



ASL Brindisi

PugliaSalute

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

ANEMIE

Committente ASL BR

Elaborato dal gruppo di lavoro costituito da:

- Dott. Pietro Gatti (Direttore UOC Medicina Generale PO Perrino e PO Ostuni)
- Dott. Pietro Fedele (Direttore UOSD Anestesia e Rianimazione PO Ostuni)
- Dott. Giovanni Farina (Dirigente Medico UO di Pronto Soccorso PO Ostuni)
- Dott.ssa Antonella Quarta (Dirigente Medico UO Ematologia PO Perrino)
- Dott. Gianluca Rizzo (Dirigente Medico Servizio Endoscopia Digestiva PO Perrino)
- Dott. Michele Giuseppe Lisco (Medico di Medicina Generale BR)
- Dott.ssa Adelina Usai (Responsabile Coordinamento Dirigenza Professioni Sanitarie ASL BR)

Coordinatore: Dott. Giovanni Loverre (Dirigente Medico UO Chirurgia Generale PO Ostuni)

Data 2^a stesura gennaio 2020

INDICE

PREMESSA	4
DEFINIZIONE DI ANEMIA SECONDO L'OMS	5
VALORI DISCRIMINANTI DI HB	6
APPROCCIO DIAGNOSTICO DELLE ANEMIE	7
IL PAZIENTE ANEMICO DAL MEDICO CURANTE	18
IL PAZIENTE ANEMICO AL PRONTO SOCCORSO	19
TRATTAMENTO DELL'ANEMIA	26
TERAPIA EMOTRASFUSIONALE	27
TERAPIA TRASFUSIONALE NELLE EMOGLOBINOPATIE	30
TERAPIA SPECIFICA NON TRASFUSIONALE	33
TRATTAMENTO DEL SOVRACCARICO CRONICO DI FE	34
BIBLIOGRAFIA	37

PREMESSA

Le anemie rappresentano un tema di notevole interesse nella pratica clinica per la frequenza del loro riscontro e le problematiche interdisciplinari che sottintendono. Risulta, pertanto, necessaria una definizione diagnostica per un razionale intervento terapeutico.

Prima ancora che all'attenzione dello specialista in Ematologia, il problema "anemia" interessa molto spesso i sanitari delle strutture di Pronto Soccorso, dei reparti internistici, i chirurghi ed i medici di medicina generale. Chiariamo che per anemia si intende la riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico all'interno degli eritrociti ed i sintomi ad essa correlati hanno quale fattore etiopatogenetico la diminuzione della concentrazione di O_2 e la conseguente ipossia tissutale multidistrettuale.

ANEMIA

Definizione di anemia secondo l'OMS

Uomo Hb < 13 g/dl

Donna Hb < 12 g/dl

Valutare le condizioni di emoconcentrazione, emodiluizione, emorragia acuta.

Anemia lieve Hb > 10 g/dl

Anemia modesta Hb tra 8 e 10 g/dl

Anemia severa Hb < 8 g/dl

Inquadramento diagnostico

Clinica

Indagine anamnestica

Laboratorio

La gravità di un'anemia è definita più dalla clinica che dai valori di laboratorio. Il valore assoluto dei reticolociti è un semplice e fedele indice dell'attività eritropoietica midollare e andrebbe sempre utilizzato per orientarsi sulla patogenesi dell'anemia (aumentato nelle anemie emolitiche ed emorragiche, ridotto nella ridotta produzione midollare e in quella da eritropoiesi inefficace).

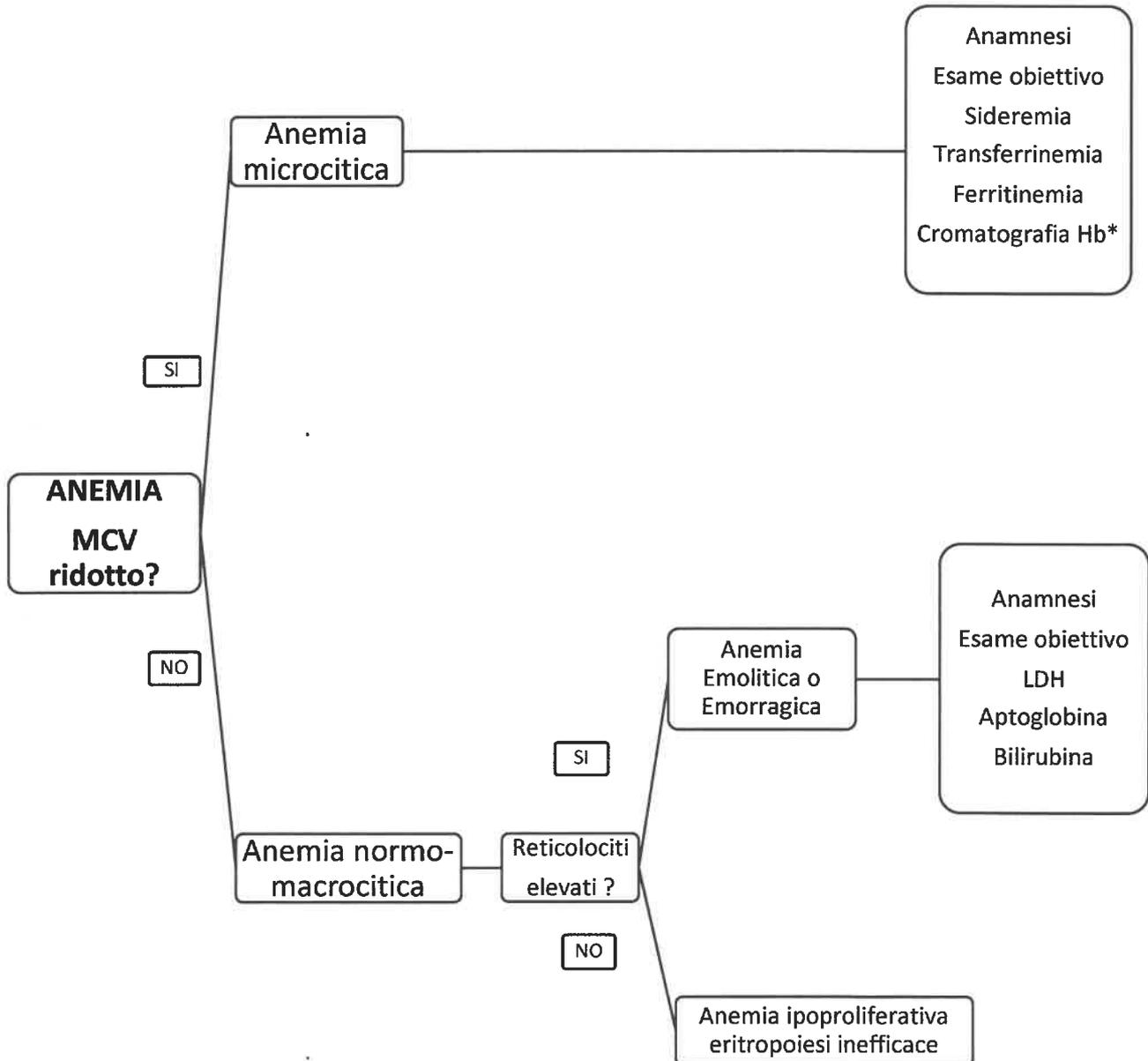
La seguente tabella ci aiuta ad inquadrare il valore dell'anemia in funzione della età del paziente.

VALORI DISCRIMINANTI DI EMOGLOBINA E VOLUME GLOBULARE MEDIO, IN FUNZIONE DELL'ETÀ E DEL SESSO

Età	Hb	MCV
	Limite inferiore della norma	limite inferiore della norma
0,5 – 2 anni	11	70
2 – 4 anni	11	73
5 – 7 anni	11.5	75
12 – 14 anni		
<i>femmine</i>	12	77
<i>maschi</i>	12.5	77
15 – 17 anni		
<i>femmine</i>	12	80
<i>maschi</i>	13	80
18 – 60 anni		
<i>femmine</i>	12	83
<i>maschi</i>	13	83
>60 anni	12	83

APPROCCIO DIAGNOSTICO ALLE ANEMIE

La seguente Flow chart ci deve guidare nell'approccio diagnostico delle anemie, alla quale fanno seguito le relative tabelle.



