

## Anemie

Per *anemia* si intende una riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico all'interno degli eritrociti. Le anemie si possono distinguere in 4 gruppi secondo la classificazione patogenetica delle anemie:

- ↳ anemia con ridotta formazione di eritroblasti (aplasia);
- ↳ anemia con ridotta formazione di eritrociti (eritropoiesi inefficace);
- ↳ anemia con ridotta sintesi di emoglobina;
- ↳ anemia con ridotta sopravvivenza eritrocitaria (emolisi).

In diverse anemie più fattori concorrono al risultato finale e la classificazione viene attuata in base al meccanismo patogenetico fondamentale. Ad esempio, nella  $\beta$ -talassemia omozigote il danno fondamentale è il difetto di sintesi della catena  $\beta$  dell'emoglobina, ma si associano un'eritropoiesi inefficace e una ridotta sopravvivenza eritrocitaria.

Le ***anemie con ridotta formazione di eritroblasti*** sono anemie per lo più normocromiche e normocitiche, con riduzione consensuale dell'ematocrito, del numero di eritrociti e dell'emoglobina; i reticolociti sono ridotti o assenti; nel midollo non si trovano eritroblasti. Il ferro sierico è aumentato.

Nelle ***anemie con ridotta formazione di eritrociti*** il problema fondamentale è il difetto di maturazione dei precursori eritroidi, che si accumulano a livello midollare. Gli eritrociti, per effetto dello squilibrio maturativo tra nucleo e citoplasma, sono in genere di maggiori dimensioni (macrociti o megalociti). Il numero di reticolociti è molto basso.

Le ***anemie con ridotta sintesi di emoglobina*** sono tipicamente anemie ipocromiche microcitiche. Il difetto di maturazione risiede a livello del citoplasma. Il numero degli eritrociti è normale o aumentato.

Nell'***anemia con ridotta sopravvivenza eritrocitaria*** in genere gli eritrociti vivono meno di 20 giorni, non consentendo dunque all'eritrone di compensare adeguatamente. L'anemia è normocromica e normocitica; spesso però si osserva una macrocitosi determinata dall'elevata reticolocitosi. L'emoglobina e l'ematocrito sono le misure di uso più comune nello studio clinico di un'anemia. Poiché questi parametri sono tra loro in stretta correlazione (emoglobina x 3 = ematocrito) è soprattutto scelta del clinico quale dei due utilizzare. Il valore medio normale di emoglobina dipende sia dall'apparente errore di misura sia dalla variabilità attesa tra individui e nel singolo individuo. I valori di emoglobina che si rilevano in un'ampia popolazione di maschi adulti ha una distribuzione simmetrica (Gaussiana) con un valore medio di 15 g/dL di sangue intero ed una DS di  $\pm 1$  g. La distribuzione normale dei valori di emoglobina è da 12 a 17 g/dL, con picco della curva gaussiana a 15 g/dL (*grafico curva Hb*). Convenzionalmente si definisce anemia una riduzione dei valori di emoglobina al di sotto di 12.5 g/dL nel soggetto adulto di sesso maschile e di 11.5 g/dL nella donna in età fertile. Si usa distinguere tra anemia lieve ( $Hb > 10$  g/dL), moderata (8-10 g/dL) e grave ( $< 8$  g/dL). I parametri di laboratorio che di routine vengono presi in considerazione nella diagnostica delle anemie sono esaminati qui di seguito.

**L'esame emocromocitometrico**, nello studio dei pazienti anemici, è fondamentale per conoscere le dimensioni degli eritrociti, il contenuto e la concentrazione di emoglobina al loro interno.

