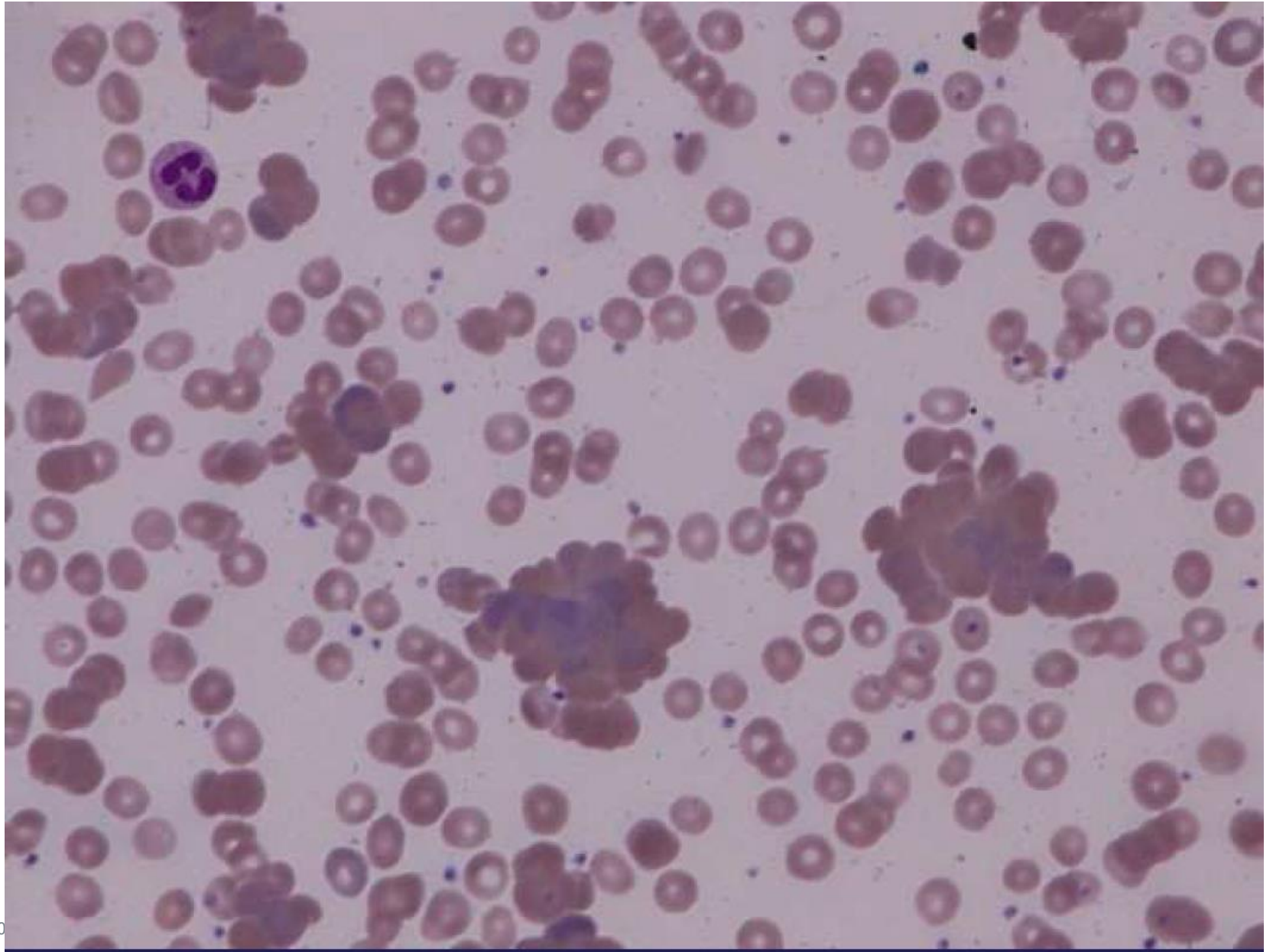
$$MCHC = \frac{Hgb}{\frac{MCV \times RBCs}{10}} \times 100$$
$$HCT = RBC \times MCV / 10$$

