

Le microcitosi nel bambino: classificazione e approccio diagnostico

ANTONELLA SCIOTTO, VALERIA FURIA, SILVANA ESTER MUNDA

Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Università di Catania

È un aggiornamento monografico complementare a quello sulla macrocitosi, pubblicato nel 1996: l'anemia sideropenica, la talassemia, la talasso-drepanocitosi, l'infezione cronica, il tumore, l'infezione da *Helicobacter pylori*, i numerosi ma inconsueti difetti della sintesi dell'eme con le loro caratteristiche.

La microcitosi è una manifestazione ematologica che si realizza in corso di situazioni diverse; è caratterizzata dalla presenza in circolo di globuli rossi, il cui volume globulare medio (MCV) è inferiore ai normali valori per età (*Tabella I*). Spesso, ma non sempre, oltre alla variazione di diametro, vi è anche una maggiore riduzione della quantità totale dell'emoglobina rispetto alla quantità totale dei globuli rossi, per cui vi è una riduzione nella concentrazione dell'emoglobina (MCHC) nei singoli globuli rossi, con il risultato di un'anemia ipocromica microcitica.

MCV e MCHC sono indici eritrocitari medi, risultato di analisi di parametri riferiti al singolo eritrocita e non possono rivelare la presenza di una minima quota di cellule piccole o la presenza di due o più popolazioni differenti nelle loro dimensioni o in altre caratteristiche. Un parametro utile in questi casi è l'RDW

MICROCYTOSIS: CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

(*Medico e Bambino* 20, 87-93, 2001)

Key words

Microcytosis, Anemias, Iron deficiency, Thalassemia, Sideroblastic anemias, Haemosiderosis, Copper deficiency, Lead-poisoning

Summary

The Authors provide an overview of microcytic anemias. Causes of microcytic anemia include a wide variety of diseases, the most common being iron-deficiency, impaired haemoglobin synthesis, sideroblastic anemias and anemias due to chronic disease. Other less common causes are copper deficiency, lead poisoning and haemosiderosis. A classification of the main microcytic anemias is provided and a diagnostic approach to microcytosis, with and without anemia, based on RDW and MCV is suggested.

(*Red Cell Distribution Width*, o ampiezza della distribuzione eritrocitaria), che è un indice della variabilità del volume¹. Normalmente, la curva di distribuzione del volume eritrocitario (istogramma) è simmetrica, e la sua uniformità viene confermata dal RDW, che esprime il rapporto tra ampiezza dell'istogramma e MCV. Un valore più elevato esprime una maggiore variazione della distribuzione dei volumi per la presenza di popolazioni con differenti dimensioni. Questo parametro, essendo un indice della variazione delle dimensioni eritrocitarie, rileva l'anisocitosi ed è utile, insieme all'MCV, per una classificazione morfologica delle anemie microcitiche in:

- microcitiche omogenee (MCV diminuito e RDW normale)
- microcitiche eterogenee (MCV dimi-

nuito e RDW aumentato)² (*Tabella II*).

Inoltre l'esame dello striscio di sangue periferico al microscopio ottico consente di valutare la morfologia eritrocitaria.

CONDIZIONI CHE POSSONO DARE MICROCITOSI

Diverse sono le situazioni in cui riscontriamo microciti in circolo, la maggior parte delle quali associate ad anemia ipocromica (*Tabella III*). I meccanismi mediante i quali si realizza la microcitosi sono per lo più noti. In linea generale si può dire che la normale sintesi dell'emoglobina richiede che siano presenti, in quote normali, i suoi tre componenti: il ferro, la protoporfirina e la globi-

VOLUME GLOBULARE MEDIO NEI BAMBINI

Età	MCV (fl)	
	Valori medi (range)	
Nascita	119	(110-128)
5-24 mesi	77	(80-85)
2-6 anni	81	(75-90)
6-12 anni	85	(78-95)
>12 anni	90	(80-100)

Tabella I

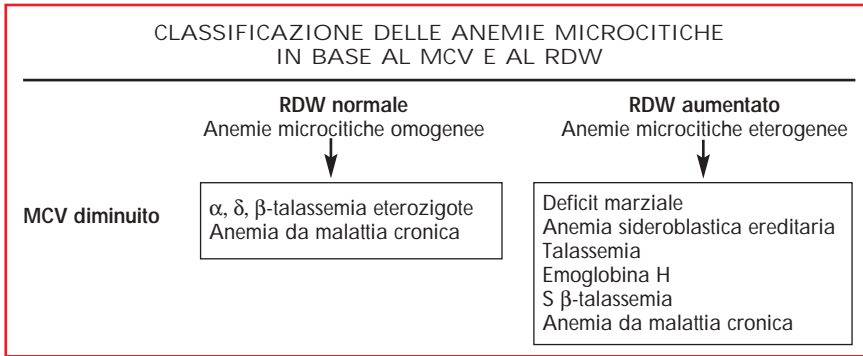


Tabella II

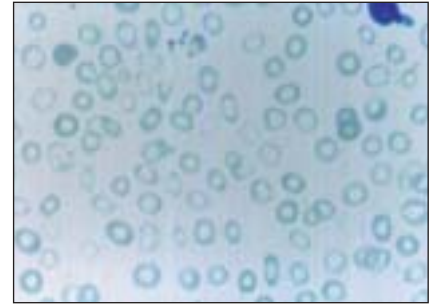


Figura 1. Striscio di sangue periferico: anisopoichilocitosi e microciti ipocromici caratterizzano la morfologia eritrocitaria nell'anemia ferrocarenziale.

