

UNA STRANA ANEMIA

**Dott.sa Carla Breschi
Dott. Adriano Piluso**

Ospedale di Pistoia



**AGGIORNAMENTI IN EMATOLOGIA
SEMINARIO VESCOVILE PISTOIA
15 Ottobre 2016**

CASO CLINICO

Donna di 52 anni nata in Sardegna

Accede all'Ambulatorio Libero Professionale per malessere generale, astenia e riferita anemia (non porta in visione gli esami)

Anamnesi

Negativa per patologie di rilievo

E.O. non si riscontra una obiettività significativa eccetto lieve epatomegalia

Durante la visita la paziente ostenta un ridotto tono dell'umore a configurare uno stato ansioso-depressivo.

Viene comunque avviata ad eseguire esami di routine.

La paziente il giorno dopo viene ricoverata in Psichiatria per una psicosi acuta con allucinazioni.

ESAMI DI LABORATORIO

Globuli bianchi	4000
Globuli Rossi	3.554.000
Hb	10
MCV	99
Piastrine	120.000

GOT	58
GPT	62
GammaGt	79

ESAMI DI INQUADRAMENTO

Sideremia

Transferrina

Ferritina

Reticolociti

Aptoglobina

LDH

Test di Coombs diretto e indiretto

Dosaggio vit. B12 e Folati

Omocisteina

Striscio periferico

Bilirubina totale e diretta

Funzione renale

Markers epatite B e C

Alcolemia

Ecografia addome ed RMN encefalo

RISULTATO ESAMI

Sideremia	ai limiti alti
Transferrina	nei limiti
Ferritina	aumentata (470)
Reticolociti	aumentati (15%)
Aptoglobina	ridotta (13)
LDH	aumentata (455)
Test di Coombs diretto e indiretto	negativi
Dosaggio vit. B12 e Folati	nei limiti
Omocisteina	nei limiti
Bilirubina totale e diretta	nei limiti
Striscio periferico	nella norma
Esame urine e funzione renale	nei limiti
Alcolemia	negativa

Riepilogando abbiamo:

- ANEMIA tendenzialmente macrocitica
- APTOGLOBINA RIDOTTA
- RETICOLOCITI AUMENTATI
- LDH AUMENTATO
- TEST DI COOMBS dir/ind. NEGATIVO

Questo quadro orienta verso una forma di

ANEMIA EMOLITICA NON AUTOIMMUNE

Anemie emolitiche da cause intrinseche al globulo rosso

1. Alterata sintesi dell'emoglobina

Porfirie

Alcune emoglobinopatie (Hb instabili; drepanocitosi)

2. Malattie dovute a difetto della membrana eritrocitaria

Sferocitosi ereditaria

Ellissocitosi ereditaria

Acantocitosi e stomatocitosi ereditaria

3. Alterazioni degli enzimi eritrocitari

Deficit di enzimi del ciclo dei pentosi: glucosio-6 -fosfato deidrogenasi

Deficit di enzimi del ciclo di Krebs: piruvato - chinasi

Deficit di altri enzimi

Anemie emolitiche da cause estrinseche al globulo rosso

1. Immuni

Anemia emolitica autoimmune (da anticorpi caldi, da crioglobuline)

Reazioni trasfusionali

Anemia emolitica autoimmune del neonato

2. Non immuni

Anemia in cardiopatie (protesi valvolari)

Anemia da infezioni

Anemia emolitica microangiopatica

Da sostanze tossiche

EPN

ESAMI DI COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO PER ANEMIA EMOLITICA

In prima istanza si pensa ad un deficit di G6PDH, ma il dosaggio risulta nella norma.

Elettroforesi emoglobina (al fine di escludere emoglobinopatie) : nella norma

Striscio periferico : ndn

ESAMI DI COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO PER ANEMIA EMOLITICA

Anamnesi negativa per :

Protesi valvolari cardiache

Emolisi da marcia

Esposizione a sostanze tossiche come il piombo.

Altre ipotesi:

Emoglobinuria parossistica notturna?

Lieve piastrinopenia e leucopenia

Non evidenza di emoglobinuria; ne' anamnesi positiva per trombofilia.