*La Cromatografia dell'Hb consente di riconoscere il trait Talassemico e la presenza di Hb anomale come per es. l'Hb S dell'anemia falciforme

ANEMIE MICROCITICHE		
Anemia da carenza di ferro	↓Sideremia ↓Ferritina TSAT < 20%*	↑Transferrina RDW↑
Anemia da malattie croniche	↓Sideremia ↑Ferritina	↓ Transferrina
β talassemia α talassemia Anemia saturnina Emoglobina C Porfiria eritropoietina		Cromatografia Hb

*TSAT: calcolo dell'indice di saturazione della transferrina = (Sideremia/transferrina totale x 1,42) x 100. Range 20%-50%. Valori al disotto del 20% indicano carenza di ferro.

ANEMIA EMORRAGICA	
Anamnesi	
Esame obiettivo	
Osservazione feci	
Eco addome	
ANEMIA EMOLITICA	
Immunoemolitiche	<i>Test di Coombs</i>
Sferocitosi	<i>Resistenze globulari</i>
Emoglobinuria parossistica notturna	<i>CD59</i>
Drepanocitosi*	<i>HbS</i>
Da difetti metabolici	<i>G6 P DH – Piruvato Kinasi</i>
Da cause meccaniche (protesi valvolari)	<i>Schistociti</i>
Emolisi microangiopatica	<i>Schistociti e PLT</i>

ANEMIE IPOPROLIFERATIVE

Anemia delle malattie croniche
Anemie associate ad epatopatia
Anemia da IRC
Anemia associata a neoplasia
Anemia associata a endocrinopatia
Anemia associata a malnutrizione
Anemia associata a malattia mieloproliferativa acuta e cronica
Anemia associata a malattia linfoproliferativa acuta e cronica
Anemia associata a mieloma
Anemia anaplastica (compresa PRCA)

ANEMIA DA ERITROPOIESI INEFFICACE

Anemia megaloblastica (deficit di vitamina B12 e folati)
Anemia refrattaria (SMD)
Anemia sideroblastica
Anemia diseritropoietiche congenite
Anemia associata a Mielofibrosi Idiopatica
Anemie emolitiche o emorragiche con reticolocitosi inadeguata
Anemia da farmaci

***La Drepanocitosi o Anemia Falciforme è una causa di Anemia da tenere ben presente nella diagnosi differenziale in quanto patologia non più rara, vista la presenza sempre più frequente di immigrati originari da paesi ad alta prevalenza di HbS. Cio, vale soprattutto, nel caso degli eventi acuti (crisi Falcemica) che se non prontamente diagnosticati ed adeguatamente trattati possono portare a gravi conseguenze. Pertanto per una specifica conoscenza si rimanda a "Algoritmo per la gestione in Pronto Soccorso degli eventi acuto nei pazienti affetti da anemia falciforme".**

Scaricabile dal sito: <http://www.site-italia.org/protocolli.php>

Da quanto detto si evince che la sintomatologia rappresenta il primo cardine dell'iter diagnostico e serve a discriminare l'anemia ad insorgenza acuta dall'anemia ad insorgenza cronica.

I sintomi dell'anemia acuta (solitamente con valori di Hb < 6 g/dl) possono essere: pallore, tachicardia, ipotensione, sudorazione. I sintomi dell'anemia cronica (solitamente con valori di Hb tra 6 e 10 g/dl), possono essere: astenia, dispnea da sforzo, tachicardia, ridotta concentrazione, ittero, glossite, fragilità ungueale, bruciori linguali, disfagia, disturbi sensoriali. L'anemia cronica può anche essere asintomatica.

Nel caso di un'anemia acuta, possiamo avere una emorragia o un'emolisi. Se vi è un'emorragia, questa può essere evidente o non. L'emorragia può essere evidente (di solito con perdita di almeno 1,5 l di sangue o del 30% della volemia) in caso di traumi, coagulopatie, DIC, avvelenamento da Warfarin, trombocitopenie, emofilia, neoplasie sanguinanti, ulcere gastrointestinali, menorragie, emoftoe, ematemesi, ematuria. È quindi necessario richiedere emotrasfusione urgente (anche sangue intero, plasma expanders e liquidi) e successivamente una consulenza nel reparto di competenza (chirurgia, medicina, urologia, ostetricia, oncologia, ematologia)

L'emorragia può non essere evidente in caso di emorragia cronica e anemia microcitica iposideremica. Questo avviene in presenza di ulcere gastrointestinali, neoplasie, coagulopatie, parassiti. È necessario: trasfondere solo se presente sintomatologia.

In caso di emolisi, avremo i sintomi di un'anemia acuta con associati subittero o ittero, urine scure, aumento dell'urobilinogeno, emoglobinuria, emosideriuria, aumento della bilirubina indiretta, aumento dell'LDH, aumento dei reticolociti e riduzione dell'aptoglobina. In questo caso, richiedere consulenza ematologica.

L'emolisi può essere con test di Coombs positivo o negativo. In caso di Coombs positivo (anemia immune) la causa può essere: da alloanticorpi (MEN, reazione emolitica trasfusionale), da autoanticorpi, da farmaci (α -metilDopa, penicillina, chinidina, cefalosporine). In questo caso trasfondere solo se l'anemia compromette la stabilità del sistema cardiocircolatorio con GR lavati e avviare terapia specifica nel reparto di competenza.

In caso di Coombs negativo (anemia da alterazioni strutturali eritrocitarie) la causa può essere: da enzimopatie (deficit di G6PDH o di PK), da

emoglobinopatie (talassemie, drepanocitosi), da cause meccaniche (valvulopatie, marcia, ustioni), emoglobinuria parossistica notturna. In questo caso, trasfondere se necessario per aspetti clinici e chiedere consulenza ematologica.

In presenza di anemia cronica, la causa può essere conosciuta o sconosciuta.

Se causa conosciuta, può trattarsi di patologia oncologica, ematologica, nefrourologica, gastroenterologica. Chiedere quindi consulenza al reparto di competenza.

Se causa sconosciuta, eseguire i seguenti esami di laboratorio per iniziare un inquadramento diagnostico: sideremia, LDH, aptoglobina, bilirubina totale e frazionata. Inoltre, valutare la conta dei GB e delle Plt. Se vi è necessità di una ulteriore definizione diagnostica, richiedere consulenza ematologica e successivamente ricoverare nel reparto di competenza.

L'anemia può essere grave, di media entità o di lieve entità. Si parla di anemia grave con un valore di Hb < 6 g/dl. In questo caso trasfondere GRC.

Si parla di anemia di media entità con un valore di Hb tra 7 e 9 g/dl. In questo caso programmare trasfusione presso il Centro Trasfusionale o nel reparto di competenza.

Si parla di anemia di lieve entità con un valore di Hb > 9 g/dl. In questo caso rimandare programmazione di interventi terapeutici presso il reparto di competenza.