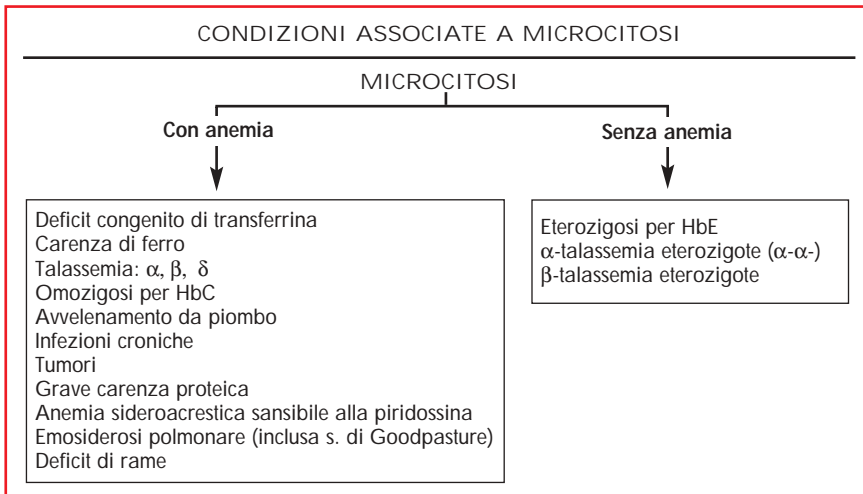


Tabella III

na. Un'alterazione, quindi, nell'approvvigionamento del ferro o nel metabolismo di uno di questi elementi porta, nel tentativo di compenso, all'accelerazione del ciclo mitotico degli eritroblasti, con salti anche di normali fasi maturative, con accorciamento dei tempi di divisione cellulare e produzione di globuli rossi piccoli e scarsamente emoglobinizzati (microciti ipocromici)^{3,4}.

DISORDINI DEL METABOLISMO DEL FERRO

La fonte principale di ferro per la produzione di emoglobina è quella quota legata alla transferrina.

In condizioni normali, il ferro legato alla transferrina è capace di supplire a tutte le richieste sia per la normale eritropoiesi che in caso di accelerata eritropoiesi (emorragie, emolisi acute). Ma, quando vi è carenza marziale, viene saturata poca transferrina (< 16%), il tasso di produzione della eritropoiesi diminuisce e vengono prodotte cellule ipocromiche e microcitarie³ (Figura 1).

Iposideremia carenziale nutrizionale

La sideropenia rappresenta la carenza nutrizionale più diffusa in età pediatrica e, nel contempo, la più frequente causa di anemia nel primo anno di vita.

L'anemia è lo stadio finale di un lungo periodo di bilancio in negativo del ferro, prodottosi per varie cause (Tabella IV). Infatti, inizialmente si ha una riduzione dei depositi di ferro (epatociti, macrofagi del fegato, della milza e del midollo), senza riduzione del ferro sierico. Quando i depositi sono esauriti (ferritina < 12 mg/ml), si ha una diminuzione del ferro sierico che stimola la sintesi della transferrina che rimane libera, non essendo il ferro disponibile, e aumenta quindi la *Total Binding Iron Capacity* (TIBC), o capacità totale di fissare il ferro, mentre il rapporto ferro/transferrina (indice di saturazione della transferrina) si riduce. Già in questa fase aumentano le porfirine eritrocitarie libere (*Free Erythrocyte Porphyrin*, FEP), e un attento esame dello striscio di sangue periferico evidenzia la presenza di pochi microciti, pur essendo ancora l'MCV e l'Hb nei li-

miti della norma. Persistendo la sideropenia, infine, anche l'Hb diminuisce al di sotto dei limiti della norma; allo striscio di sangue periferico si evidenzia anemia microcítica e ipocromica con anisocitosi e poichilocitosi⁵. Possono essere anche presenti, così come nel trait talassemico, punteggiate basofile nei globuli rossi, e dal momento che la grandezza degli eritrociti è alquanto variabile, l'RDW è elevato⁶.

La carenza di ferro (Tabella IV) è la causa più comune di anemia ed è di gran lunga la più frequente nell'infanzia. Infatti, un'adeguata assunzione del nutriente durante la prima infanzia, periodo caratterizzato da un rapido accrescimento, è tra le cause più comuni di carenza di ferro. Anche nell'adolescenza è frequente il riscontro di anemia sideropenica conseguente a errate abitudini alimentari. In questo periodo della vita sono concause l'aumento della massa muscolare e sanguigna e, nella femmina, la comparsa del menarca.

Nel primo anno di vita le più comuni cause responsabili della carenza marziale sono le scarse riserve neonatali (prematurnità, gemellarità, basso peso, grave sideropenia materna) e le perdite croniche di sangue (ernia iatale, diverticolo di Meckel, ipertensione portale, intolleranza alle proteine del latte vaccino). Perdite ematiche occulte dal tratto gastrointestinale, dai polmoni o dai reni per altre malattie, possono essere responsabili della carenza di ferro.

Iposideremia infiammatoria

Nell'anemia associata a malattia infiammatoria cronica^{7,9} (Tabella IV) o a infezione acuta, in genere batterica, è l'immissione del ferro nel plasma che appare ostacolata; la quota di ferro nei macrofagi è normale, anzi, molto spesso aumentata. Quindi, in questi casi, il ferro si accumula nei macrofagi, mentre dimi-

nuisce nel plasma (ferritina normale o aumentata), privando il midollo della quota adeguata per l'emoglobinosintesi. Si tratta quindi di un blocco reticoloendoteliale o siderosi reticoloendoteliale, che limita il flusso di ferro dal SRE al plasma e da questo al midollo, limitando la capacità emoglobinosintetica e proliferativa degli eritroblasti.