	Patient Results Run 1	Patient Results Run 2	Reference Range
WBC	0.64	9.72	4.5-10.5 x 10 <sup>3</sup> /μL
RBC	0.27	3.03	3.7-5.3 x 10 <sup>6</sup> /μL
Hgb	9.1	8.7	12.0-15.5 g/dl
Hct	3.1	30.0	36.0-46.0 %
MCV	116	99.0	80-100 fl
MCH	337	28.7	37-34 pg
MCHC	293.5	29.0	32.0-36.0 g/dL





# Campione con agglutinzioni RBC



# PARAMETRI DELL'ESAME EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO)

## MCHC elevato

$$MCHC = \frac{Hgb}{\frac{MCV \times RBCs}{10}} \quad MCH = \frac{Hgb}{RBCs} \times 10$$

Alcuni interferenti:

- Ittero, emolisi, proteine anomale (picchi monoclonali, ad esempio), leucocitosi importante possono alterare la concentrazione misurata di Hb.

Low Sodium affecting Hct? Electrolyte imbalance	Lipemia, Icterus. Abnormal protein or severe leukocytosis Can affect Hgb	Hemolysis	Cold agglutinin, RBC Agglutination, Rouleaux
Low or Normal MCV, High MCHC Dilute 1:5, correct affected results for dilution factor	Low or Normal MCV, High MCHC 1:5 dilution; Correct results for dilution factor Lipemia or Icterus Only; plasma replacement	Low or Normal MCV, High MCHC <b>Spurious!</b> Recollect sample!	High MCV High MCHC, MCH Decreased RBC, Hct Scan smear for agglutination Warm 15-30 min, mix, rerun Dilute, or do plasma replacement if severe; incubate

# ANEMIA: TERAPIA

Tradizionalmente mediante somministrazione di preparazioni orali:

- Economica
- Efficacia legata alla compliance del paziente (fino al 70% non compliance)
- Frequenti e significativi effetti collaterali, soprattutto a livello gastroenterico (alterazioni del gusto, nausea, vomito, diarrea)
- Terapie di imprevedibile e generalmente lunga durata

Terapia via intramuscolare (Baird, Lancet 1954):

- Dolorose
- Frequenti dosi
- *Rapidamente sostituite dalla via per infusione parenterale venosa*

# ANEMIA: TERAPIA EV

Le preparazioni endovena consentono la correzione rapida della ID, spesso mediante una singola somministrazione, a dosi fino a 1g ed infusione in soli 15-60 minuti

Nelle recenti formulazioni (ferro-carbossimaltoso, ferro-isomaltoside, ferro-oxytolo, ferro-destrano a basso peso molecolare) il ferro elementare è strettamente legato all'interno di nuclei carboidrati con conseguente lento rilascio in circolo

*Le evidenze sulla safety della terapia sono ad oggi numerose ed indicano in generale l'ottima tollerabilità di tutti i preparati*

# ANEMIA: TERAPIA EV

	Carbohydrate	Concentration of elemental iron (mg/mL)	Total dose in one infusion	Test dose required	Recommended maximum dose	Infusion time	Pregnancy category*	Black box warning
Iron sucrose	Sucrose	20	No	No	Multiple doses of 200–300 mg	Over a period of at least 15 min	B	..
Sodium ferric gluconate	Gluconate	12.5	No	No	Multiple doses of 125–187.5 mg	1 h	B	..
Low molecular weight iron dextran	Low molecular weight iron dextran	50	Yes	Yes	Multiple doses of 100 mg or a single infusion of 1000 mg	1 h	C	Yes†
Ferumoxytol	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	30	No	No	Two infusions of 510 mg given 3–8 days apart or a single dose of 1020 mg	15 min	C	Yes‡
Ferric carboxymaltose	Carboxymaltose	50	Yes	No	Two doses of 750 mg, given 7 or more days apart (weight <50 kg); two doses of 15 mg/kg (or 1000 mg) given 7 or more days apart (if weight >50 kg)	15 min	C	..
Iron isomaltoside	Isomaltoside	100	Yes	No	A single infusion, at a dose of 20 mg/kg (or 1000 mg) or up to 3 doses of 500 mg given over 7 days	15 min	No adequate data for use in pregnant women	..