L'**MCV** viene calcolato dividendo la somma dei volumi cellulari per il numero dei globuli rossi; nel soggetto normale non anemico si considerano normali i valori di  $MCV 90 \pm 5$  fl. Un valore superiore a 100 fl è indice di difetto di maturazione nucleare, un valore inferiore a 85 fl è indicativo di un difetto di sintesi dell'emoglobina. Pertanto esistono cause di errori legati alle metodologie elettroniche o a patologie annesse. Per esempio le agglutinine fredde danno origine ad un MCV falsamente aumentato, poiché un aggregato di molti eritrociti viene rilevato come un unico globulo rosso. Aggregati più grossi della soglia superiore fissata per i globuli rossi, non sono contati comunque, dal che risulta un ematocrito falsamente basso, e quindi valori erroneamente elevati di Hb corpuscolare media (MCH) e di concentrazione Hb corpuscolare media (MCHC). Di solito riscaldando il campione di sangue e mantenendolo a  $37^{\circ}\text{C}$  si corregge l'ematocrito, l'MCV, l'MCH e l'MCHC. Una iperglicemia grave provoca un falso aumento del MCV e dell'ematocrito e porta bassi valori di MCH. Questo è dovuto all'acqua che gonfia i globuli rossi al momento della diluizione con soluzioni saline isotoniche.

La quantità di Hb contenuta in ogni cellula può essere valutata dall'**MCH** (emoglobina x 10/eritrociti milioni/mmc). Questo parametro definisce l'anemia normocromica per valori compresi tra 27 e 31 pg o ipocromica per valori  $< 27$  pg. L'MCH può essere alterato in condizioni di iperlipidemia, che provoca un falso aumento del livello di Hb. Anche un numero di leucociti maggiore di  $50 \times 10^9/\text{L}$  aumenta in modo significativo la misura di emoglobina, per la torpidità del plasma. L'MCH è di solito strettamente correlato con il MCV ed aumenta o diminuisce parallelamente a questo parametro.

L'**MCHC** misura la concentrazione dell'emoglobina in grammi x decilitro di eritrociti ed è un indicatore poco sensibile in alcune condizioni di anemia, in quanto, tranne in condizioni di anemia severa, si presenta con valori di normalità.

L'MCV, l'MCH e l'MCHC sono misure medie e quindi possono non rilevare anomalie in sangue contenente popolazioni cellulari disomogenee. Per esempio, pazienti con anemia sideroblastica (MDS), presentano un quadro dimorfico con presenza di cellule sia ipocromiche che normocromiche. In questi casi, l'analisi dell'istogramma delle cellule ematiche e dello striscio periferico risultano tecniche indicative per lo studio del sangue, dal momento che sono in grado di svelare alcune anomalie che altrimenti passerebbero inosservate.

Infine, l'**RDW** misura il grado di anisocitosi (Red Cell Distribution Width o ampiezza della distribuzione eritrocitaria). In genere è espresso come coefficiente di variazione (= deviazione standard della distribuzione dei volumi eritrocitari/MCV) e i valori normali sono compresi tra 11.5 e 14.5. La più ampia irregolarità nei volumi eritrocitari e quindi il maggior aumento di RDW si osservano nelle anemie emolitiche secondarie alla presenza di reticolocitosi. Un RDW aumentato si riscontra nelle anemie microcistiche e in particolare nell'anemia sideropenica, nelle anemie da malattie infiammatorie croniche, nell'emoglobinopatie e nelle sindromi talassemiche. Esso ha suscitato molto interesse per l'aiuto che può dare nel differenziare una talassemia eterozigote non complicata (RDW normale e MCV basso) dalla carenza di ferro (RDW elevato e MCV da normale a basso). Nelle anemie macrocistiche si osserva un RDW normale o leggermente ridotto.

La classificazione delle anemie in base a MCV e RDW è qui riassunta:

MCV	RDW normale	RDW alto
<i>Microcitosi (MCV&lt;70 fL)</i>	Talassemia minor, anemia da malattia cronica, emoglobinopatia	Deficit di ferro, emoglobina H, emolisi
<i>Normocitosi</i>	Anemia da malattia cronica, sferocitosi ereditaria, sanguinamento acuto	Deficit di ferro, anemia a cellule faciliformi
<i>Macrocytosi</i>	Anemia aplastica, mielodisplasie	Deficit di B12 e acido folico, anemia emolitica autoimmune, crioglobuline, epatopatia, tiroidite, alcool.