La causa potrebbe essere un'aumentata sintesi di apoferritina nelle cellule del SRE con aumentata capacità di deposito e ridotta cessione alla transferrina plasmatica e/o la produzione e rilascio da parte dei neutrofilii di una maggiore quantità di lattoferrina che compete con la transferrina plasmatica per la captazione del ferro dalle cellule intestinali, parenchimali e del SRE. Questa proteina, venendo poi catturata dai macrofagi, comporta la cessione del ferro di nuovo al SRE.

La ridotta capacità proliferativa del midollo, oltre al ridotto apporto di ferro, può essere conseguente a una diminuita produzione o rilascio di eritropoietina o all'azione di citochine proinfiammatorie quali interleuchina-1 (IL-1), interleuchina-6 (IL-6) e *tumor necrosis factor* (TNF). L'azione di queste citochine sembra esplicarsi attraverso diverse vie: attivazione della sintesi della ferritina, soppressione della sintesi dell'EPO (IL-1 e IL-6) e inibizione diretta sui progenitori eritroidi (TNF)¹⁰. L'anemia si sviluppa dopo 1-2 mesi dall'inizio della malattia, e

la sua gravità è in genere correlata alla severità della malattia di base e alle manifestazioni sistemiche.

In genere l'anemia è normocromica, ma spesso (30-50%) è evidente una tipica anemia microcitica e ipocromica. Caratteristicamente la concentrazione del ferro sierico è diminuita, così come la TIBC e la saturazione della transferrina è ai limiti inferiori della norma. Nel midollo i sideroblasti sono ridotti, mentre l'emoderina nei macrofagi è aumentata.

I livelli di ferritina sierica sono usualmente aumentati nei pazienti con malattie infiammatorie croniche ma, se coesiste una carenza marziale, i livelli di ferritina diminuiscono, ma non raggiungono mai i livelli riscontrabili nell'anemia sideropenica. La FEP tende ad aumentare ma non tanto quanto nell'anemia ferrocarenziale.

Iposideremia tumorale

Anche nelle neoplasie, l'anemia cronica spesso presente è talvolta microcitica. La patogenesi è complessa: può esservi una fuga del ferro verso il reticolo endoteliale o l'interazione delle cellule tumorali con il sistema immunitario, prevalentemente con quello macrofagico, da cui conseguirebbe un aumento del rilascio di fattori mielosoppressivi e di citochine infiammatorie (IL-1, TNF, IFN- γ), che agirebbero inibendo sia la risposta dei precursori eritroidi all'eritropoietina (EPO) che la produzione dell'EPO a li-

vello renale, con conseguente diminuzione dell'eritropoiesi e dell'utilizzo del ferro (aumento della ferritina)¹¹. A questo si aggiungono spesso perdite di sangue occulte o manifeste.

Sia nell'anemia da malattia infiammatoria cronica o infettiva che in quella da neoplasia la somministrazione di ferro, nel tentativo di correggere una sideropenia, può risultare dannosa. Infatti, in questi casi, la sideropenia rappresenta un meccanismo di difesa, in quanto il ferro viene bloccato nel reticolo endoteliale per non essere reso disponibile per la crescita delle cellule neoplastiche e per i microrganismi patogeni. È consigliabile invece, in caso di severa anemizzazione, l'eritropoietina sottocute.

Nell'ambito delle neoplasie, i pazienti trattati con gallio, farmaco antiblastico, possono manifestare anemia microcitica per competizione del farmaco con il ferro¹², in quanto si lega più facilmente del ferro alla transferrina, alla lattoferrina e all'apoferritina.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica il trattamento con eritropoietina ricombinante, senza concomitante opportuna somministrazione di ferro, può comportare la comparsa di anemia microcitica dovuta a deplezione dei depositi marziali a causa della rapida ripresa dell'eritropoiesi efficace¹³.

Iposideremia carenziale non nutrizionale

Parassitosi intestinali¹⁴ e infezione da *Helicobacter pylori*¹⁵ possono causare anemia ipocromica da carenza di ferro, interferendo nel metabolismo del ferro stesso: l'infezione causa aumento della lattoferrina, glicoproteina prodotta dai siti infiammatori, che sottrae il ferro legato alla transferrina e, tramite legame di membrana con la lattoferrina, il microrganismo utilizza il ferro per la propria crescita.

Negli adulti la causa più frequente di anemia sideropenica sono i sanguinamenti del tratto gastrointestinale per varie cause, così come nelle donne la perdita di sangue con il ciclo mestruale.

Nell'età adolescenziale un'inadeguata assunzione di ferro durante questo periodo di rapida crescita o la perdita cronica di sangue per varie cause può causare anche ipertensione intracranica benigna ricorrente (*pseudotumor cerebri*) che si risolve mediante il trattamento con ferro¹⁶.

