Aggiornamento ematologico

L'anemia megaloblastica
Carenza di vitamina B12/acido folico

MQZH 2015-01

Introduzione

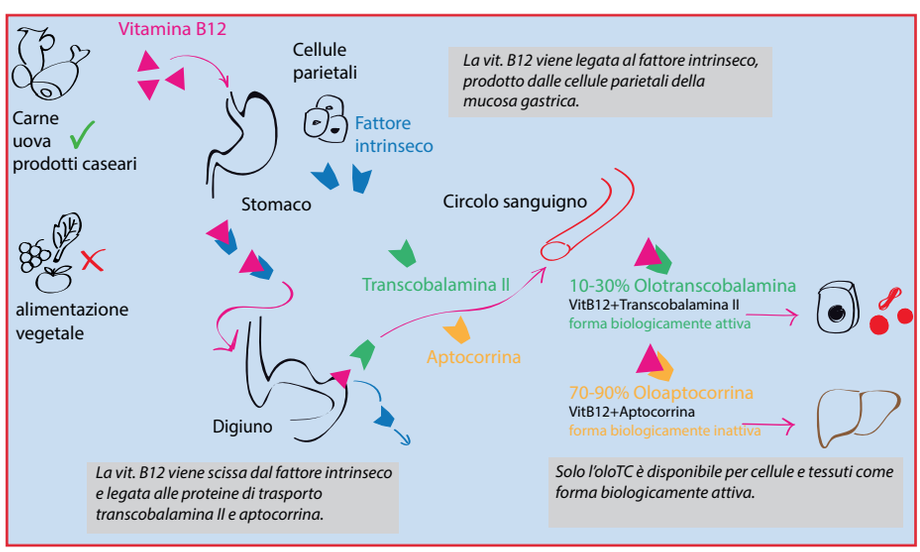
L'anemia megaloblastica insorge in seguito a una carenza di vitamina B12 o di acido folico. Entrambe queste sostanze sono necessarie per la sintesi del DNA e la loro carenza incide sull'ematopoiesi, la carenza di vitamina B12 anche sul sistema nervoso. Nel midollo osseo si osserva una citogenesi inefficace e una morte cellulare precoce. Nell'emogramma si rileva un'anemia macrocitaria. Spesso si instaura una pancitopenia (valori bassi di tutti e tre le linee cellulari) con anomalie morfologiche.

Il sospetto di una carenza di vitamina B12/acido folico può insorgere in seguito ad esami emocromocitometrici sul sangue periferico. La diagnosi definitiva si basa su ulteriori analisi clinico-chimiche (tasso di vitamina B12, olotranscobalamina, eventualmente acido metilmalonico o acido folico) e sulla risposta a terapia sostitutiva con vitamina B12 e folati.
Il campione del controllo circolare 2015-1 H3B proviene da un paziente di 58 anni con anemia perniciosa. La causa della carenza di vitamina B12 è una carenza del fattore intrinseco.

Vitamina B12 (cobalamina)- metabolismo e funzione biologica

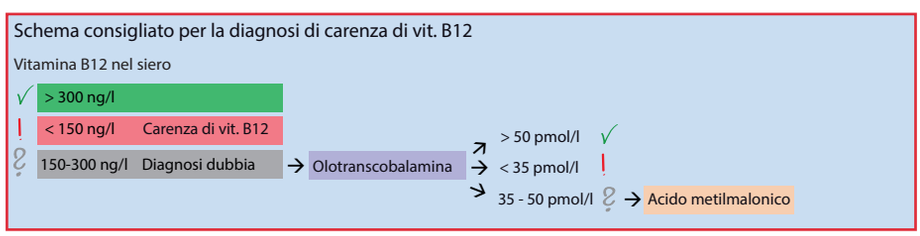
La vitamina B12 viene sintetizzata da batteri e si trova nella carne, nei prodotti caseari e nelle uova, ma non in prodotti esclusivamente vegetali. La vitamina B12 ha funzioni importanti nell'ematopoiesi e nella formazione degli strati di mielina intorno agli assoni.

