

EMOLISI E ANEMIA FALCIFORME IN PAZIENTE CON DIABETE MELLITO

L. GOTTARDO, A. AVOGARO, D. BRUTTOMESSO, F. ADAMI, A. TIENGO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Padova, Padova

Riassunto

Descriviamo il caso di un uomo di 36 anni, africano, da dieci anni residente in Italia, giunto alla nostra osservazione per esordio di diabete mellito con scompenso chetoacidotico-iperosmolare, HBV e HCV positivo, portatore di trait falciforme.

Durante i primi giorni di degenza ha presentato episodio di anemia emolitica spontaneamente risoltasi, associata a leucopenia e piastrinopenia.

Storia clinica del caso

Due settimane prima del ricovero il paziente riferiva la comparsa di sindrome simil-influenzale: artralgie, faringodinia, importante astenia associate a poliuria, polidipsia e calo ponderale di circa 10 kg nell'ultimo mese. Il giorno prima del ricovero compariva anche febbre (38 °C). Il paziente aveva eseguito esami ematochimici tra cui: un emocromo (G.B. = 5500/mm³; G.R. 4,91 × 10⁶/mm³; Hb = 15,3 g/dL; HT = 44%; PLT = 141.000/mm³); glicemia (372 mg/dL); AST (76 U/L), ALT (86 U/L), γGT (198 U/L), ALP (231 U/L), VES (18 mm/h); profilo proteico (ipergammaglobulinemia policlonale).

A parte l'aver contratto la malaria in età infantile la sua anamnesi patologica era negativa.

Esame obiettivo

All'ingresso il paziente era vigile, collaborante; all'esame obiettivo erano presenti segni evidenti di disidratazione, toni cardiaci tachicardici; fegato palpabile a circa 2 cm dall'arcata costale; milza non palpabile; non presente linfadenomegalia; addome trattabile non dolente; all'auscultazione del torace non erano presenti rumori patologici; la temperatura corporea era pari a 37,6 °C.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami ematochimici indicavano uno scompenso iperglicemico chetoacidotico-iperosmolare: glicemia = 907,2 mg/dL; pH arterioso = 7,28; HCO³⁻ = 18,6 mmol/L (vn 23-27); osmolalità plasmatica = 354 mOSM/kg (275-295); urea = 15,3 mmol/L (2,5-7,5); creatinemia = 188 mmol/L (136-145); iperpotassiemia (5,4 mmol/L) e ipersodiemia (150,5 mmol/L). All'esame urine era presente chetonuria (0,8 g/L). Inoltre si evidenziava un aumento della γGT; la bilirubinemia totale era nella norma; aumento della frazione gammaglobulinica ad aspetto policlonale; indici di flogosi nella norma. Inoltre il paziente risultava HCV-RNA e HbsAg positivo.

Una radiografia del torace dimostrava strutture polmonari addensate in sede retro e paracardiaca sinistra. Il paziente veniva trattato mediante infusione di insulina e terapia reidratante (soluzioni fisiologiche isotoniche) per via parenterale unitamente a terapia antibiotica a base di ampicillina.

Decorso clinico

Gradualmente abbiamo assistito a un progressivo miglioramento del quadro clinico e biumorale, in particolare delle glicemie e degli altri parametri inclusi gli indici di funzionalità renale, l'osmolalità plasmatica e il pH, con scomparsa della chetonuria. Contemporaneamente però il paziente, nei primi giorni di degenza, è andato incontro ad anemizzazione acuta associata a leucopenia e piastrinopenia, fino a valori minimi di 3300/mm³ e 77.000/mm³ con emoglobina che, in XII giornata di degenza, raggiungeva i valori di 8 g/dL con MCV nella norma. Obiettivamente persisteva tachicardia, compariva subittero e pallore delle mucose.

Inoltre il paziente risultava HCV-RNA positivo.

Un'ecografia addome dimostrava una formazione litiasica di circa 16 mm di diametro nella colecisti e una cisti al terzo superiore del rene sinistro; fegato, milza e pancreas erano nei limiti di norma. La ricerca di sangue occulto fecale è risultata ripetutamente negativa. I valori della sideremia e della transferrinemia erano nei limiti di norma, con ferritinemia aumentata.

Ulteriori indagini bioumorali, svolte per la diagnosi differenziale delle anemie, hanno evidenziato un quadro di anemia emolitica: in particolare era presente un aumento in valore percentuale e assoluto della reticolocitemia (da 2,2% a 12,2%), della latticodeidrogenasi (da 371 a 492 U/L vn 190-380) e una drastica riduzione dell'aptoglobina sierica (0,08 g/L; vn 0,32-2,05). All'esame urine non era presente emoglobinuria. Il quadro pancitopenico si è gradualmente risolto spontaneamente durante la degenza tanto che, all'ultimo controllo dell'emocromo, i valori di emoglobina risultavano pari a 10 g/dL mentre persisteva ancora una lieve leucopenia. Il valore di aptoglobina era gradualmente rientrato nei limiti di norma (0,33 g/L).