Nell'*emosiderosi polmonare idiopatica* dell'infanzia (*Figura 2*), malattia caratterizzata da ripetute emorragie intra-alveolari (*Figura 3*), con accumulo di ferro

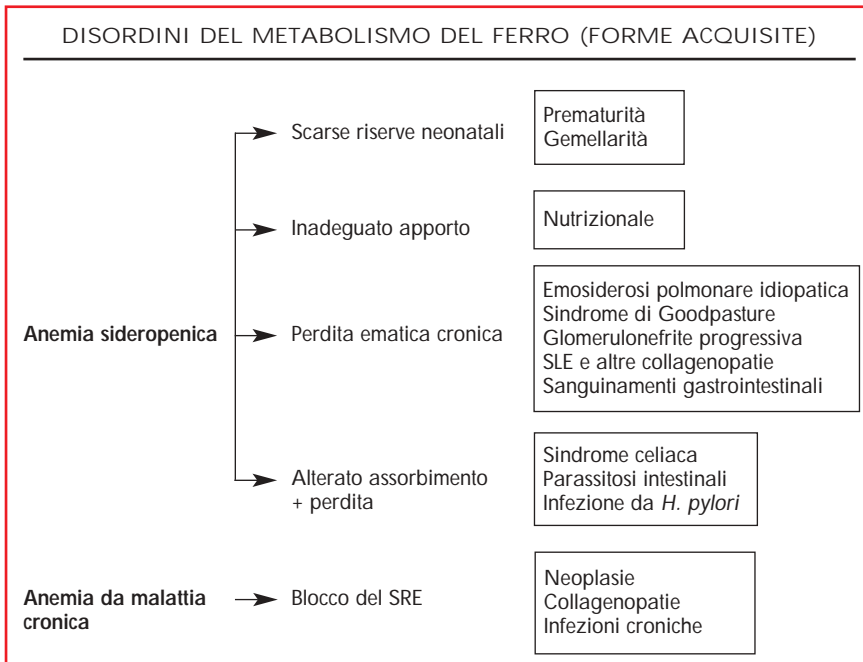


Tabella IV

negli spazi interstiziali e conseguente fibrosi progressiva, l'anemia microcitica è spesso presente e può essere il solo sintomo iniziale¹⁷. La causa è da ricercare sia nella carenza di ferro secondaria alle frequenti emottisi, sia al sequestro da parte dei macrofagi polmonari del ferro che così non si rende disponibile per l'eritropoiesi.

L'anemia sideropenica può riscontrarsi anche nella *sindrome di Goodpasture*^{18,19}, disordine autoimmune caratterizzato dalla produzione di autoanticorpi contro la catena α -3 del collagene della membrana basale alveolare o glomerulare. È una malattia a trasmissione autosomica recessiva, che origina da una mutazione nel cromosoma 2 (2q36-q37).

Anche un alterato assorbimento del ferro può causare anemia sideropenica.

Nella *malattia celiaca* un'anemia mi-

crocitica da carenza di ferro può essere la prima manifestazione della malattia. In questo caso, sia la perdita intestinale di sangue che il malassorbimento sono le cause dell'anemia²⁰.

Oltre a queste più comuni forme di anemia microcitica da alterato metabolismo del ferro, vi sono anche altre rare condizioni (*Tabella V*), quali la *atransferrinemia*²¹, in cui la concentrazione di ferro nel plasma è ridotta per la mancanza della proteina specifica che lega il ferro. La malattia è molto rara e sembra trasmettersi con ereditarietà autosomica recessiva.

È nota anche una forma rara di *malassorbimento ereditario di ferro*^{22,23}, in cui l'anemia sideropenica risponde solo parzialmente alla terapia con ferro endovena e per niente a quella orale. Il difetto sembra risiedere in una mutazione con alterazione della funzione del gene *Nramp2* (12q13) che codifica per una proteina essenziale sia per l'assorbimento intestinale del ferro che per il passaggio del ferro dal plasma agli eritroblasti. Questo disordine ereditario del ferro presenta una stretta analogia con la forma di anemia microcitica ad ereditarietà autosomica recessiva, descritta nei topi e ratti.

La *sindrome di Shahidi-Nathan-Diamond*²⁴ o anemia ipocromica microcitica congenita con sovraccarico di ferro è un altro raro disordine ereditario (trasmissione autosomica recessiva), in cui il ferro sierico è aumentato e la transferrina completamente saturata. L'anemia si instaura per un difetto nel processo di trasferimento del ferro dalla transferrina agli eritroblasti.

La presenza di anticorpi contro il recettore della transferrina²⁵ è una rara condizione di anemia microcitica ipocromica, in cui si rileva il ferro sierico in alta concentrazione, la ferritina sierica è a livelli normali e le protoporfirine eritrocitarie libere (FEP) sono notevolmente aumentate. In questo caso, un trattamento di una certa efficacia sembra essere quello immunosoppressivo.

DIFETTI DELLA SINTESI GLOBINICA

Difetti molecolari che comportano alterazioni della struttura e della sintesi delle catene globiniche sono alla base delle sindromi talassemiche.

Nella α -talassemia²⁶ in eterozigosi l'assenza di due geni α dà luogo a un quadro ematologico simile a quello del trait β -talassemico con anemia modera-

ta, microcitosi e normali valori sierici di ferro, ferritina e protoporfirine eritrocitarie libere.

Nella β -talassemia eterozigote la microcitosi e l'ipocromia sono evidenti anche senza anemia, e vi è una significativa correlazione tra gravità della mutazione β^{th} e riduzione del volume globulare. Nella β^{th} si ha generalmente un MCV più basso che nella β +th e addirittura alcune mutazioni "mild" presentano un MCV nella norma (β -101, Poly(A) 6, β -28, β I-6, β -87)^{27,28}.

Nella β -talassemia major e meno nella malattia da emoglobina H²⁶ l'anemia microcitica ipocromica è invece severa.

La microcitosi con anemia è particolarmente caratteristica nei pazienti con malattia da HbE^{29,30}, frequente nel Sud-Est asiatico, ma diventata relativamente comune a causa dei flussi migratori. Nelle forme eterozigoti per l'emoglobina E non è invece presente anemia. Microcitosi è anche presente nelle forme omozigoti per l'emoglobina C³¹ o eterozigoti con coesistenza di α -talassemia.