ANEMIA SINTOMI

ACUTA

(molto spesso Hb < 6 g/dl)

Pallore

Tachicardia

Ipotensione

Sudorazione

CRONICA

(Hb tra 6 e 10 g/dl)

Astenia

Dispnea da sforzo

Tachicardia

Ridotta concentrazione

Ittero

Glossite

Fragilità ungueale

Disfagia

Disturbi sensoriali

Nessun sintomo

ANEMIE

ANEMIA ACUTA

EMORRAGIA

Evidenza di sanguinamento

SI

NO

-1,5 l o volemia ridotta del 30%

Traumi
Coagulopatie
DIC
Avvelenamento da Warfarin
Trombocitopenia
Emofilia
Neoplasie sanguinanti
Ulcere gastrointestinali

Emorragia cronica
Anemia microcitica

Ulcere gastrointestinali
Coagulopatie
Neoplasie

Emotrasfusione se vi è
sintomatologia

EMOLISI

Sintomi di Anemia Acuta

Subittero/ittero
Urine scure
Urobilinogeno ↑
Bilirubina indiretta ↑
LHD ↑
Reticolociti ↑

Consulenza ematologica

Emotrasfusione* urgente
Infusione plasma expander e liquidi
Consulenza Chirurgica
Consulenza Internistica
Consulenza Urologica

*Globuli rossi concentrati + plasma fresco congelato + concentrati piastrinici → se severa piastrinopenia

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

ANEMIE

EMOLISI

COOMBS DIRETTO +

Immune

Alloanticorpi

MEN

Reazione emolitica trasfusionale

Autoanticorpi

Da Farmaci

Alpha-metildopa

Emotrasfusione solo se l'anemia compromette la
stabilità del sistema cardiocircolatorio con
Globuli Rossi lavati

Terapia specifica nel reparto di competenza

COOMBS DIRETTO -

Alterazioni strutturali eritrocitarie

Enzimopatie

deficit G6PDH e PK

Emoglobinopatie

Thalassemie

Drepanocitosi

Emolisi da cause meccaniche

Emotrasfusione se necessario per aspetti clinici

Consulenza ematologica

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

ANEMIE

ANEMIA CRONICA

Causa conosciuta

SI

Patologia oncologica

Patologia ematologica

Patologia nefro-urologica

Consulenza nel reparto di competenza

NO

Eeguire

Sideremia

LDH

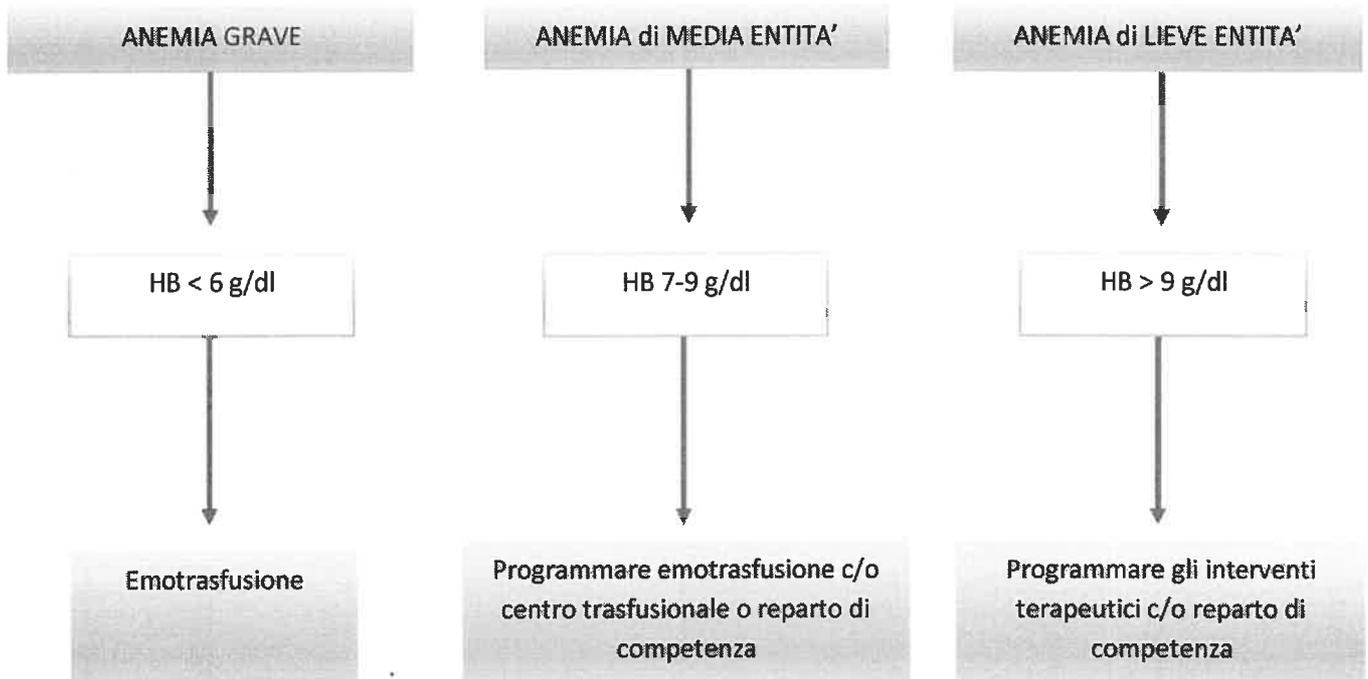
Aptoglobina

Bilirubina tot e fraz.

Consulenza ematologica

Ricovero nel reparto di competenza

GRAVITA' DELL'ANEMIA



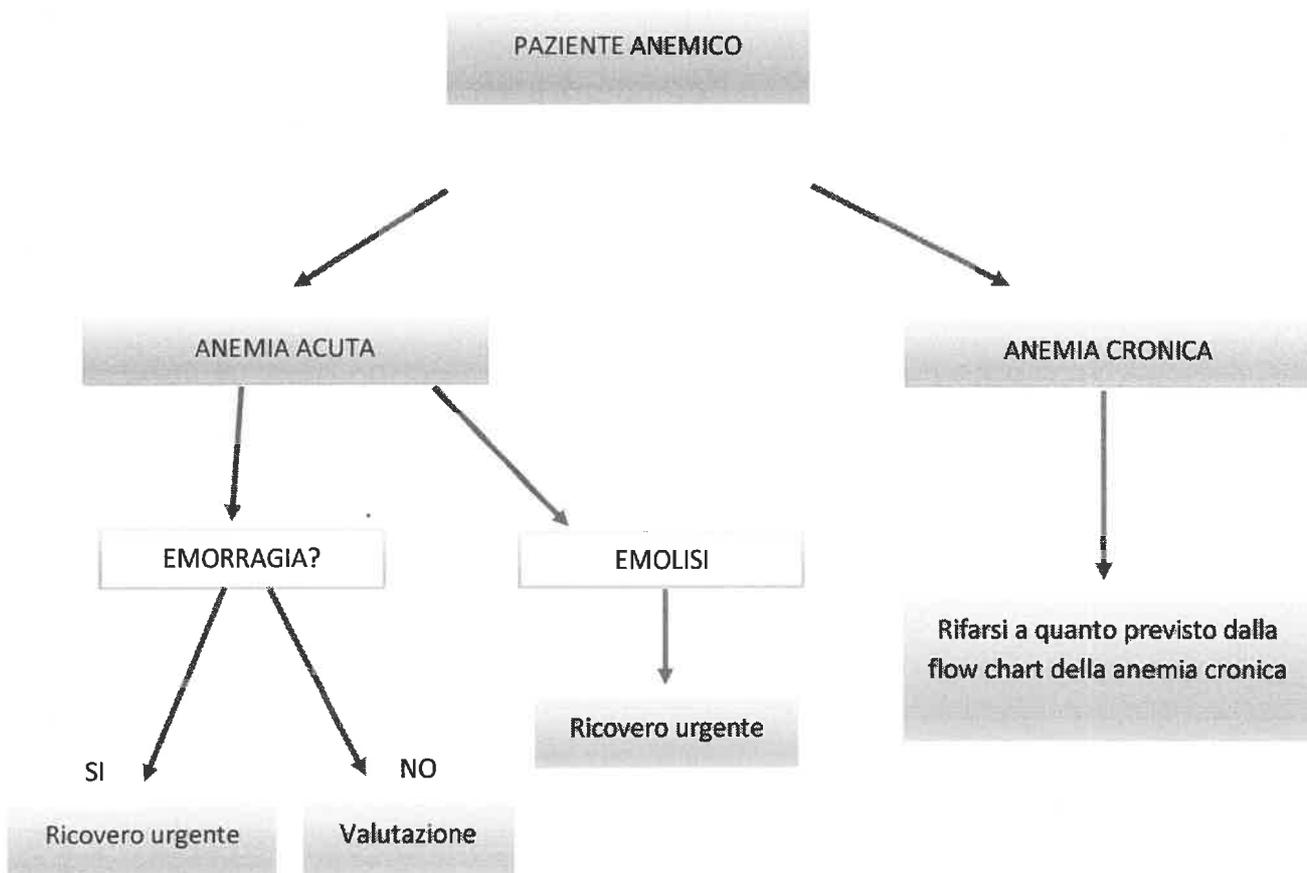
Le indagini di II livello verranno effettuate dagli ematologi mediante ricovero in Reparto o accesso in Day Hospital.