\*US Food and Drug Administration (FDA) pregnancy categories; category B: animal reproduction studies have failed to show a risk to the foetus and there are no adequate and well controlled studies in pregnant women; category C: animal reproduction studies have shown an adverse effect on the foetus and there are no adequate and well controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks. †The US FDA black box warning for iron dextran: "risk for anaphylactic-type reaction. Anaphylactic-type reactions including fatalities have followed the parenteral administration of iron dextran injection". ‡The US FDA black box warning for ferumoxytol: "risk for serious hypersensitivity/anaphylaxis reactions. Fatal and serious hypersensitivity reactions including anaphylaxis have occurred in patients receiving ferumoxytol".

Table 1: Common intravenous iron preparations



# ANEMIA: TERAPIA EV SAFETY

Anafilassi e reazioni allergiche:

- Rare, soprattutto per quanto riguarda le forme clinicamente rilevanti
- Soprattutto associate alle prime formulazioni parenterali (destrano ad alto peso molecolare)



**FIGURE 2** Patient with minor infusion reaction. (A) A typical minor infusion reaction to IV iron with flushing and chest pressure without hypotension, wheezing, stridor or periorbital edema, in 3rd trimester gravida. (B) Photograph taken the next day shows complete resolution of minor reaction, which occurred within 5 min of onset. Premedication with methylprednisolone and famotidine was administered followed by re-challenge and successful administration of planned dose

# ANEMIA: TERAPIA EV SAFETY

## Ipofosfatemia:

- Di recente evidenziazione e caratterizzazione
- In letteratura appare associata particolarmente con ferro-carbossimaltoso rispetto a destrano, oxytolo e isomaltoside
- Legata probabilmente all'aumento dell'escrezione urinaria di fosforo mediato dall'ormone fosfaturico FGF- 23
- Generalmente transitoria con risoluzione nelle 4 settimane successive alla infusione
- Definita con valori di fosforo ematico < 0,65 mmol/L (2.0 mg/dL), generalmente di lieve entità,
- Sintomatologia clinica rara, descritta in letteratura come piu' frequentemente associata a ripetute somministrazioni