Nella doppia eterozigosi drepanocitica e β -talassemia o microdrepanocitosi³² è presente una pronunciata microcitosi con ipocromia variabile, così come nella emoglobina E-talassemia^{29,30}.

Modesta microcitosi e ipocromia senza anemia si possono riscontrare nella forma omozigote della persistenza ereditaria dell'emoglobina F fetale in assenza di segni clinici³³.

DIFETTI DELLA SINTESI DELL'EME

Le *anemie sideroblastiche*³⁴ comprendono un gruppo di anemie refrattarie con iperplasia eritroide del midollo, in cui un difetto nella sintesi dell'eme crea una popolazione di cellule ipocromiche e microcitiche. Le anemie sideroblastiche sono caratterizzate dalla presenza di sideroblasti ad anello nel midollo (*Figura 4*), che indica l'accumulo perinucleare di ferro nei mitocondri.

Queste anemie sono caratterizzate da discreta eritropoiesi inefficace. Spesso può esservi un dimorfismo eritrocitario, rappresentato dalla contemporanea presenza, rilevabile nell'esame dello striscio periferico, di una popolazione ipocromica e microcitica e di un'altra normocromica o perfino macrocitica (*Figura 5*) con una curva RDW bimodale.

Il ferro sierico è aumentato, così come aumenta la saturazione della transferrina; e il valore della ferritina ne riflette il sovraccarico. Le forme acquisite

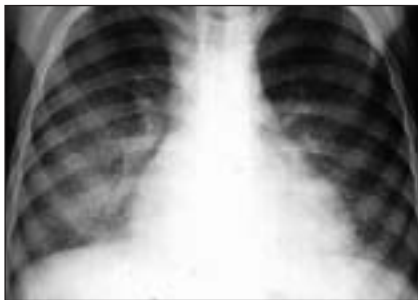


Figura 2. Radiografia del torace in un bambino con emosiderosi polmonare idiopatica: infiltrazione micronodulare diffusa di entrambi i polmoni.



Figura 3. Agoaspirato polmonare di un bambino con emosiderosi polmonare idiopatica: macrofagi contenenti emosiderina.

DISORDINI DEL METABOLISMO DEL FERRO (FORME EREDITARIE)

- Atransferrinemia
- Malassorbimento ereditario del ferro
- Sindrome di Shahidi-Nathan-Diamond

Tabella V

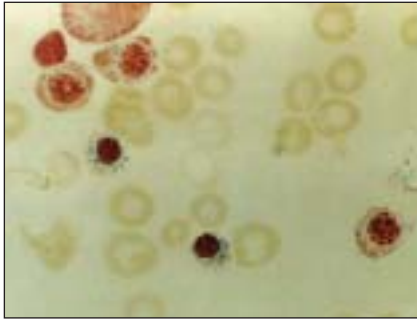


Figura 4. Aspirato midollare di un bambino con anemia sideroblastica: si notano numerosi eritroblasti che contengono granuli di ferro intracitoplasmatici, cosiddetti sideroblasti ad anello (colorazione di Perls).

di anemie sideroblastiche sono più comuni delle forme ereditarie delle quali le X-linked sono le più riportate in letteratura (Tabella VI).

Recenti studi hanno in parte definito diversi siti subcellulari dove risiede l'alterazione che rende insufficiente la sintesi del gruppo eme: difetto di produzione di 5-aminolevulinato (ALA) o di ALA sintetasi (Xp11.21)³⁵. Anche difetti mitocondriali genetici, nutrizionali o tossici, e disordini clonali emopoietici possono causare una carenza della produzione dell'eme. È nelle forme ereditarie che prevalentemente viene riscontrata anemia microcitica e sono queste le forme responsive alla terapia con piridossina.

Forme reversibili di anemia sideroblastica con ipocromia e microcitosi possono essere causate da alcuni farmaci che interferiscono con il metabolismo della vit B6 (antitubercolari, cloramfenicolo), vitamina importante per la sintesi dell'enzima ALA sintetasi.

Nei bambini con insufficienza renale sottoposti a emodialisi può manifestarsi intossicazione da alluminio che si asso-

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE SIDEROBLASTICHE	
Anemia sideroblastica ereditaria	<ul style="list-style-type: none"> X-linked Autosomica dominante Autosomica recessiva Congenita isolata Congenita associata a sindrome di Pearson
Anemia sideroblastica acquisita	<ul style="list-style-type: none"> Idiopatica Associata a: <ul style="list-style-type: none"> mielodisplasia neoplasie ematologiche disordini mieloproliferativi
Anemia sideroblastica reversibile	<ul style="list-style-type: none"> Associata a: <ul style="list-style-type: none"> alcolismo farmaci deficit di zinco ipotermia

Tabella VI

cia ad anemia microcitica. L'anemia che si instaura è dovuta a un'azione inibitoria sulla sintesi dell'eme da parte dell'alluminio sia per inibizione diretta di attività enzimatiche del ciclo della biosintesi delle porfirine (acido delta-aminolevulinico deidratasi) che per interferenza con l'incorporazione o con l'utilizzo del ferro³⁶⁻³⁸.