Una volta inquadrato, dal punto di vista diagnostico, il percorso delle anemie, occorre passare alla fase successiva. Quella cioè di intraprendere la migliore strategia utilizzando al meglio le risorse disponibili e riducendo, ove possibile, il ricorso al ricovero o peggio ancora al Pronto soccorso quando non ve ne sia la necessità.

IL PAZIENTE ANEMICO DAL MEDICO CURANTE

È necessario individuare ora il percorso che il paziente dovrà percorrere in caso di diagnosi di anemia, partendo dal territorio e in particolare dal medico di Medicina Generale, spesso il primo a porre diagnosi di anemia. Il seguente diagramma aiuta il Medico di Base nel percorso decisionale, allorchè un suo paziente presenta una anemia.

Occorre avere ben presente che nel paziente affetto da cardiopatia ischemica e/o da altre miocardiopatie, i valori della Hb debbono essere più elevati rispetto a quelli dei pazienti non affetti da cardiopatia.



IL PAZIENTE ANEMICO AL PRONTO SOCCORSO

Quando il paziente anemico arriva al Pronto Soccorso, il medico ne inquadrerà l'eziologia secondo quanto predisposto da questo PDTA avvalendosi anche della consulenza del medico dei reparti coinvolti nel processo diagnostico.

IN CASO DI MELENA

In caso di melena, occorrerà distinguere se il paziente afferisce presso gli ospedali periferici o PTT dell'ASL o presso il P.O. di Brindisi.

Nel primo caso in cui il paziente afferisca a uno degli ospedali periferici, il medico del P.S. Chiederà con urgenza la consulenza dello specialista internista e/o chirurgo il quale deciderà quale strategia dovrà essere intrapresa tra le seguenti consigliate:

- Se il paziente è **emodinamicamente stabile**, verrà ricoverato presso reparto di competenza (generalmente in Medicina) dello stesso Presidio Ospedaliero senza esecuzione di EGDSopia, ritenedola rinviabile al giorno successivo;
- Se il paziente è **emodinamicamente instabile** verrà trasferito* presso il P.O. di Brindisi.

Nel secondo caso, (paziente che afferisce all'ospedale "A. Perrino") il medico del P.S. valutate le condizioni cliniche del paziente deciderà se necessario ricovero ospedaliero in reparto di competenza o esecuzione dell'EGDS urgente previa allerta dell'endoscopista reperibile.

IN CASO DI EMATEMESI

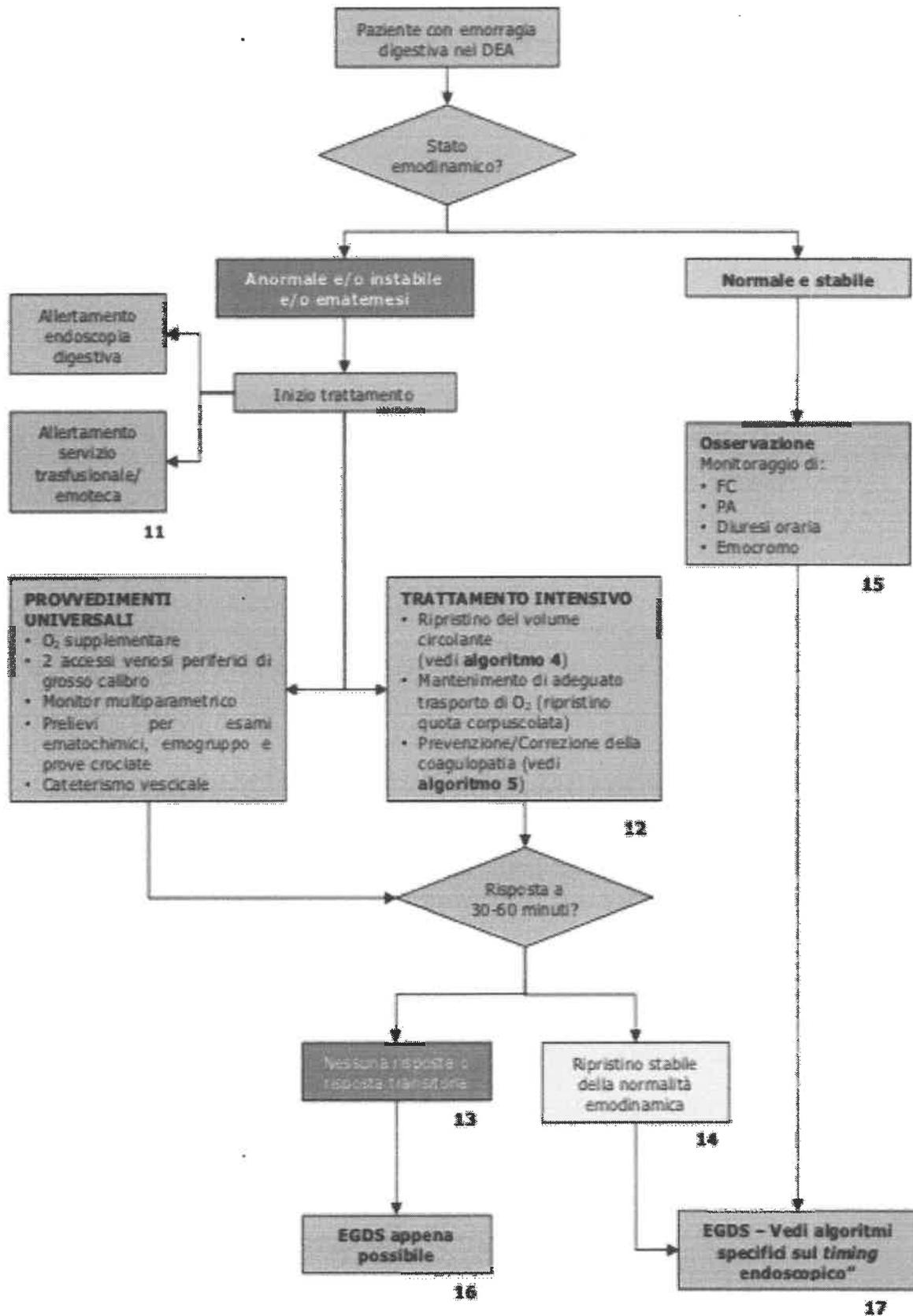
In caso di ematemesi in paziente affetto da cirrosi epatica nota, se afferente al P.S. dei P.O. periferici dovrà essere trasferito* al P. S. del P.O. "A. Perrino" di Brindisi accompagnato dal chirurgo o dal rianimatore.

Se afferente al P.S di Brindisi il paziente dopo essere stato stabilizzato secondo le procedure del caso, sarà sottoposto a trattamento endoscopico con successivo ricovero nel reparto di competenza

In caso di instabilità emodinamica si raccomanda rapido ripristino del volume intravascolare utilizzando inizialmente fluidi cristalloidi

Le linee guida ESGE raccomandano una strategia trasfusionale di globuli rossi restrittiva, che miri ad un target di emoglobina compreso tra 7-9 g/dl. Un target di emoglobina più elevato dovrebbe essere considerato nei pazienti che presentano importanti comorbidità quali malattie cardiovascolari ischemiche¹⁻²

***Il trasferimento del paziente deve essere eseguito in conformità alla delibera ASL Brindisi n°998 del 14/06/2016 "Procedura per la prevenzione della morte o grave danno conseguenti ad un malfunzionamento del sistema di trasporto intraospedaliero"**



EMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIORI NON VARICOSE

Stratificazione del rischio e gestione pre-endoscopica

ESGE raccomanda l'uso di uno strumento di stratificazione di rischio validato per classificare i pazienti in gruppi ad alto e basso rischio.