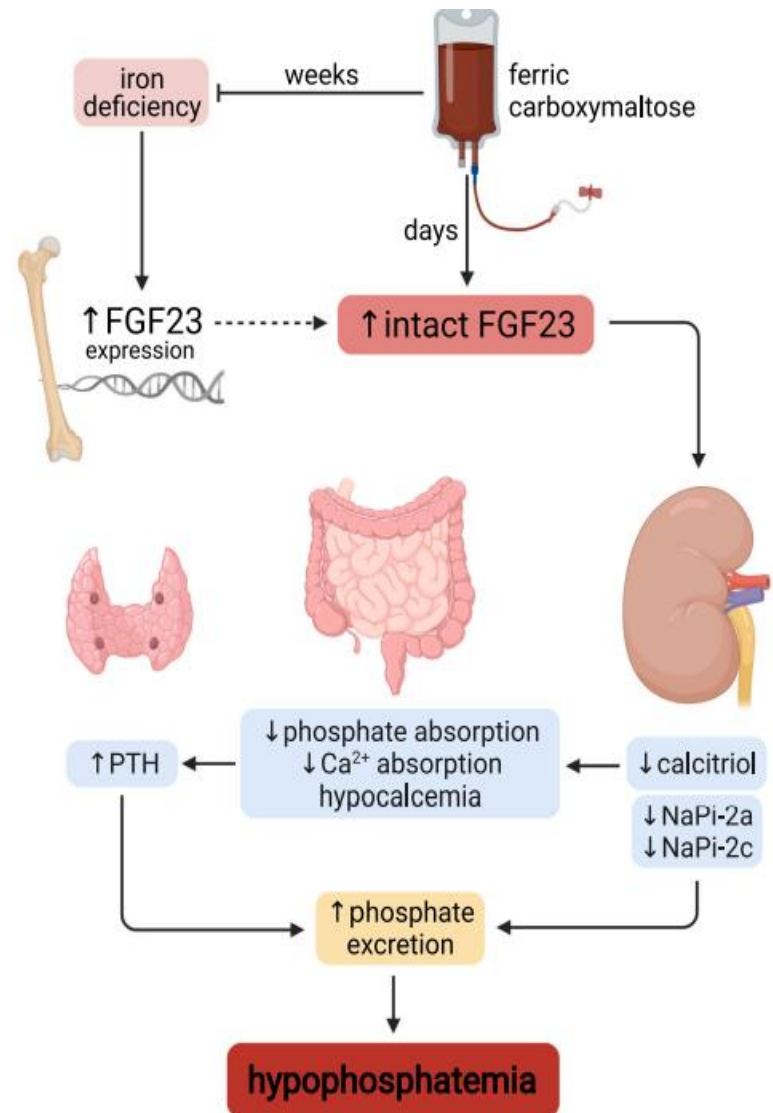
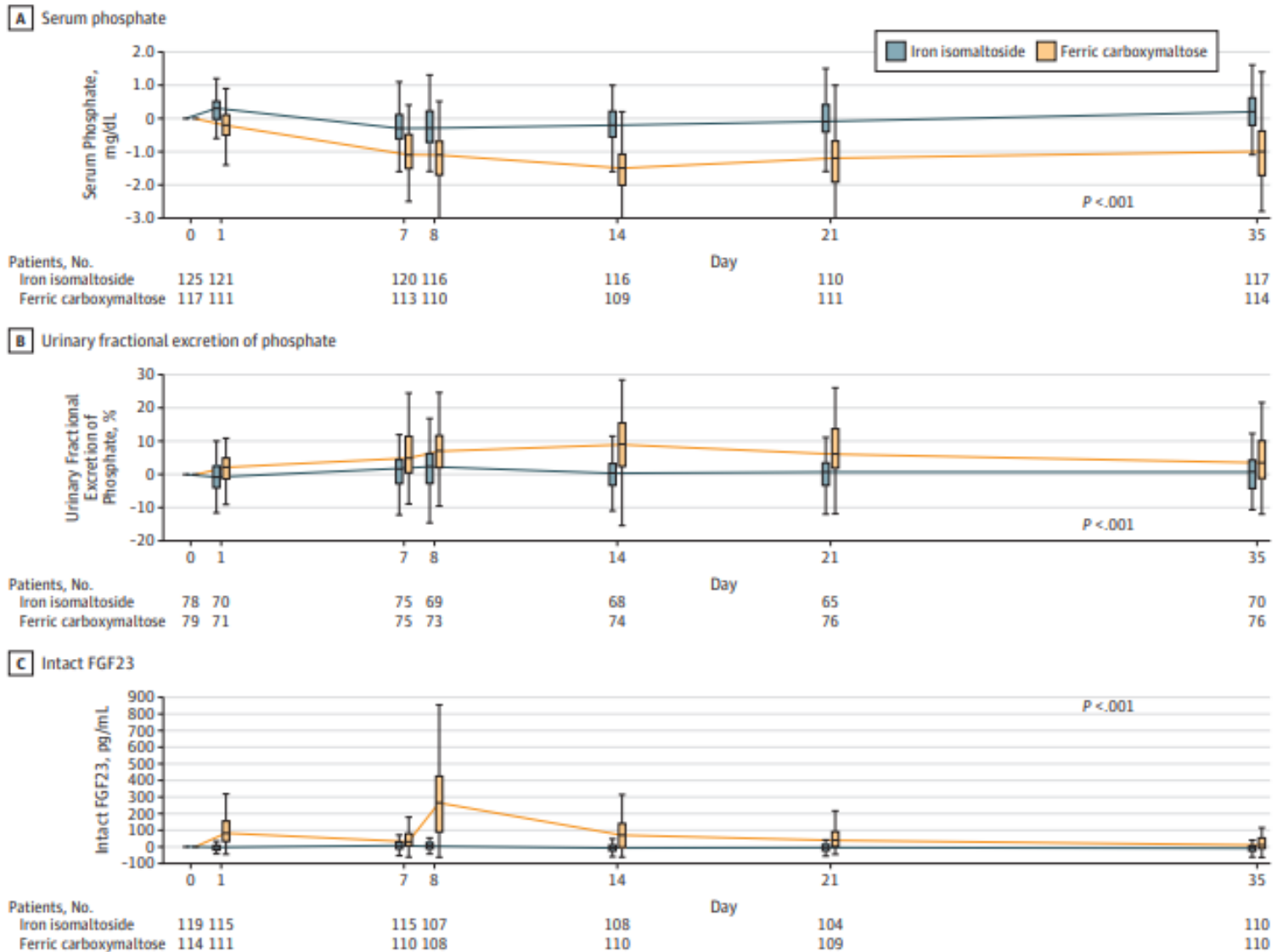