Anche l'ingestione di zinco per periodi prolungati può comportare anemia microcitica da deficit di rame³⁹, il cui assorbimento viene inibito. Infatti, l'ingestione di eccessive quantità di zinco induce la sintesi di metalloproteine interessate nel legame con il rame negli enterociti. Vi è quindi un sequestro del rame negli enterociti e una diminuzione del suo assorbimento. Essendo il rame un componente essenziale dell'enzima citocromo-ossidasi e quindi per la produzione ossidativa di ATP, la sua mancanza non permette di convertire la forma ferrica del ferro in quella ferrosa. Il deficit di rame (Tabella VII) su base nutrizionale è di ri-

scontro inusuale⁴⁰ e limitato ai casi di nutrizione parenterale esclusiva senza aggiunta di rame per lungo tempo o al trattamento di soggetti gravemente malnutriti⁴¹ o nati pretermine con dieta latteca priva di rame⁴².

Il deficit di rame e la carenza di ferro producono anomalie ematologiche simili quali bassa concentrazione sierica di ferro e anemia ipocromica. Così come per il ferro anche per il rame esiste un disordine ereditario X-linked dell'assorbimento del metallo, la sindrome di Menkes (Figura 6) o sindrome dai capelli fragili, caratterizzata da bassa concentrazione sierica del rame, ritardata crescita, capelli fragili, lucenti e grigi, e degenerazione del sistema nervoso⁴³. Il difetto risiede nella mutazione del gene (Xq12-q13) che codifica per una proteina di trasporto transmembrana necessaria per l'assorbimento intestinale del rame⁴⁴. Invece, nella malattia di Wilson dove è presente anemia emolitica, è evidente un sovraccari-

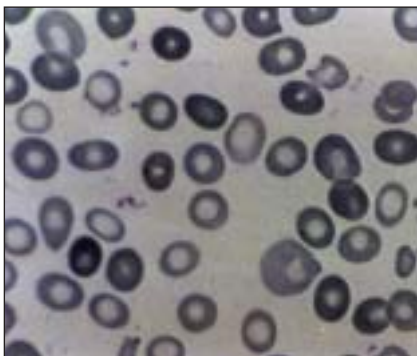


Figura 5. Striscio di sangue periferico di un bambino con anemia sideroblastica: presenza di due popolazioni di globuli rossi, una microcitica, l'altra macrocitica.

CONDIZIONI CHE SI ACCOMPAGNANO A CARENZA DI RAME
1. Bambini con malnutrizione alimentati con dieta latteca
2. Prematuri con peso < 1200 g alimentati con diete povere di rame
3. Lattanti sottoposti a nutrizione parenterale totale
4. Lattanti, nati di peso normale, ma alimentati esclusivamente con latte di vacca
5. Alcali-terapia nell'acidosi tubulare renale

Tabella VII



Figura 6. Bambino con sindrome di Menkes: capelli fini e radi e facies amimica.

PARAMETRI EMATOLOGICI IN DIFFERENTI CONDIZIONI DI MICROCITOSI

α^h		β^h		$\delta \beta^h$		Saturnismo		A. siderobl.		A. siderop.		Flogosi cronica	
G. rossi	N o ↑	G. rossi	N o ↑	G. rossi	N o ↑	G. rossi	N ↓	G. rossi	N ↓	G. rossi	N ↓	G. rossi	↓
HbF	N	HbF	↑	HbF	↑	HbF	N	HbF	N o ↑	HbF	N	HbF	N
A2	N	A2	↑	A2	↓	A2	N	A2	N o ↓	A2	N	A2	N
FEP	N	FEP	N	FEP	N	FEP	↑	FEP	↑	FEP	↑	FEP	↑
Ferrit	N	Ferrit	N	Ferrit	N	Ferrit	N	Ferrit	N o ↑	Ferrit	↓	Ferrit	↑
						Sat. transf	N			TIBC	↓	TIBC	↓
						Pb	↑			Sat. transf.	↓	Sat. transf.	N ↓
										Stf-r	↑	Pb	N
												Stf-r	N

Tabella VIII

co sistemico di rame con deposizione dello stesso nel fegato, rene e SNC, e la mutazione riguarda un gene (13q14.3-q21.1) che codifica per una proteina di trasporto transmembrana con funzione escretrice per il metallo; i bassi livelli di ceruloplasmina sono dovuti alla poca quantità di metallo disponibile⁴⁵.

Nella *aceruloplasminemia* il difetto risiede in una mutazione nel gene (3q23-q25) che codifica la sintesi di ceruloplasmina, proteina che trasporta il rame e con attività ferro-ossidasi, interessata quindi al rilascio del ferro dalle cellule^{46,47}. Pertanto l'anemia da deficit di rame riflette un insufficiente trasporto di ferro transferrinico al midollo osseo per diminuita disponibilità, mentre si accumula nelle cellule gliali, neuronali, epatociti e cellule del pancreas.

L'anemia che accompagna l'*intossicazione da piombo, o saturnismo*⁴⁸, è il risultato di effetti inibitori da parte del metallo a diversi livelli nella sintesi dell'eme, con prevalente inibizione dell'inserzione del ferro nell'anello della protoporfirina. Infatti, nei globuli rossi il piombo inibisce il legame del ferro alla ferrochelatasi, cosicché lo zinco viene inserito al suo posto nell'anello protoporfirinico. L'anemia è caratteristicamente microcitica e ipocromica con presenza nello striscio di

cellule a bersaglio ed emazie con fini granulazioni basofile (Figura 7). La protoporfirina tende ad accumularsi nell'eritrocita e i livelli di FEP aumentano.

Anche nella *protoporfiria*⁴⁹, malattia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva o dominante (18q21.3), caratterizzata da deficit di ferrochelatasi, enzima che permette l'incorporazione del ferro nell'anello protoporfirinico, è presente una modica anemia emolitica ipocromica e microcitica, che riflette la compromissione della sintesi dell'eme. La malattia è caratterizzata da dermatite fotosensibile con eritema, bruciore ed edema delle zone esposte al sole. Spesso sono presenti problemi epatici dovuti alla stasi di protoporfirine nelle cellule del fegato e nei canalicoli biliari.