La stratificazione del rischio può facilitare la decisione clinica relativamente ai temi dell'endoscopia e della dimissione ospedaliera.

E' raccomandato l'uso del Glasgow-Blatchford Score (GBS) per la stratificazione del rischio pre-endoscopico (Tabella 1).³

I pazienti ambulatoriali che sono stati valutati con un rischio molto basso, sulla base di un punteggio GBS compreso tra 0 e 1, non richiedono endoscopia precoce né ricovero ospedaliero. I pazienti dimessi dovrebbero essere informati del rischio di risanguinamento e consigliati di rimanere in contatto con l'ospedale che li ha dimessi.

Tab. 1 Score di Blatchford

Parametro	Punteggio
Azotemia (mg/dl)	
≥ 18 e < 22	2
≥ 22 e < 28	3
≥ 28 e < 70	4
≥ 70	6
Hb uomo (g/dl)	
≥ 12 e < 13	1
≥ 10 e < 12	3
< 10	6
Hb donna (g/dl)	
≥ 10 e < 12	1
< 10	6
Pressione sistolica	
≥ 100 e < 109	1
≥ 90 e < 99	2
< 90	3
Altri markers	
FC > 100 bpm	1
melena	1
sincope	2
scompenso cardiaco	2
epatopatia	2

Per i pazienti che assumono antagonisti della vitamina K, ESGE raccomanda di sospendere il farmaco e di correggere la coagulopatia, tenendo conto del rischio cardiovascolare del paziente attraverso un consulto con il cardiologo.

Nei pazienti con instabilità emodinamica, è raccomandata la somministrazione di vitamina K, integrata con complesso di protrombina concentrato per via endovenosa (PCC) o di plasma fresco congelato se il PCC non è disponibile.

Se la situazione clinica lo consente, ESGE suggerisce un valore di INR < 2.5 prima di eseguire l'endoscopia con o senza emostasi endoscopica.

ESGE raccomanda la sospensione temporanea dei nuovi anticoagulanti orali diretti nei pazienti con sospetta emorragia acuta del tratto digestivo superiore, sentito l'ematologo/cardiologo locale.

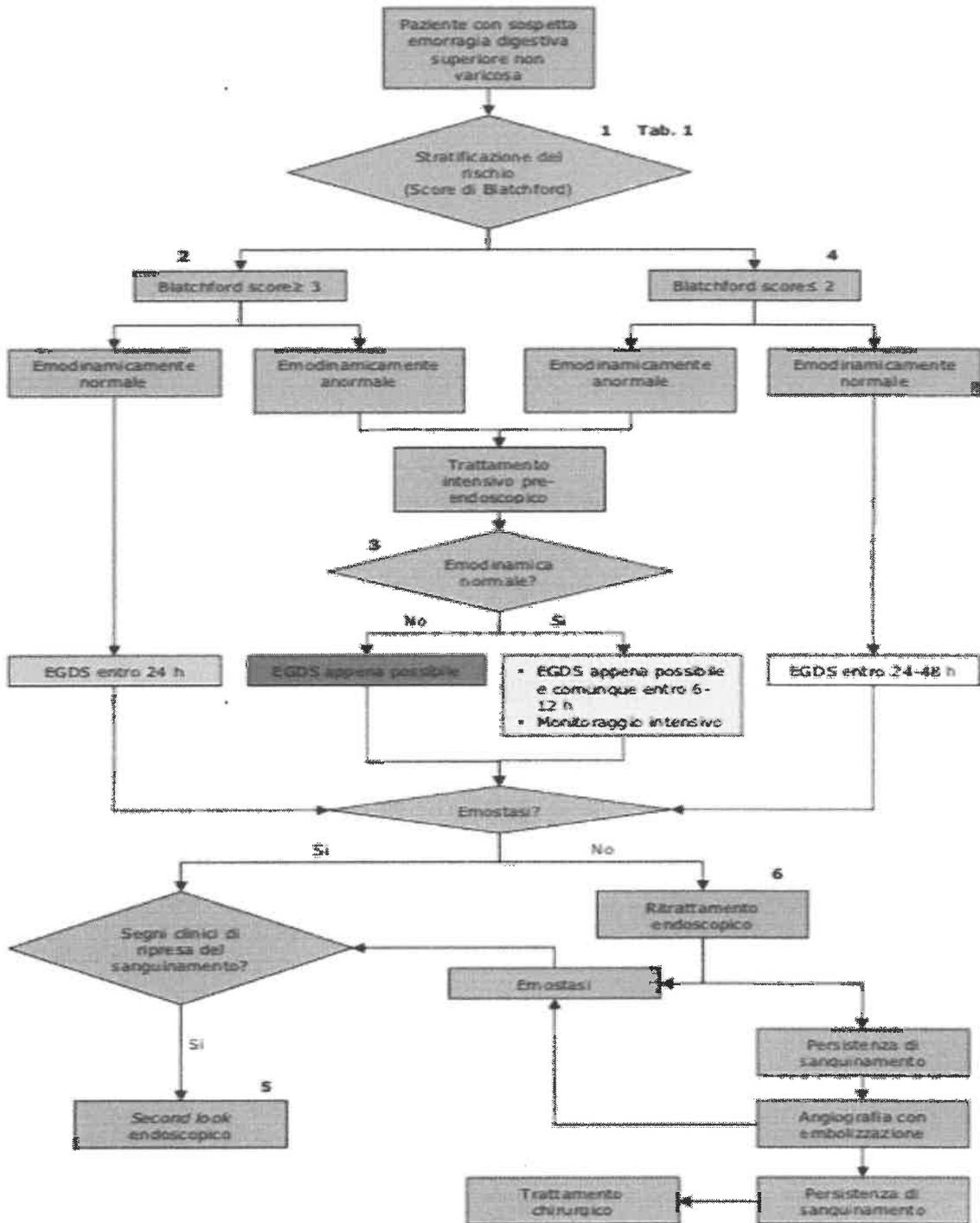
ESGE consiglia boli endovenosi iniziali ad alto dosaggio di PPI, bolo endovenoso seguito da somministrazione continua (80 mg poi 8 mg/ora), nei pazienti con emorragia digestiva superiore acuta in attesa di endoscopia.

Timing dell'endoscopia

Una volta ripristinato e stabilizzato il circolo emodinamico, l'ESGE raccomanda l'esecuzione di un'endoscopia precoce (≤ 24 ore) .