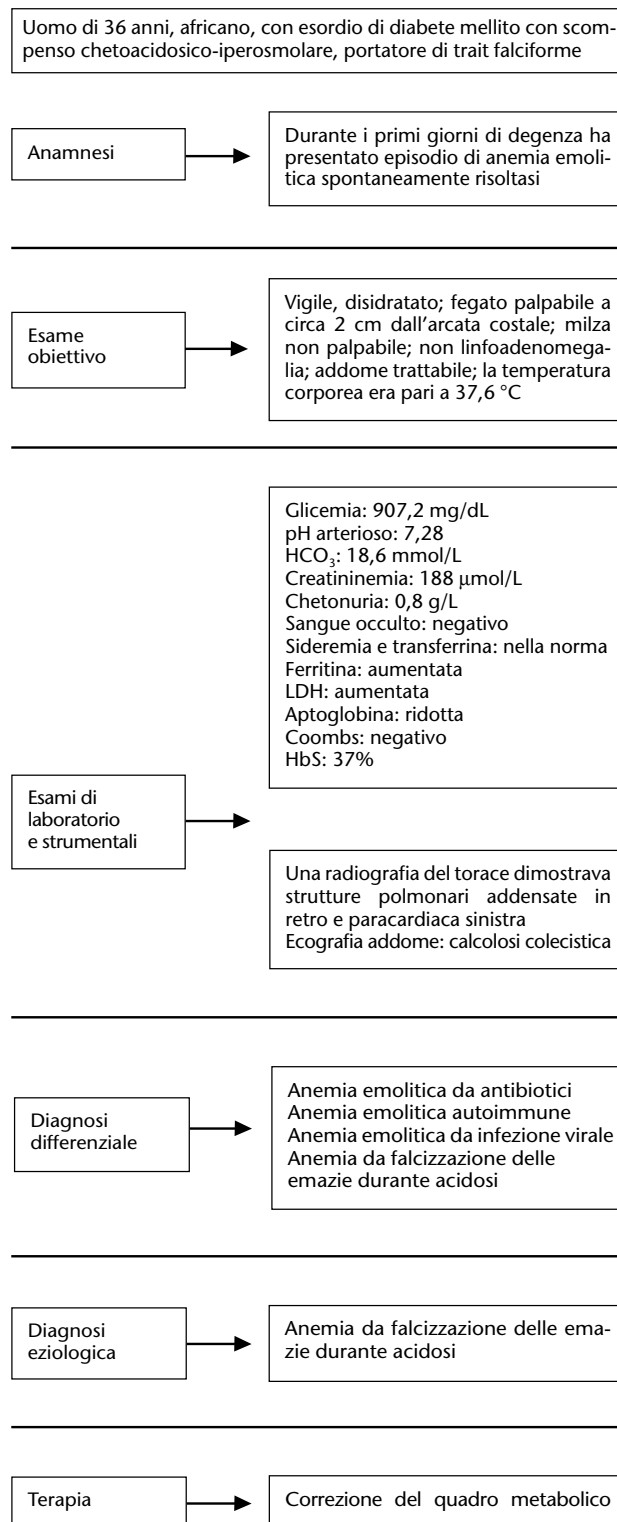
Sono stati eseguiti altri esami per chiarire l'origine dell'anemia emolitica. Il test di Coombs diretto e indiretto è risultato negativo come pure il dosaggio di crioprecipitabili e crioglobuline. Un assetto emoglobinico ha evidenziato la presenza di catene di emoglobina S nella misura del 37%. Negativa è risultata la ricerca di autoanticorpi organo e non organo specifici e il dosaggio di alcuni marcatori di neoplasia, a parte un lieve rialzo dell'aFP (alfafetoproteina) compatibile con l'epatopatia HCV correlata.

Discussione

Durante la degenza, con il miglioramento del quadro clinico e bioumorale e con il ripristino dell'osmolalità, era prevedibile una riduzione dei parametri emocromocitometrici come risposta all'idratazione (1). I valori dell'emoglobina e dell'ematocrito tuttavia si sono ridotti in misura superiore di quanto potesse essere predetto sulla base della correzione dell'osmolalità: questa riduzione è stata maggiormente evidente dalla quinta giornata di degenza in poi. Si osservava infatti un valore di Hb pari a 9,8 g/dL con concomitante leucopenia e piastrinopenia. Tale valore è progressivamente diminuito fino al valore minimo di 8 g/dL. Ci è parso pertanto evidente che altri meccanismi dovessero concomitare per giustificare lo sviluppo così repentino dell'anemia emolitica.

Nel sospetto di una possibile causa esogena, sono state sospese ampicillina ed eparina calcica: l'ampicil-

Flow-chart diagnostico-terapeutica



lina appartiene infatti a una classe di antibiotici che possono causare anemia emolitica mediante la comparsa di anticorpi "caldi" incompleti anti-farmaco che danneggiano l'eritrocita con conseguente lisi extravasale (2, 3). Il fenomeno si verifica di solito dopo somministrazione di grandi quantità di farmaco. Riteniamo peraltro che il tempo intercorso tra l'inizio della terapia e la comparsa dell'emolisi (5 giorni) sia comunque insufficiente per attivare i meccanismi responsabili del danno.