La **morfologia eritrocitaria**, studiata mediante l'attento esame dello striscio di sangue periferico, fornisce ulteriori informazioni sulla natura dell'anemia, come modificazione di forma e delle caratteristiche tintoriali delle emazie, e la presenza di cellule immature o anomale. L'esame dello striscio di sangue di un paziente anemico consente alcune generali valutazioni interpretative. Uno striscio che presenta poche modificazioni di dimensioni o forma degli eritrociti è solitamente indice di anemia ipoproliferativa. Mentre, numerose e diffuse alterazioni di forma e di dimensioni indicano proliferazione midollare con eritropoiesi inefficace o emolisi. L'esame dello striscio è complemento degli indici eritrocitari. Le variazioni dell'MCV evolvono con una certa lentezza, a causa del ritardo dovuto al tempo di rinnovamento delle cellule rosse circolanti. In un paziente con deficienza di ferro insorta di recente, la presenza di microciti può rilevare la diminuzione di sintesi dell'emoglobina e la riduzione delle dimensioni cellulari prima che si evidenzi la complessiva diminuzione del MCV. Analogamente, l'anemia megaloblastica in fase iniziale è accompagnata dalla comparsa di occasionali macrociti nello striscio prima che vi sia un aumento del MCV.

Una modificazione di dimensioni senza alterazioni di forma delle cellule è denominata *anisocitosi*. La presenza di piccole cellule ipocromiche indica sempre un deficit di sintesi dell'emoglobina. Se sono presenti macrociti, occorre precisare se si tratta di policromatofili, di macrociti veri, o dei macrociti a bersaglio delle epatopatie. La presenza di macrociti veri indica di solito un difetto di maturazione nucleare, anche se coesistono cellule piccole. Le modificazioni di spessore delle emazie sono rivelate nello striscio da una variazione della densità della colorazione eosinofila. La presenza di microciti di più intensa colorazione ha un importante significato in quanto queste cellule hanno solitamente sia una riduzione della membrana cellulare che un aumento della concentrazione di emoglobina. Queste cellule sono gli *sferociti* e indicano un processo emolitico. All'estremo opposto si trovano le cellule appiattite e scarsamente colorate con un deposito centrale rosato: sono indicate come *cellule a bersaglio*. Esse risultano da un'alterazione della sintesi di emoglobina, o di un anormale accumulo di membrana cellulare. La forma a bersaglio è più marcata in certe emoglobinopatie, specialmente le emoglobine C ed S, ma si incontrano anche nelle epatopatie e nell'iposplenismo. La frammentazione degli eritrociti si verifica o nelle forme con eritropoiesi inefficace oppure nel caso di danneggiamento meccanico delle emazie circolanti dovuto ad anormalità dell'endotelio vascolare. Alcune condizioni patologiche sono diagnosticabili in base ad alterazioni morfologiche caratteristiche: l'anemia falciforme e l'ellissocitosi ereditaria ne sono un esempio. Infine certe alterazioni di forma (policromatofilia) e la presenza di inclusioni intracellulari forniscono informazioni relative alla produzione ed alla distruzione eritrocitaria da parte della milza e del sistema reticoloendoteliale. La presenza di residui nucleari (corpi di Howell-Jolly) può indicare un'ipofunzione o l'assenza della milza (iposplenismo). Le emazie a goccia o quelle nucleate sono spesso associate a mielofibrosi ed ematopoiesi extramidollare.