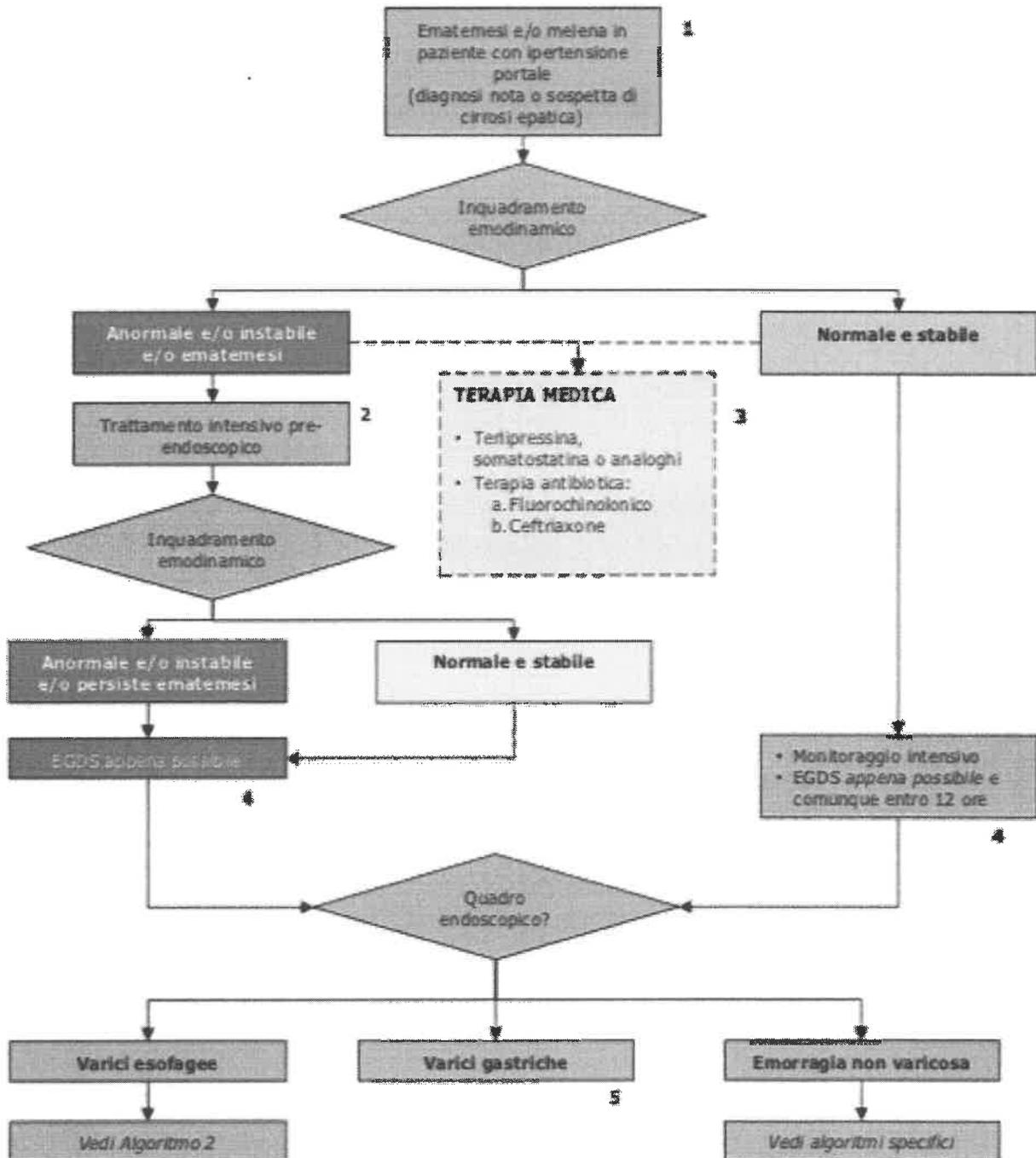
Un'EGDS molto precoce (<12 ore) potrebbe essere considerata in pazienti con segni clinici di alto rischio, principalmente suggestivi di instabilità emodinamica (tachicardia, ipotensione) persistente nonostante i tentativi di ripristino della volemia; in presenza di sangue dal sondino naso-gastrico o in presenza di controindicazione all'interruzione del trattamento anticoagulante.

ANEMIE



EMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIORI VARICOSE

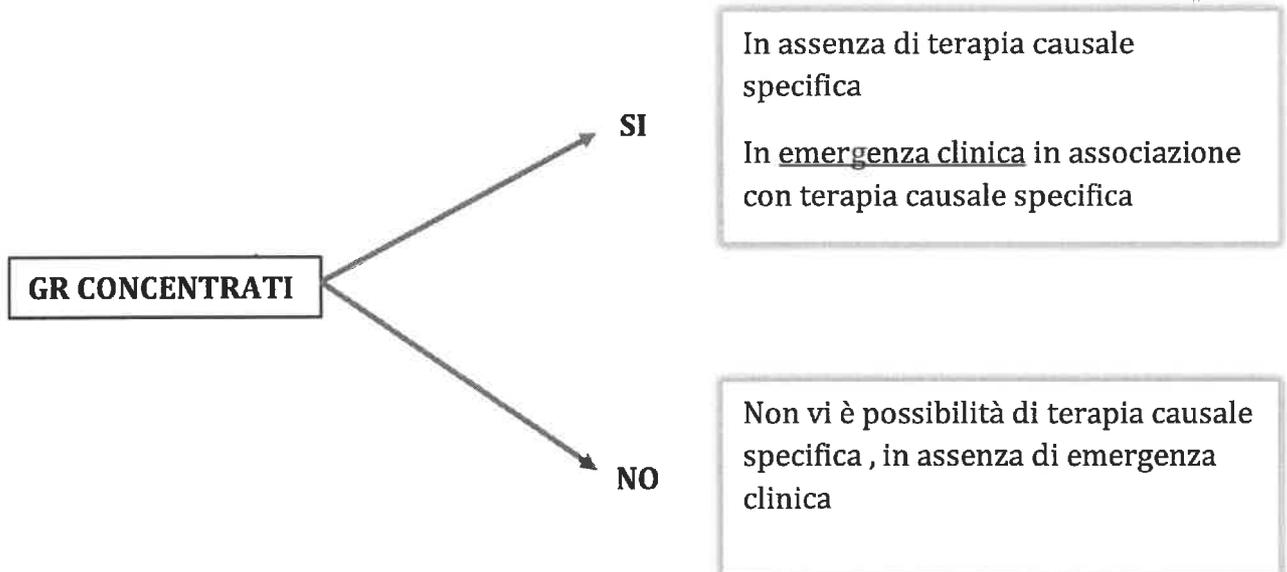
Algoritmo 1: Emorragia digestiva superiore nel paziente affetto da cirrosi epatica⁴



TRATTAMENTO DELL'ANEMIA

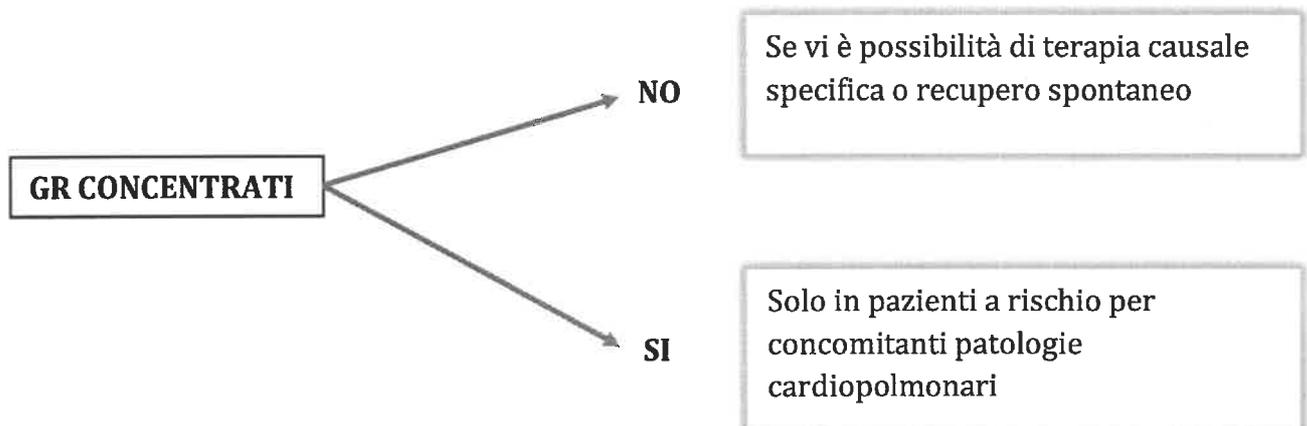
Hb \leq 8 g/dl

Diagnosi patogenetica!



Hb $>$ 8 g/dl

Diagnosi patogenetica!



TERAPIA EMOTRASFUSIONALE

Il trattamento emotrasfusionale in emergenza è indicato solo in presenza di sintomatologia severa anemia correlata: anemizzazione acuta, pazienti con patologie cardiorespiratorie.