Concludendo, la microcitosi quasi sempre è espressione di malattia e utile parametro per porre una corretta diagnosi. Nella Tabella VIII vengono presentati alcuni parametri ematologici che può essere utile tenere presenti, in differenti condizioni di microcitosi.

Bibliografia

1. Paterakis GS, Laoutaris NP, Alexia SV, Siourounis PV, Stamulakatou AK, Premetis EE, Sakellariou Ch, Terzoglu GN, Papassotiropoulos IG, Loukopoulos D. The effects of red cell shape on the measurement of red cell volume. A proposed method for the comparative assessment of this effect among various haematology analysers. Clin Lab Haematol 1994;16:235.
2. Bessman JD, Gilmer PR Jr, et al. Improved classification of anemias by MCV and RDW. Am J Clin Pathol 1983;80:322.
3. Lee GR. Microcytosis and the anemias associated with impaired hemoglobin synthesis. In: Lee GR, Githell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). Wintrobe's Clinic Hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:791.
4. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. 5th edition. In: Hematology of infancy and

childhood. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:375.

5. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Githell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). Wintrobe's Clinic Hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:808.
6. Van Zeben D, et al. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. Eur J Haematol 1990; 44:105.
7. Lee GR. The anemia of chronic disease. Semin Hematol 1983;20:61.
8. Abshire TC, Reeves JD. Anemia of inflammation in children. J Pediatr 1983;103:868.
9. Koerper MA, Stempel DA, et al. Anemia in patient with juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 1978;92:930.
10. Means RT, Dessypris EN, Krautz SB. Inhibition of human colony-forming-unit erythroid by tumor necrosis factor requires accessory cells. J Clin Invest 1990;86:538.
11. Ludwig H and Fritz E. Anemia in Cancer Patients. Seminars in Oncology, Vol 25, No 3, Suppl. 7 (June), 1998:2-6.
12. Chitambar CR, Zivkovic Z. Inhibition of hemoglobin production by transferrin-gallium. Blood 1987;69:144.
13. Brugnara C, Chambers LA, Malynn E, Goldberg MA, Kruskall MS. Red blood cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects. Blood 1993;81:956-64.
14. Fleming AF. Iron deficiency in the tropics. Clin Haematol 1982;11:365.
15. Barabino A, Dufour C, Marino CE, Claudiiani F, De Alessandri A. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:116-9.
16. Tugal O, Jacobson R, Berezin St, Foreman S, Berenzin Si, Brudniki A, Godine L, Davidian MM, Jayabose S, Escobedo V. Recurrent benign intracranial hypertension due to iron deficiency anemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994;16(3):266-70.
17. Kuhn MJ. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: the importance of a chest radiograph in children with unexplained anemia. Mt Sinai J Med (NY) 1985;52:358.
18. Rees AJ. Pulmonary injury caused by anti-basement membrane antibodies. Semin Respir Med 1984;5:264.
19. Turner N, Mason PJ, Brown R, Fox M, Povey S, Rees A, Pusey CD. Molecular cloning of the human Goodpasture antigen demonstrates it to be the alpha-3 chain of type

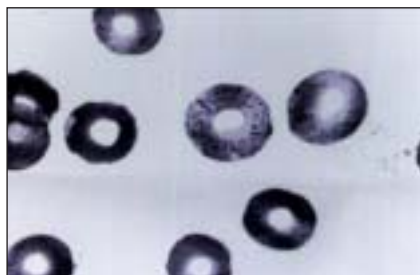


Figura 7. Striscio di sangue periferico di un bambino affetto da saturnismo: presenza di cellule a bersaglio ed emazie con fini granulazioni basofile.

IV collagen. *J Clin Invest* 1992;89:592-601.

20. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. *Arch Dis Child* 1979;54:375.

21. Goya N, Miyazaki S, Kodate S, Ishio B. A family of congenital atransferrinemia. *Blood* 1972;40:239.

22. Hartman KR, Baker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol* 1996;51:269.

23. Su MA, Trenor CC, Fleming JC, Fleming MD, Andrews NC. The G185R mutation disrupts function of the iron transporter Nramp2. *Blood* 1998;92(6):2517-63.

24. Shahidi NT, Nathan DG, Diamond LK. Iron deficiency anemia associated with an error of iron metabolism in two siblings. *J Clin Invest* 1964;43:510.

25. Larrick JW, Hyman ES. Acquired iron deficiency anemia caused by an antibody against the transferrin receptor. *N Engl J Med* 1984;311:214.

26. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Beutler W (ed). *Hematology*. New York: Mc Graw Hill, 1995:581-615.

27. Rund D, Filon D, Strauss N, Rachmilewitz EA, Oppenheim A. Mean corpuscular volume of heterozygotes for β -thalassemia correlates with the severity of mutations. *Blood* 1992;79:238-43.

28. Rosatelli C, Leoni GB, Tuveri T, Scalas MT, Mosca A, Galanello R, Gasperini D, Cao A. Heterozygous β -thalassemia: relationship between the hematological phenotype and the type of β -thalassemia mutation. *Am J Haem* 1992;39:1-4.

29. Fairbanks VF, et al. Homozygous hemoglobin E mimics beta-thalassemia minor without anemia or hemolysis: Hematologic functional and biosynthetic studies of first North American cases. *Am J Hematol* 1980;8:109.

30. Rees DC, Styles L, Vichinsky EP, Clegg JB, Weatherall DJ. The hemoglobin E syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:334-43.