Esame citofluorimetrico dei globuli rossi negativo esclude questa possibilità diagnostica.

Ecografia addome completo:
steatosi epatica.

Markers epatite B e C negativi.

Alcolemia , piu' volte ripetuta, negativa.

Nel frattempo giunge il referto della RMN encefalo che era stata richiesta per gli episodi di allucinazioni manifestati dalla paziente.

Il referto RMN dimostra la presenza di alterazione di segnale a livello dei nuclei della base (compatibili con depositi di materiale metallico)

Rivedendo l'anamnesi familiare si scopre inoltre che un cugino è morto di cirrosi epatica e che altri familiari hanno avuto problemi psichiatrici.

Riassumendo abbiamo:

- Referto della RMN encefalo che dimostra alterazioni di segnale compatibili con presenza di depositi di materiale metallico a livello dei nuclei della base.
- Alterazione degli enzimi epatici
- Anamnesi familiare positiva per cirrosi epatica e problematiche psichiatriche
- La provenienza dalla Sardegna

Il quadro orienta verso il sospetto di Malattia di Wilson con anemia emolitica.

Vengono richiesti quindi Ceruloplasmina, Cupremia e Cupruria.

RISULTATO DEGLI ESAMI

Ceruloplasmina: ridotta	11 mg/dl (vn > 20 mg/dl)
Cupremia: ridotta	55 mg/dl (vn > 65 mg/dl)
Cupruria: elevata	> a 100 ug/24 ore (vn < 40 ug/24h)

confermano il sospetto diagnostico di
Malattia di Wilson

La paziente viene inviata ad un Centro di Riferimento dove sarà effettuata biopsia epatica, analisi genetica delle mutazioni ed impostata la terapia.

MALATTIA DI WILSON

La Malattia di Wilson o degenerazione epatolenticolare è una malattia ereditaria autosomica recessiva che determina accumulo di rame nei tessuti.

È dovuta ad una mutazione di una proteina epatocitaria responsabile del trasporto transmembrana del rame, con conseguente ridotta escrezione biliare ed accumulo di rame negli organi. Le mutazioni rilevate nel 90% dei casi sono omozigoti del gene ATP7B nel 60% ed eterozigoti nel 30%

La malattia porta il nome del medico britannico Samuel Wilson che descrisse per primo la condizione nel 1912.

Nel 1958 il neuropatologo Cumings studiò la correlazione tra l'accumulo di rame sia nel fegato che nel cervello.

La presenza di emolisi è stata descritta nel 1967.

La malattia è rara con una prevalenza di 1:30.000 persone ma in Sardegna è più alta 1:8-9.000 (la nostra paziente è per l'appunto sarda).

I sintomi si manifestano a livello neurologico – psichiatrico e soprattutto a livello del fegato.

DANNI EPATICI

Stanchezza, emorragia o confusione a causa dell'encefalopatia epatica, ed ipertensione portale. Spesso cirrosi epatica.

SINTOMI NEUROPSICHIATRICI

Deterioramento capacità cognitive, disturbi comportamentali. Parkinsonismo, atassia o distonia. Sintomi comuni sono convulsioni ed emicrania. Inoltre depressione, ansia, psicosi.

ALTRI ORGANI

OCCHI: Anelli di Kayeser-Fleischer sulla cornea; cataratta

RENI: Acidosi tubulare; nefrolitiasi; aminoaciduria

CUORE: cardiomiopatia, insufficienza cardiaca ed aritmie

ORMONI: iperparatiroidismo

Nel 5% dei casi puo' esordire con una anemia emolitica

È importante però sottolineare che esistono forme fruste e/o paucisintomatiche oppure

- con solo interessamento epatico
- con solo interessamento neurologico.

In una bassa percentuale di casi può presentarsi con una anemia emolitica

Non è chiaro perché la Malattia di Wilson causi emolisi. Si ipotizza che alti livelli di rame non legato alla ceruloplasmina abbiano un effetto diretto:

- sull'ossidazione dell'emoglobina
- sull'inibizione dei fornitori di energia al globulo rosso
- danno diretto sulla membrana cellulare globulare.

Una strana anemia

Seminario Vescovile Pistoia 15 ottobre 2016



GRAZIE PER L'ATTENZIONE