In tutti gli altri casi il trattamento emotrasfusionale andrà riservato solo a quei pazienti che non hanno alternative terapeutiche, il che presuppone sempre una corretta interpretazione patogenetica dell'anemia.

Non andranno pertanto trasfusi, indipendentemente dai valori emoglobinici, fatta eccezione per le condizioni cardiorespiratorie sopramenzionate: i pazienti con anemia carenziale (ferro, vitamina B12, folati, vitamina B6), quelli che possono giovare di un trattamento con eritropoietina (mielodisplasie, insufficienza renale cronica, anemia in pazienti onco-ematologici in trattamento chemioterapico), le anemie emorragiche, e, quando presente, il post-recupero spontaneo, valutabile con la conta reticulocitaria.

La decisione di trasfondere deve basarsi pertanto, più su una valutazione clinica che di laboratorio: esempio – un paziente con anemia sideropenica (Hb 6 g/dl), quindi a lenta insorgenza, paucisintomatico, non andrebbe trasfuso ma trattato con terapia marziale. Un paziente con Hb 9,5, sintomatico, per concomitante patologia cardiorespiratoria o febbrile con rischio di shock settico, va trasfuso.

Per correggere l'anemia la trasfusione di sangue va eseguita sempre con globuli rossi concentrati e deve avere come obiettivo il miglioramento dei sintomi anemia correlati e il raggiungimento di livelli emoglobinici adeguati.

In alcune situazioni l'emotrasfusione può rappresentare un trattamento di emergenza delle prime fasi in pazienti molto sintomatici o con valori di emoglobina molto bassi, da associare alla terapia specifica della condizione anemica. In questo caso il trattamento trasfusionale andrà sospeso non appena possibile: (anemie emolitiche autoimmuni, emolisi microangiopatica, anemie carenziali molto severe).

NB: I pazienti immunodepressi, neutropenici, trapiantati e comunque in terapia immunosoppressiva, in caso di necessità dovrebbero essere trasfusi

esclusivamente con emocomponenti irradiati, onde evitare il rischio di Graft versus Host Disease.

Di seguito sono riassunte le più recenti raccomandazioni del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) sulle trasfusioni di sangue.⁵

RACCOMANDAZIONI DEL NICE SULLE TRASFUSIONI DI GLOBULI ROSSI

Utilizzare soglie trasfusionali restrittive nei pazienti che necessitano di trasfusioni di emazie e non hanno emorragie gravi o sindrome coronarica acuta e per quelli che necessitano di trasfusioni periodiche per anemia cronica

Considerare una soglia trasfusionale di 7gr/dl e un target di concentrazione di emoglobina dopo trasfusione di 7-9 gr/dl

Per i pazienti con sindrome coronarica acuta, considerare una soglia trasfusionale di 8 gr/dl e un target di concentrazione di emoglobina dopo trasfusione di 8-10 gr/dl

Per i pazienti con anemia cronica che necessitano di periodiche trasfusioni di sangue, definire soglie e target individuali di concentrazione emoglobinica

In assenza di emorragia attiva, considerare di trasfondere singole unità di globuli rossi negli adulti o volumi equivalenti calcolati sul peso corporeo nei bambini e negli adulti con basso peso corporeo

Dopo trasfusione di una singola unità di emazie (o volumi equivalenti., calcolati sul peso corporeo per bambini o adulti con basso peso corporeo) eseguire una rivalutazione clinica, controllare i livelli di emoglobina e trasfondere ulteriormente solo se necessario

VA SEMPRE TENUTO IN CONSIDERAZIONE CHE IL MAGGIOR RISCHIO TRASFUSIONALE DIPENDE DALLA NON CORRETTA IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE, DI CONSEGUENZA LA DOPPIA DETERMINAZIONE DEL GRUPPO SANGUIGNO, ESEGUITA DOPO 2 EFFETTIVE IDENTIFICAZIONI, RAPPRESENTA UNA CORRETTA MODALITÀ OPERATIVA VOLTA A RIDURRE IL RISCHIO DI GRAVI COMPLICAZIONI PER IL PAZIENTE.

TERAPIA TRASFUSIONALE NELLE EMOGLOBINOPATIE

Talassemia major e talassemia intermedia trasfusione dipendente

Per i pazienti con talassemia major e talassemia intermedia trasfusione dipendente, la trasfusione rappresenta una scelta terapeutica obbligata: il regime trasfusionale, ormai standardizzato, si ripete periodicamente per tutta la vita del paziente, a partire dalla prima infanzia, assicurando al paziente una crescita ed uno sviluppo regolari ed una buona qualità della vita.

Obiettivo: miglioramento dell'anemia, soppressione dell'eritropoiesi inefficace e riduzione dell'assorbimento del ferro intestinale. La talassemia Major e la talassemia intermedia non trasfusione dipendente richiede, generalmente, una soglia trasfusionale di 9-9,5 g/dL di Hb, allo scopo di garantire un equilibrio tra inibizione dell'eritropoiesi midollare e sovraccarico marziale da terapia trasfusionale.

Talassemia intermedia non trasfusione dipendente (NTDT)

Nei pazienti con talassemia intermedia non trasfusione dipendente, denominata anche NTDT da "Non Trasfusion Dependent Thalassemia", il quadro clinico differisce molto dalla talassemia major, la trasfusione rappresenta una procedura da utilizzare occasionalmente, in momenti particolari della malattia (interventi chirurgici, complicanze acute o croniche, processi infettivi, gravidanza, ecc.) o su indicazioni cliniche anche indipendenti dai valori di Hb e finalizzate alla prevenzione di complicanze quali ipertensione polmonare, cardiopatia, focolai di eritropoiesi extramidollare, ulcere malleolari, fatigue.

Obiettivi: miglioramento dell'ossigenazione dei tessuti, soppressione dell'eritropoiesi inefficace, che in questa patologia può essere enormemente incrementata, e riduzione del rischio trombotico, elevato soprattutto nei pazienti splenectomizzati.

Sindromi falcemiche (SCD)

Le Sindromi falcemiche, denominate anche SCD da "Sickle Cell Disease" o drepanocitosi, sono caratterizzate da quadri clinici insidiosi, talora severi,

imprevedibili e drammaticamente evolutivi; è importante che il paziente non sia mai sottovalutato e che vengano garantiti tempi brevi sia per la valutazione che per il trattamento.

Le indicazioni alla terapia trasfusionale con concentrati eritrocitari sono: l'anemia, le occlusioni vascolari e le loro complicanze maggiori - tra cui la Acute Chest Syndrome e lo Stroke -, la patologia d'organo cronica.

La terapia trasfusionale nella drepanocitosi non è di norma indicata per valori di Hb > 7 g/dL a meno di concomitante presenza di evento acuto.