Le principali alterazioni morfologiche degli eritrociti, alterazioni patognomoniche, sono:

<b>Echinociti</b>	Emazie spiculate con proiezioni citoplasmatiche coorte a distribuzione regolare. Frequenti nell'uremia
<b>Acantociti</b>	Emazie spiculate, con proiezioni di varie dimensioni distribuite irregolarmente. Presente nella epatopatie alcoliche, splenectomia, malassorbimenti
<b>Sferociti</b>	Emazie sferiche a denso contenuto di Hb. Presenti nelle sferocitosi ereditaria e nelle forme emolitiche
<b>Schistociti</b>	Emazie frammentate, con estremità spiculate. Tipiche delle sindrome da emolisi microangiopatica e nei portatori di valvole cardiache.
<b>Ellissociti</b>	Emazie ellissoidi. Presenti nella ellissocitosi ereditaria, ma anche nelle talassemie, anemie sideropeniche.
<b>Drepanociti</b>	Emazie a falce. Anemia falciforme.
<b>Codociti</b>	Emazie a campana. Emoglobinopatie, anemie ferropriva, malattie epatiche.
<b>Dacriociti</b>	Emazie sottili con estremità allungata (cellula a lacrima). Anemia mielofisica, mielofibrosi idiopatica
<b>Leptociti</b>	Emazie sottili con emoglobina alla periferia. Talassemia, sideropenia
<b>Cheratociti</b>	Emazie a forma di mezzaluna per rottura di un vacuolo (emazie a elmetto). Presente nella DIC e nei portatori valvole cardiache.

**L'indice di produzione dei reticolociti** sostituisce oggi la conta dei reticolociti, che da sempre è stata considerata uno strumento diagnostico di primo livello per l'iniziale inquadramento classificativo delle anemie.

La produzione di globuli rossi è un processo dinamico e il numero dei reticolociti circolanti dovrebbe essere confrontato col numero atteso in soggetti non anemici. Questo valore è calcolato come l'1% di  $5 \times 10^6 / \text{mmc}$  eritrociti, con produzione assoluta di reticolociti di  $50 \times 10^3 / \text{mmc}$ . Tuttavia per una corretta conta reticolocitaria è importante considerare anche il valore di ematocrito del soggetto in esame secondo la formula:

$$\text{Conta Reticolocitaria Corretta} = (\% \text{ Reticolociti} \times \text{Hct}) / 45$$

Spesso si verificano situazioni in cui il paziente anemico rilascia reticolociti prematuramente in circolo. I reticolociti, prima di espellere l'RNA residuo e diventare globuli rossi maturi, rimangono nel sangue periferico per 24 ore. Tuttavia, con l'aumento dello stimolo da eritropoietina, il periodo di maturazione midollare si accorcia, mentre si allunga quello della maturazione dei reticolociti in circolo. In queste condizioni le cellule permangono in circolo per 2 o 3 giorni. Al fine di ottenere una reale misura della produzione eritrocitaria, è necessario avere presente che i reticolociti midollari si sono spostati fuori dal midollo ("shift cells") e che è necessario apportare una correzione per il prolungamento del loro soggiorno in circolo. Lo spostamento dei reticolociti è diverso in base alla gravità dell'anemia o dell'ipossia, ed il fattore di correzione viene ricavato in base alla concentrazione di Hb e dell'ematocrito. Questo fattore è chiamato "Indice di Produzione dei Reticolociti" (IPR):

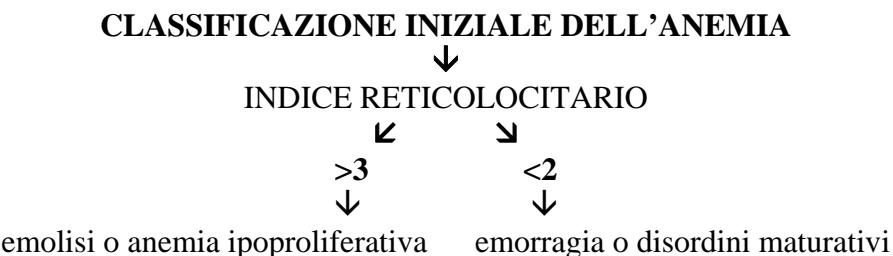
$$\text{IPR} = [(\% \text{ reticolocita} \times \text{Hct}) / 45] \times [1 / \text{Fattore di Correzione}]$$

E per il calcolo del Fattore di Correzione si ricorre alla seguente tabella:

Ematocrito (%)	Fattore di Correzione
40÷45	1.0
35÷39	1.5
25÷34	2.0
15÷24	2.5
<15	3.0