Figure 3. Changes From Baseline in Biomarkers of Mineral and Bone Homeostasis According to Iron Treatment: Pooled Data for Trial A and Trial B



# ANEMIA: TERAPIA *EV Safety*

	Intravenous iron group	Comparator group	Risk ratio (95% CI)	p value
<b>All severe adverse events</b>				
All iron studies	444/10 390 (4.3%)	440/8863 (5.0%)	1.04 (0.93-1.17)	0.41
<b>Severe adverse events by compound</b>				
Ferric carboxymaltose	127/2922 (4.3%)	91/2098 (4.3%)	0.82 (0.64-1.06)	0.16
Ferric gluconate	244/2132 (11.4%)	216/2128 (10.2%)	1.12(0.96-1.30)	0.12
Ferumoxytol	61/1648 (3.7%)	40/1099 (3.6%)	1.04 (0.71-1.53)	0.83
Iron dextran	51/832 (6.1%)	51/576 (8.9%)	1.05 (0.77-1.45)	0.66
Iron isomaltose or iron polymaltose	12/656 (1.8%)	8/424 (1.9%)	1.09 (0.43-2.80)	0.83
Iron sucrose	73/2899 (2.5%)	48/2536 (1.9%)	1.33 (0.96-1.83)	0.14
<b>Severe adverse events by system</b>				
Infections	25/5168 (0.5%)	27/4462 (0.6%)	0.96 (0.63-1.46)	0.7
Gastrointestinal	14/1460 (1.0%)	8/1545 (0.5%)	1.05 (0.63-1.77)	0.84
Cardiovascular	61/4069 (1.5%)	40/3341 (1.2%)	0.94 (0.60-1.46)	0.76
Thromboembolic	16/2798 (0.6%)	15/2439 (0.6%)	0.99 (0.52-1.86)	0.99
Respiratory	3/3461 (0.1%)	4/2788 (0.1%)	0.91 (0.27-3.86)	0.78
Neurological	15/5985 (0.3%)	5/4438 (0.1%)	1.05 (0.47-2.36)	0.47
<b>Other severe adverse events</b>				
Infusion reactions	35/9223 (0.4%)	4/7569 (0.1%)	2.47 (1.43-4.28)	0.0002
Mortality	91/6459 (1.4%)	85/5440 (1.6%)	1.06 (0.81-1.39)	0.87

Data from the meta-analysis by Avni and colleagues<sup>20</sup> are n/N (%). The comparator group of trials included no iron, placebo, or oral iron. 10 390 patients were treated with intravenous iron compared with 8863 in the comparator group (4044 patients treated with oral iron, 1329 with no iron, 3335 with placebo, and 155 with intramuscular iron). No fatal reactions or anaphylaxis reported in 103 trials comprising 10 390 patients treated with intravenous iron. Severe adverse events were defined as grade 3-5 reaction per each adverse event as defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03) grading system.

**Table 2: Severe adverse events reported with intravenous iron versus no iron, placebo, or oral iron**

# GRAZIE PER LA VOSTRA PAZIENZA