Il test di Coombs, come pure la ricerca di crioaagglutinine, sono risultati negativi: d'altra parte il test di Coombs presenta una sensibilità relativamente bassa che si traduce in una percentuale di falsi negativi fino al 5% dei casi di anemia emolitica autoimmune, per insufficiente concentrazione anticorpale sulla superficie eritrocitaria (4) per cui, benché improbabile, un'origine autoimmune dell'anemia emolitica è possibile. D'altro canto, a ulteriore supporto della scarsa probabilità circa la presenza di una malattia autoimmune, la ricerca di autoanticorpi organo- e non organo-specifici è risultata negativa.

Non possiamo neppure escludere che lo stesso processo della reidratazione possa essere stato responsabile di emolisi: tale evento è però più frequente quando vengono utilizzate soluzioni emitoniche al 4,5% di NaCl (5). A tal proposito ricordiamo che il paziente è stato idratato gradualmente con soluzioni isotoniche, contemporaneamente all'infusione di insulina mediante pompa.

Tra le ipotesi eziologiche non bisogna dimenticare che il quadro emolitico può insorgere in corso di un episodio infettivo, per esempio virale. Per quanto l'obiettività toracica fosse negativa, e gli indici di flogosi nella norma, la radiografia del torace aveva documentato un addensamento polmonare peraltro scomparso prima della dimissione.

Gli agenti virali responsabili di emolisi sono innumerevoli e possono innescare un processo emolitico con meccanismo autoimmune: tra questi ricordiamo i virus coxsackie, citomegalico, di Ebstein Barr, HIV, influenza A, *Mycoplasma pneumoniae* ecc. (6). Purtroppo le relative indagini sierologiche non sono state eseguite.

Tra le possibili cause di anemia emolitica abbiamo preso in considerazione il possibile ruolo del trait falciforme: e in effetti il paziente era portatore sano di HbS come dimostrato nell'assetto emoglobinico che mostrava un valore percentuale di HbS del 37% rispetto a una HbA₁ del 58%. L'HbS ha la singolare proprietà di formare polimeri quando viene deossigenata. La formazione di questi polimeri causa la falcizzazione della cellula e una conseguente marcata diminuzione della deformabilità degli eritrociti (7). Tutte le condizioni che favoriscono uno spostamento

della curva di deossigenazione dell'Hb a destra possono favorire il processo della falcizzazione e scatenare, nei soggetti affetti da anemia falciforme, le crisi vaso-occlusive peculiari di questa malattia. Il trait falciforme è benigno in quanto la concentrazione di HbS è troppo bassa per polimerizzare nella maggior parte delle condizioni (8). Nel nostro caso riteniamo verosimile che la chetoacidosi e l'iperosmolarità, rendendo contemporaneamente presenti la diminuzione del pH, sebbene non marcata, e la disidratazione, unitamente all'aumento della temperatura corporea, possano aver favorito la falcizzazione delle emazie in un portatore che in condizioni fisiologiche risulta sano, analogamente a quanto osservato in un altro caso molti anni or sono (9).

Al paziente veniva comunque consigliato un controllo periodico dell'emocromo per escludere la possibilità che in futuro si possa manifestare una malattia linfoproliferativa (7).

Bibliografia

1. Stuart J, Ellory JC: Rheological consequences of erythrocyte dehydration. *Br J Haematol* **69** (1), 1-4, 1988
2. Viner Y, Hashkes PJ, Yakubova R, Segal-Kupershmit D, Luder AS: Severe hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle-cell anemia. *Pediatr Infect Dis J* **19** (1), 83-85, 2000
3. Wright MS: Drug-induced hemolytic anemias: increasing complications to therapeutic interventions. *Clin Lab Sci* **12** (2), 115-118, 1999
4. Issitt PD: Autoimmune hemolytic anemia and cold hemagglutinin disease: clinical disease and laboratory findings. *Prog Clin Pathol* **7**, 137-163, 1978
5. Kuypers FA: Red cell membrane damage. *J Heart Valve Dis* **7** (4), 387-395, 1998
6. Fleming AF: The presentation, management and prevention of crisis in sickle cell disease in Africa. *Blood Rev* **3** (1), 18-28, 1989
7. Bunn HF: Pathogenesis and treatment of sickle cells disease. *N Engl J Med* **337**, 762-769, 1997
8. Steinberg Martin H: Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* **340**, 1021-1029, 1999
9. Jurgensen JC, Whitehouse FW, Oxley MJ, Saeed SM: Intravascular sickling associated with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* **20** (11), 771-773, 1971

Corrispondenza a: Prof. Angelo Avogaro, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail: angelo.avogaro@unipd.it

Pervenuto in Redazione il 15/10/2001 - Accettato per la pubblicazione il 5/11/2001