La vitamina B12 viene assorbita facilmente nell'intestino tenue se previamente accoppiata al fattore intrinseco prodotto dalle cellule parietali della mucosa gastrica. Dopo l'assorbimento, questo legame viene scisso e la vitamina B12 viene trasferita a proteine di trasporto per l'introduzione nel circolo sanguigno. Attraverso l'accoppiamento a transcobalamina II si forma l'olotranscobalamina, che rappresenta la forma biologicamente attiva della vitamina B12. Solo questa forma è in grado di passare in cellule e tessuti muniti dei rispettivi recettori. Circa il 70-90% viene invece accoppiata ad aptocorrina nella forma biologicamente inattiva chiamata oloaptocorrina, che raggiunge esclusivamente il fegato. Date le sue funzioni biologiche nella cellula, l'assenza di vitamina B12 ostacola tra le altre cose l'inserimento dell'acido folico nell'eritropoiesi e causa un aumento dei livelli di omocisteina e acido metilmalonico.



Diagnosi molecolare della carenza di vitamina B12

Le anomalie ematologiche possono indicare un'anemia megaloblastica, il cui segno più precoce è l'ipersegmentazione dei granulociti neutrofili, che si manifesta prima dell'anemia. La diagnosi definitiva si ottiene con il dosaggio di parametri clinico-chimici. Con la classica analisi del tasso di vitamina B12 nel siero si ottiene nel 60% dei casi una diagnosi dubbia. L'oggi possibile dosaggio della transcobalamina (forma attiva della vitamina B12) ha migliorato sensibilmente la specificità e la sensitività riducendo al 20% dei casi la necessità di ulteriori esami.



Conseguenze della carenza di vitamina B12

Una carenza di vit. B12 causa un'alterata sintesi del DNA, in misura minore dell'RNA. Nel midollo osseo la produzione cellulare è anomala. I nuclei e il citoplasma delle cellule maturano in modo asincrono. Le cellule sono più grandi del normale (eritropoiesi megaloblastica) e spesso muoiono precocemente (eritropoiesi inefficace). L'eritropoiesi inefficace si rileva analiticamente per esempio in base a livelli elevati di LDH.

Nell'emogramma del sangue periferico si osservano macrociti e megalociti isolati. Anche leucopoiesi e trombopoiesi sono colpite, portando spesso a pancitopenia (riduzione dei livelli di tutte e tre le linee cellulari). Frequenti, e spesso precedenti all'anemia, sono anche sintomi neurologici e psichiatrici, come ed esempio:

- Parestesia con formicolio
- Disturbi della sensibilità
- Insicurezza nell'andatura
- Confusione
- Disturbi della memoria
- Apatia
- Stati psicotici
- Demenza

Questi sintomi sono indice di un disturbo della formazione a livello del sistema nervoso e sono reversibili se trattati tempestivamente con somministrazione di vit. B12.

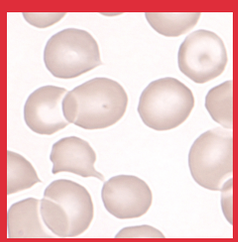
Può anche verificarsi una glossite atrofica (glossite di Hunter), caratterizzata da una lingua liscia, rossa e con dolore urente.

Cause della carenza di vit. B12

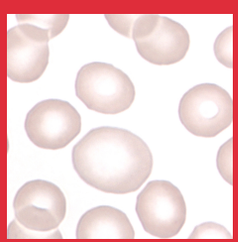
- Apporto scarso o assente (per es. alimentazione vegana)
- Ridotto assorbimento nel tratto intestinale (per es. in seguito a un by-pass gastrico o resezione parziale e in casi di gastrite atrofica, celiachia, morbo di Crohn).
- Fattore intrinseco assente o non funzionale a causa di una malattia autoimmune (anticorpi contro le cellule parietali o contro il fattore intrinseco). Questa forma di anemia megaloblastica è detta anche perniciosa o anemia perniciosa.