RACCOMANDAZIONI PER LE STRATEGIE TRASFUSIONALI NELLE EMOGLOBINOPATIE

della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie – SITE e
della Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia
-SIMTI Gruppo di lavoro SIMTI - SITE

Dott. Piero Bonomo, Dott.ssa Maria Paola Carta, Dott. Gian Luca
Forni, Dott. Daniele Prati, Dott. Paolo Rigano

Dott.ssa Aurora Vassanelli

COLLANA SCIENTIFICA S.I.T.E. N. 3

TERAPIA SPECIFICA (NON TRASFUSIONALE)

Anemia sideropenica	<p>Ferro orale Ferro</p> <p>e.v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - anemia severa e paziente sintomatico • - necessità di aumentare rapidamente il livello emoglobinico (gravidanza, malattie cardiopolmonari, pazienti in attesa d'intervento chirurgico) • - intolleranza al ferro orale • - gastroresecati, grosse ernie iatali
Anemie emolitiche croniche	Acido folico, vitamina B12
Deficit di folati	Acido folico
Deficit di vitamina B12	Vitamina B12 (+ acido folico)
Anemie emolitiche autoimmuni	Immunosoppressori
Emolisi microangiopatica	Plasma exchange e corticosteroidi .
Sindromi mielodisplastiche, insufficienza renale cronica, anemia da chemioterapia	Eritropoietina
Anemia saturnina	EDTA .
Malattia emolitica del neonato	Exanguinotrasfusione, fototerapia
Anemia associata a malattie croniche	Trattamento della patologia di base
Anemie emolitiche Enzimopeniche	Evitare esposizioni a determinate sostanze e farmaci

TRATTAMENTO DEL SOVRACCARICO CRONICO DI FERRO NELLE ANEMIE TRASFUSIONE DIPENDENTI

Il sovraccarico di ferro dovuto alla somministrazione ripetuta di trasfusioni di sangue in pazienti con anemia (es Mielodisplasia, talassemia trasfusione dipendente, anemia falciforme, ecc.) rappresenta una grave condizione clinica derivante dall'incapacità dell'organismo di eliminare il ferro in eccesso dai tessuti. Questo avviene soprattutto nelle anemie (come la talassemia trasfusione dipendente, l'anemia falciforme, le mielodisplasie) che rendono il paziente dipendente dalle trasfusioni, con le quali si determina un accumulo di ferro nei tessuti tale da raggiungere livelli tossici ed infine letali⁶⁻⁷

Vi sono inoltre altre patologie quali le sindromi talassemiche non trasfusione dipendenti in cui, pur in assenza di un supporto trasfusionale cronico, l'eritropoiesi inefficace determina una riduzione dei livelli di epcidina e un'alterazione dei meccanismi di assorbimento di ferro a livello intestinale, con conseguente accumulo marziale. Poiché l'organismo umano non dispone di alcun meccanismo fisiologico per l'eliminazione del ferro in eccesso, senza un appropriato trattamento farmacologico il sovraccarico marziale può portare ad un aumento di morbilità e mortalità nei pazienti che ne soffrono, indipendentemente dalla patologia di base sottostante.⁶⁻⁷ Questa condizione clinica può portare allo sviluppo di danni d'organo (su cuore, fegato) , insorgenza di diabete, ridotta qualità di vita e aumento della mortalità.⁸

La terapia principale per il sovraccarico marziale è basata su farmaci capaci di legare il ferro (ferrochelanti) e di eliminarlo prima che questo si depositi. La terapia ferrochelante è dunque un trattamento essenziale per mantenere i livelli di ferro nell'organismo al di sotto della soglia di tossicità riducendo le comorbidity e aumentando la sopravvivenza dei pazienti.

Il primo ferrochelante a essere introdotto nell'uso clinico circa 40 anni fa, è stata la desferrioxamina (Desferal), farmaco indicato nel trattamento dell'intossicazione acuta di ferro e sovraccarico cronico post-trasfusionale; è efficace nella rimozione del ferro, soprattutto a livello epatico, ma, per contro, viene scarsamente assorbito per os per cui può essere somministrato solo per via parenterale (sottocutanea ed in casi particolari, endovenosa) ed inoltre ha un'emivita plasmatica troppo breve (circa mezz'ora) per cui l'infusione deve

avvenire lentamente (in 8-10 ore con infusore sottocutaneo); la chelazione del ferro cessa subito dopo la sospensione dell'infusione del farmaco.

I principali effetti collaterali sono rappresentati da disturbi uditivi e visivi (soprattutto nei pazienti iperchelati) ritardo di accrescimento, disturbi gastrointestinali, infezioni da *Yersinia Enterocolitica*.

Altro ferrochelante, in uso dal 1999, è il Deferiprone (Ferriprox); è indicato nel trattamento del sovraccarico di ferro in pazienti con talassemia major quando la terapia con desferrioxamina è controindicata o non adeguata.

Ferriprox risulta efficace soprattutto nella rimozione del ferro cardiaco; è ben assorbito per via orale ma ha un'emivita plasmatica di 2-3 ore per cui la dose totale va suddivisa in 3-4 somministrazioni.

Inoltre è un farmaco potenzialmente neutropenizzante (agranulocitosi) per cui è richiesto il controllo dell'emocromo ogni 10 giorni circa.

Dal 2007 è in uso in Italia un altro ferrochelante orale: Deferasirox (Exjade); è indicato nel trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni frequenti (≥ 7 ml/Kg/mese di globuli rossi concentrati) in pazienti con β -talassemia major di età ≥ 6 anni e nel sovraccarico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con desferrioxamina risulta controindicata o inadeguata nei seguenti gruppi di pazienti:

- -in pazienti con altre anemie croniche trasfusioni-dipendenti
- -in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni
- - in pazienti con β -talassemia major con sovraccarico di ferro dovuto a

emotrasfusioni non frequenti (< 7 ml/Kg/mese di globuli rossi concentrati)
- in pazienti con sindromi talassemiche non trasfusione dipendenti di età ≥ 10 anni

Exjade è ben assorbito per via orale ed ha un'emivita plasmatica di 12-16 ore per cui la monosomministrazione giornaliera garantisce una chelazione attiva per 24 ore

I principali effetti collaterali sono: disturbi gastrointestinali, eruzioni cutanee, aumento delle transaminasi ed aumento della creatininemia.

La terapia ferrochelante deve essere iniziata in presenza di uno stato di sovraccarico di ferro ossia quando:

- 1) sono state effettuate almeno 10-20 trasfusioni di globuli rossi concentrati (e, nel caso di pazienti affetti da mielodisplasia, il paziente abbia un'aspettativa di vita maggiore di un anno);
- 2) ferritina sierica > 1000 mg/dl e/o saturazione della transferrina >90%;
- 3) il sovraccarico di ferro epatico e/o cardiaco è dimostrato con la Risonanza Magnetica T2*;
- 4) il sovraccarico di ferro epatico è dimostrato con la biopsia epatica;

BIBLIOGRAFIA

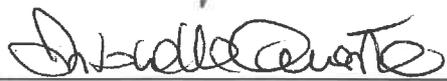
1. Karstensen JG et al.: Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *C.Endosc Int Open*. 2018 Oct;6(10):E1256-E1263. doi: 10.1055/a-0677-2084. Epub 2018 Oct 8.
2. Gralnek IM et al.: Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.
3. Blatchford O et al.: A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;356:1318-21
4. Garbuzenko DV: Current Approaches to the Management of Patients With Liver Cirrhosis Who Have Acute Esophageal Variceal Bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016 - Review
5. Cartabellotta A et al.: Linee guida per le trasfusioni di sangue. *Evidence* 2016;8(10) e1000155
6. Porter JB et al.: The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am*.2014;28(4): 683-701.
7. Galanello R et al.: Deferasirox: pharmacokinetics and clinical experience: *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012; 8 (1):123-34.
8. Harrison's Principles of Internal Medicines. XVIII ed 2012.

I sottoscritti dichiarano di aver partecipato attivamente e di aver contribuito alla stesura del PDTA "ANEMIE" per la ASL Brindisi

Dott. Pietro GATTI



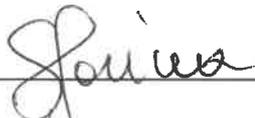
Dott. ssa Antonella QUARTA



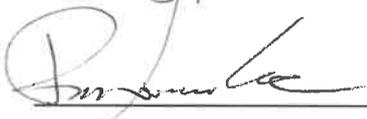
Dott. Pietro FEDELE



Dott. Giovanbattista FARINA



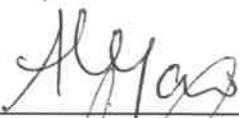
Dott. Gianluca RIZZO



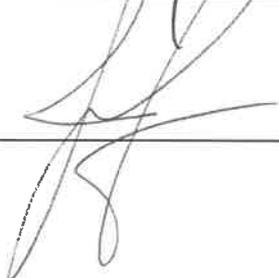
Dott. Michele Giuseppe LISCO



Dott.ssa Adelina USAI



Dott. Giovanni LOVERRE



Brindisi, 02.03.2020