L'introduzione della metodica automatica basata sulla citometria a flusso ha portato ad una riscoperta della conta reticolocitaria e alla sua applicazione ad un gran numero di condizioni in cui è utile un controllo fine e ravvicinato della funzione eritropoietica. Se è aumentata, essa indica che l'eritropoiesi midollare è efficiente e stimolata dall'eritropoietina in rapporto alla distruzione periferica e alla ridotta sopravvivenza in circolo dei globuli rossi. Riduzione dell'emoglobina associata a reticolocitosi si osserva nelle anemie acute post-emorragiche e in tutte le anemie emolitiche. I livelli più elevati si osservano nelle crisi di deglobulizzazione acuta che caratterizza il decorso di anemie emolitiche croniche costituzionali, come la sferocitosi ereditaria, nelle anemie emolitiche autoimmuni e nell'infestazione malarica. Nelle crisi aplastiche dei pazienti con anemia emolitica, spesso legate a infezioni da parvovirus B19, la caduta dei reticolociti è un segno precoce. La splenectomia causa una reticolocitosi lieve e transitoria, così come lo shock e altre condizioni di ipossia acuta.

Un secondo impiego clinico della conta reticolocitaria riguarda il monitoraggio della risposta eritropoietica alla terapia con i fattori carenti nelle anemie megaloblastica e sideropenica. La risposta alla somministrazione di vitamina B12 e acido folico nei pazienti con anemia megaloblastica, è caratterizzata da una trasformazione normoblastica dell'eritropoiesi midollare che comincia entro 24-48 ore dall'inizio del trattamento. I reticolociti aumentano nel sangue midollare dopo 2-4 giorni. La risposta reticolocitaria nel sangue periferico inizia a partire dal quarto-sesto giorno, e continua in modo uniforme e progressivo fino all'acme del settimo-ottavo giorno, che può raggiungere livelli anche superiori al 20%; segue, poi, un periodo di diminuzione della conta reticolocitaria, che ritorna a valori normali tra il quindicesimo e il ventesimo giorno dall'inizio della terapia. La crisi reticolocitaria, che segue la somministrazione di ferro nell'anemia sideropenica, ha un andamento pressoché sovrapponibile, ma è meno rapida e intensa e si mantiene più a lungo. L'acme avviene, infatti, tra l'ottavo e il decimo giorno, con livelli massimi tra il 10% e il 15%; segue una fase di plateau di due o tre giorni e, quindi, una fase discendente della durata di una settimana circa.



La **bilirubina** ed il livello della **lattato-deidrogenasi (LDH)** nel siero forniscono misure semiquantitative della produzione e della distruzione cellulare. La concentrazione della bilirubina ematica, ed in particolare la frazione indiretta (bilirubina non coniugata) è correlata con l'entità della distruzione delle emazie. La concentrazione normale della bilirubina ematica è tra 0.4 ed 1 mg/dL, di cui il 70% - 80% è in forma non coniugata. Valori inferiori alla norma si osservano in pazienti con

anemie ipoproliferative, in particolare nella deficienza di ferro e negli stati infiammatori. Valori normali o lievemente aumentati, da 0.8 a 2 mg/dL si osservano nei pazienti con eritropoiesi inefficace ed anemia emolitica; l'aumento è in gran parte a carico della frazione non coniugata. La capacità del fegato di eliminare la bilirubina coniugata è tale che questa frazione non aumenti nei pazienti con elevato turnover degli eritrociti. Un aumento della concentrazione di bilirubina coniugata e di solito indice di un disordine della funzionalità epatica.

L'attività della LDH sierica aumenta, oltre che in presenza di un danno a carico di tessuti come il fegato o il miocardio, anche in presenza di anemia emolitica, specialmente in corso di emolisi intravascolare dove l'enzima è rimosso dal circolo più lentamente dell'emoglobina. Concentrazioni sieriche di LDH da 800 a 2000 U/L (v. n. 300-600 U/L) si osservano in pazienti con anemie emolitiche compensate. Aumenti di diverse migliaia di Unità si osservano in certi casi di eritropoiesi inefficace come le anemie megaloblastiche. Inoltre, vi è la tendenza all'inversione del normale profilo isoenzimatico LDH (l'LDH 1 eccede l'LDH 2); questo profilo isoenzimatico indica se un aumento dell'LDH è secondario ed emolisi o ad epatopatia.