31. Fabry ME, et al. Some aspects of the pathophysiology of homozygous Hb CC erythrocytes. *J Clin Invest* 1981;67:1284.

32. Dover GJ, Platt OS. Sickle cell disease. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 5a ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998.

33. Weatherall DJ, Clegg JB. Hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Br J Haematol* 1975;29:191.

34. Bridges KR, Andrews NC. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 5a ed., Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:423-61.

35. Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, Houston T, Woodcock BE, al-Sabah AI, Wong L, Bishop DF. Late-onset X-Linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid delta-aminolevulinic synthase (ALAS2) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *J Clin Invest* 1995;96(4):2090.

36. Touam M, et al. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol* 1983;19:285.

37. Schroeder TM, Caspers ML. Kinetics of aluminium induced inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase in vitro. *Biochem Pharmacol* 1996;52:927-31.

38. Caramelo CA, Cannata JB, Rodeles MR, Fernandez JL, Mosquera JR, Monzu B, Outeirino J, Blum J, Andrea C, Lopez FA, et al. Mechanism of aluminum induced microcytosis: lesson from accidental aluminum intoxication. *Kidney Int* 1995;47:164-8.

39. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Ann Rev Nutr* 1988;8:235.

40. Williams DM. Copper deficiency in hu-

mans. *Semin Hematol* 1983;20:118.

41. Castillo Duran C, Uauy R. Copper deficiency impairs growth of infants recovering from malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;47:710.

42. Levy Y, Zeharia A, et al. Copper deficiency in infants fed cow milk. *J Pediatr* 1985;106:786.

43. Menkes JH, Alter M, et al. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebral and cerebellar degeneration. *Pediatrics* 1962;29:764.

44. Vulpe C, Levinson B, et al. Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper transporting ATPase. *Nat Genet* 1993;3:7.

45. Bull PC, Thomas GR, et al. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327.

46. Yoshida K, Furiatha K, Takeda S, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9:267-72.

47. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RTA, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: a molecular of this disorder of iron metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:2539-43.

48. Sergio Piomelli. Lead poisoning. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 5a ed., Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1998:480.

49. Shigern Sassa, Atallah Kappas. The porphyrias. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). *Hematology of infancy and childhood*, 5a ed., WB Saunders Co, 1998:463.



ACP Puglia e Basilicata - Regione Puglia (Ass. Turismo) - Provincia di Taranto - Comune di Castellaneta

II INCONTRO TRA I PEDIATRI DELLE REGIONI MERIDIONALI

4 - 6 maggio 2001 - Castellaneta Marina (TA) - Hotel "Il Valentino"

Venerdì 4 maggio

BOERO (*Genova*) La lettura: giocosa terapia; ARMENIO (*Bari*) La tosse
BALDASCINI (*Napoli*) Il pediatra di famiglia: posologia ed effetti collaterali; BONIFAZI (*Bari*) Flash di dermatologia pediatrica

Un anno dopo...

MAGAZZÙ (*Messina*) I dolori addominali ricorrenti; MENCOCIONI (*Matera*) L'enuresi

GRUPPI DI LAVORO

Sabato 5 maggio

LONGO (*Trieste*) L'immunoterapia specifica orale: sì o no?; MAGGIORE (*Pisa*) La febbre di origine indeterminata; BONIFAZI (*Bari*) Quiz di dermatologia pediatrica; GIARDINA (*Bologna*) Il primo soccorso pediatrico; MAGGIO (*Roma*) Il pediatra navigator

Un anno dopo...

CIOTTI (*Cesena*) Pediatria dello sviluppo; MARCHETTI (*Matera*) L'otite: l'antibiotico può attendere?

GRUPPI DI LAVORO

Domenica 6 maggio

UGAZIO (*Roma*) È meglio ammalarsi da piccolo?; CONVERSANO (*Taranto*) L'aria che respiriamo...; BONIFAZI (*Bari*) Flash di dermatologia

pediatrica; PANIZON (*Trieste*) Per un bimbo sano in un ambiente non sano;

GRUPPI DI LAVORO: 1. BONIFAZI Dermatologia pediatrica; 2. BALDASCINA Counselling in pediatria; 3. UGAZIO Protocollo per le infezioni respiratorie ricorrenti; 4. LONGO La terapia dell'asma; 5. MAGGIORE Ipertransaminasemie; 6. CIOTTI Disturbi specifici dell'apprendimento; 7. MAGGIO Il pediatra e Internet; 8. MAGAZZÙ Reflusso gastroesofageo e dintorni; 9. GRUPPO TUTOR M.U.P. Rianimazione pediatrica: teoria e pratica con manichini (numero massimo 5 per gruppo)

Sede: Hotel "IL VALENTINO" - S.S. 106 Castellaneta Marina (TA)
Tel 099 843.26.01; Fax 099 843.26.09; e-mail: ilvalentino@ilvalentino.it

Informazioni: Nicola D'Andrea - Osp. Civile di Matera - Tel 0835 243323
Fax 0835 243293; ACP Puglia e Basilicata: via Sele, 13 - Altamura
Tel/Fax 080 3149709; e-mail: paspis@tin.it

Quota di iscrizione: lire 250.000 che comprende la partecipazione ai lavori e tre colazioni di lavoro; lire 300.000 se perviene dopo il 10.04.2001

Per gli specializzandi la quota di iscrizione è di lire 100.000

La quota di partecipazione al Corso PBL è di lire 200.000. Questo corso è a numero chiuso e comprenderà solo i primi 60 colleghi che ci faranno pervenire la loro quota di iscrizione entro il 10.04.2001