Aggiornamento ematologico

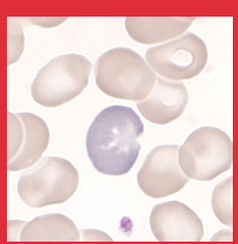
Foto del controllo circolare 2015-01



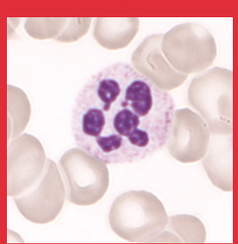
a) Poichilocitosi



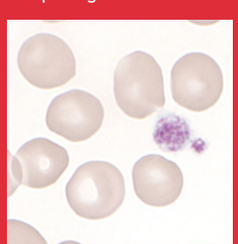
b) Megalociti



c) Eritrocita policromatico



d) Neutrofilo, ipersegmentato



e) Macrotrombocita

Colophon
Autrice *Annette Steiger*
Fotografie *Dr. Roman Fried*

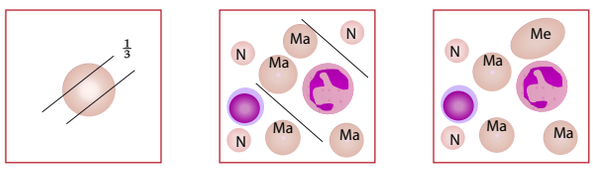
Consulenza scientifica
K.Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich

© 2015 Verein für medizinische Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Referti ematologici nell'anemia megaloblastica

Macrocitosi (MCV)

Nello striscio ematico si osservano eritrociti macrocitari, rotondi e ingranditi.
Il contenuto di emoglobina di questi eritrociti è più alto del normale (MCH ↑) a causa delle dimensioni. Il valore di MHCH (normalizzato per il volume) è invece normale, negli eritrociti si osserva un zona centrale più chiara di circa 1/3 del volume.



Anisocitosi (RDW)

L'anisocitosi è un incremento della variabilità delle dimensioni degli eritrociti di un paziente. Coesistono normociti, microciti e macrociti.

Poichilocitosi

La poichilocitosi è definita come coesistenza di diverse forme non rotonde di eritrociti nello striscio ematico.

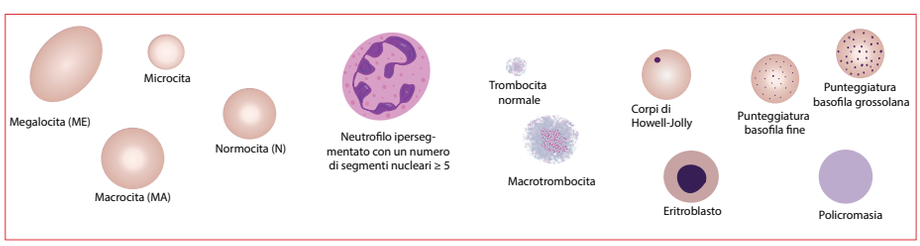
Forme particolari di eritrociti e inclusi eritrocitari

Megalociti (o macroovalociti)
Eritrociti grandi, pieni e leggermente ovali; possono raggiungere le dimensioni di granulociti neutrofili. A causa delle dimensioni spesso manca la zona chiara centrale.

Punteggiatura basofila e policromasia
La punteggiatura basofila rappresenta nell'anemia megaloblastica un indizio di alterata maturazione cellulare.

Corpi di Howell-Jolly
Inclusi basofili scuri negli eritrociti, spesso presenti singolarmente alla periferia cellulare. Nell'anemia megaloblastica si tratta di residui di cromosomi e indicano un'alterata eritropoiesi.

Eritroblasti
Precursori nucleati di eritrociti maturi. A partire da 4 eritroblasti su 100 leucociti va aggiustata la conta leucocitaria negli strumenti ematologici perché gli eritroblasti vengono erroneamente contati come leucociti (→ *aggiornamento ematologico 2012-01)*.



Granulociti neutrofili ipersegmentati
Granulociti neutrofili con cinque o più segmenti nucleari, a volte particolarmente sottili.
I neutrofili ipersegmentati possono apparire nell'emogramma già prima del manifestarsi di un'anemia macrocitaria. Il meccanismo della loro apparizione non è ancora chiarito.

Macrotrombociti
I macrotrombociti sono trombociti di dimensioni >6 µm, (dimensioni normali: 1-3 µm).

Diagnosi differenziali

Anemie macrocitarie (non megaloblastiche) possono anche manifestarsi nell'ambito di abuso di alcool o sotto terapia con antagonisti dell'acido folico (per es. metotrexato). Il valore di MCV non supera in genere i 105 fl e nello striscio non si osservano megalociti o neutrofili ipersegmentati.
Le sindromi mielodisplastiche sono patologie maligne e clonali che interessano le cellule staminali, e che possono altrettanto causare pancitopenia ed eritropoiesi macrocitaria.