Il rifornimento di ferro svolge un ruolo fondamentale nel determinare la proliferazione e la maturazione del midolo eritroide. Poiché il deficit di ferro è la causa di anemia più frequente, la sua valutazione è spesso una componente essenziale delle indagini di un paziente anemico.

Il **ferro nel siero** e la **capacità totale di legare il ferro (TIBC)** con calcolo della saturazione della transferrina, riflettono lo stato reale di rifornimento del ferro ai tessuti. In condizioni normali il ferro oscilla da un valore medio di 110 µg/dL di plasma al mattino a 70 µg/dL nelle ore serali (l'intervallo di normalità è 50-150 µg/dL). Questa variazione diurna non è influenzata dai pasti eccetto che nei soggetti con carenza di ferro. La TIBC nei soggetti normali si mantiene nell'intervallo di 250-450 µg/dL, ma si modifica in alcuni stati patologici come nel corso di infezioni o anemia emolitica. Un aumento a più di 350 µg/dL è diagnostico di deficienza di ferro.

Di maggior utilità diagnostica nell'anemia sideropenica, è la determinazione del rifornimento di ferro plasmatico tramite il calcolo della percentuale di saturazione della transferrina ( $[\text{ferro}/\text{TIBC}] \times 100$ ). Questa, in condizioni normali, è il 35% (20-50%). Quando la saturazione della transferrina scende a valori inferiori a 16% la sintesi dell'emoglobina non può più essere mantenuta al livello di base ed il globulo rosso comincia ad assumere le alterazioni tipiche del deficit marziale.

La percentuale di saturazione della transferrina varia notevolmente in funzione delle diverse condizioni patologiche:

- ↳ sideropenia 5%
- ↳ eritropoiesi inefficace 80%
- ↳ infezioni 15%
- ↳ sovraccarico marziale 100%
- ↳ emolisi 45%

Tuttavia le caratteristiche del PI e della TIBC sono differenti a seconda dello stato di deficit marziale o di uno stato infiammatorio. Nei pazienti con deficit assoluto di ferro la TIBC tende ad aumentare, mentre lo stato infiammatorio si accompagna ad una diminuzione della TIBC.

Le scorte di ferro possono essere stimate in base alla misura della concentrazione della **ferritina** sierica o all'esame al microscopio dell'emosiderina nell'aspirato midollare. La concentrazione della ferritina sierica è misurata mediante metodo immunoenzimatico. La validità della sua determinazione sta nel fatto che la quantità della ferritina circolante è proporzionale alla quantità del ferro che si trova nei depositi. La concentrazione della ferritina sierica varia col sesso e con l'età del soggetto parallelamente alle variazioni delle scorte marziali. I valori normali oscillano tra 20-200 µg/dL. Una concentrazione inferiore a 12 µg/dL indica deficit di ferro. Se un paziente anemico ha una bassa saturazione di TF ed un'elevata ferritina nel plasma, è probabile uno stato infiammatorio. La normale relazione tra la concentrazione della ferritina sierica e i depositi di ferro nell'organismo viene alterata da una condizione ipermetabolica, da uno stato infiammatorio o da un danno ai tessuti ricchi di ferritina come il fegato: tutte queste condizioni hanno come risultato un aumento inappropriato della concentrazione della ferritina sierica. L'emosiderina nel midollo può essere esaminata negli strisci dei frustoli midollari colorati con Blu di Prussia. Il Blu di Prussia è un colorante estremamente sensibile; con un buon preparato il ferro è visibile in presenza di depositi ad un minimo di 100 mg. Ulteriori informazioni possono essere date dalle dimensioni delle particelle nelle cellule reticolendoendoteliali. Numerose piccole particelle di emosiderina suggeriscono un rapido turnover del ferro come si osserva nell'anemia emolitica. Grossi particelle indicano un rallentamento del turnover marziale e sono caratteristiche degli stati infiammatori. Sideroblasti evidentemente anomali si osservano nei pazienti con difetti della sintesi della globina o della porfirina. I soggetti talassemici presentano nelle emazie da due a dieci granuli blu che rappresentano un aumento degli aggregati semicristallini di ferritina che si accumulano nel citoplasma dei normoblasti in fase maturativa.

**L'aspirato midollare** e la **biopsia osteomidollare**, in un paziente con anemia ed anomalie dello striscio periferico, aggiunge importanti informazioni. La lettura al microscopio ottico inizia con la stima del rapporto tra precursori eritroidi e granulocitari (rapporto E:G), che in condizioni normali è di ca. 1:3. Successivamente si procede all'esame della sequenza di maturazione della serie rossa ponendo attenzione alle dimensioni cellulari, allo sviluppo nucleare, alle caratteristiche citoplasmatiche e al contenuto di emoglobina. Da questo è possibile evidenziare anomalie specifiche dello sviluppo del nucleo e del citoplasma. Per esempio, la stimolazione da eritropoietina produce un midollo macronormoblastico caratterizzato da focolai di normoblasti in fase di maturazione sincrona con modesto ingrossamento nucleare e lieve immaturità citoplasmatica. In contrasto, l'eritropoiesi megaloblastica si caratterizza dalla presenza di nuclei molto più grandi con cromatina fine ed una marcata discrepanza tra maturazione nucleare e sintesi dell'emoglobina. Questa anomalia è nota col termine di dissociazione nucleo-citoplasmatica, e consiste in un nucleo che appare meno maturo di quanto ci si aspetterebbe in rapporto all'entità della sintesi dell'emoglobina.

Concludendo è evidente che la ricerca della principale causa di anemia nel soggetto deve essere inizialmente guidata da una attenta anamnesi e un completo esame obiettivo del paziente. La presenza di sintomi e segni di un processo infiammatorio o di una malattia cronica sistematica può dare spiegazione di un'anemia ipoproliferativa di modesta severità. La splenomegalia mette il medico sull'avviso della possibilità di un'anemia emolitica; l'artrite orienta verso un disordine immunologico. Ma la precisazione della natura e della causa di un'anemia richiede solitamente l'ausilio del laboratorio. Un'indagine completa che comprende lo studio della produzione eritrocitaria midollare, del rifornimento di ferro e della distruzione eritrocitaria è requisito fondamentale per un accurata classificazione in una delle tre principali categorie: anemie ipoproliferative, difetti di maturazione, anemie emolitiche.

La **classificazione funzionale delle anemie** è qui riassunta:

<i>Anemia ipoproliferativa</i>	<i>Anemia da difetto di maturazione</i>	<i>Anemia emorragica/emolitica</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>↳ <u>Danno midollare</u>: mieloftisi, aplasia, tossine esogene, mal. Intrinseca midollare</li><li>↳ <u>Carenza di ferro</u>: sanguinamento cronico, deficit di ferro, infiammazione</li><li>↳ <u>Ridotta eritropoietina</u>: malattie renali, aumentata liberazione di O<sub>2</sub>, ridotto fabbisogno di O<sub>2</sub>, infiammazione</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>↳ <u>Citoplasmatico</u> (microcitico): grave deficit ferro, talassemia, anemia sideroblasti</li><li>↳ <u>Nucleare</u> (megaloblastica): deficit B12, deficit folato</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>↳ <u>Perdita acuta di sangue</u></li><li>↳ <u>Emolisi intravascolare</u>: endotossine, autoimmune, farmaci</li><li>↳ <u>Frammentazione</u>: DIC, vasculite, anemia a cellule falciformi</li><li>↳ <u>Fagocitosi RE</u>: autoimmune, anemia a corpi di Heinz, deficit enzimatici.</li></ul>