

ANEMIE E POLICITEMIA

Prof. Massimo Gentile – 13/10/2023- Autori: Annamaria Manieri, Rosamaria Dimasi- Revisionatori: Chiara Fortino

ANEMIA DA CARENZA DI FERRO

L'anemia da carenza di ferro è uno dei disturbi più frequenti che si vede in ematologia, anche perché la carenza di ferro è il disturbo nutrizionale più frequente nel mondo soprattutto nei Paesi in via di sviluppo. Questo disturbo è più frequente nei bambini, negli adolescenti e nelle donne in età fertile perché i primi due hanno una maggiore necessità di ferro per l'accrescimento, le donne in età fertile, invece, a causa del ciclo mestruale hanno delle perdite mensili che vanno a depauperare i depositi di ferro. I fattori che possono essere alla base della carenza di ferro sono diversi e variano nelle varie popolazioni.

METABOLISMO DEL FERRO

La normale dieta occidentale giornaliera contiene circa da 10 a 20 mg di **ferro**, la maggior parte sotto forma di **eme**, nei prodotti **animali**, mentre il resto proviene dal **ferro inorganico** presente nei **vegetali**. Circa il 20% del ferro eme (contrariamente all'1-2% del ferro non eme di natura vegetale) è assorbibile, per cui la dieta media occidentale contiene sufficiente ferro per bilanciare le perdite quotidiane fisse. Il contenuto totale di ferro corporeo è normalmente circa 2,5 g nelle donne e 3,5 g fino a 6 g negli uomini, e può essere suddiviso in **riserve funzionali**(2/3) e **di deposito**(1/3).

Gruppi	Uomini	Donne
Totale	3.450	2.450
Funzionale	2.100	1.750
Emoglobina	300	250
Mioglobina	50	50
Enzimi		
Deposito	1.000	400
Ferritina, emosiderina		

Circa l'80% del ferro funzionale si trova nell'emoglobina; il resto si trova nella mioglobina e negli enzimi contenenti ferro, come la catalasi e i citocromi. Le riserve di deposito, invece,

sono rappresentate dall'emosiderina e dalla ferritina e contengono circa il 15-20% del ferro totale corporeo. I siti principali di deposito del ferro sono il fegato e i macrofagi: nel fegato entra soprattutto quello di origine alimentare, nei macrofagi invece è quello che assorbono quando distruggono i globuli rossi.

Abbiamo già detto che di base le donne hanno delle riserve più basse, è chiaro che le giovani donne sane hanno riserve di ferro ancora più limitate dei maschi, principalmente a causa delle perdite di sangue durante le mestruazioni, e spesso sviluppano un deficit dovuto alle eccessive perdite o per un aumento della domanda associato rispettivamente alle mestruazioni e alla gravidanza.

Il ferro è assorbito dall'intestino dove si lega alla transferrina plasmatica, una proteina sintetizzata nel fegato che ha il ruolo di trasportare il ferro nel plasma. Nel midollo il ferro viene impiegato per produrre i globuli rossi, incorporato all'emoglobina. I globuli rossi maturi vengono rilasciati nella circolazione e, dopo 120 giorni, vengono ingeriti dai macrofagi, principalmente nella milza, nel fegato e nel midollo osseo. Qui il ferro viene estratto dall'emoglobina e riciclato nella transferrina plasmatica. In situazione di equilibrio, il ferro assorbito dall'intestino è controbilanciato dalle

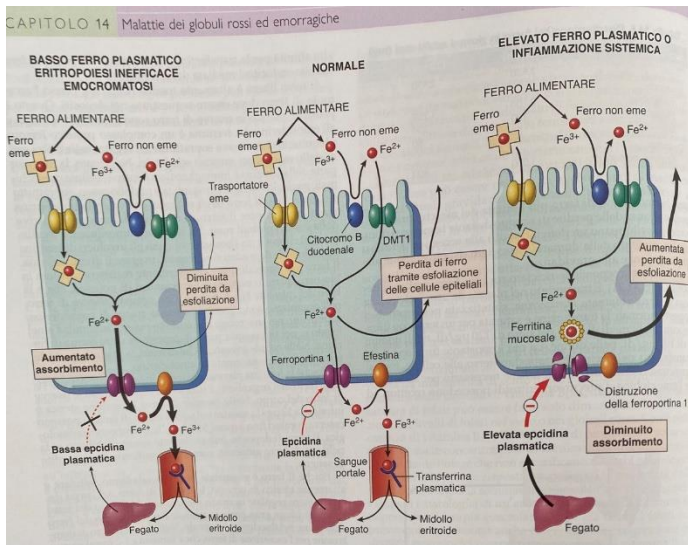
perdite quotidiane di cheratinociti, enterociti ed endometrio (nelle donne), che contengono ferro. Naturalmente, il ferro può passare dalla parte funzionale a quella di deposito, e viceversa a seconda delle necessità. Nei soggetti normali, la transferrina è saturata per un terzo con il ferro; la funzione più importante della transferrina è trasportare ferro alle cellule, inclusi i precursori eritroidi (eritroblasti) nel midollo, dove il ferro è necessario per sintetizzare l'emoglobina. I precursori eritroidi possiedono recettori ad alta affinità per la transferrina, che mediano l'importo di ferro tramite endocitosi mediata dai recettori.

Poiché il ferro libero è altamente tossico, l'accumulo di ferro deve essere sequestrato nei depositi; questo è possibile quando le riserve di ferro sono legate alla **ferritina** e all'**emosiderina**. La ferritina è un complesso proteico ferroso ubiquitario che si trova soprattutto nel fegato, nella milza, nel midollo osseo e nei muscoli scheletrici. Nel fegato la maggior parte della ferritina è immagazzinata dentro le cellule parenchimali, negli altri tessuti, come milza e midollo osseo, invece, soprattutto nei macrofagi. Il ferro degli epatociti deriva dalla transferrina plasmatica che lo trasporta e lo cede e poi si legherà alla ferritina nella cellula; il ferro di deposito dei macrofagi, invece, deriva dalla distruzione dei globuli rossi invecchiati. La ferritina è localizzata nel citosol e nei lisosomi, e si può aggregare in granuli di emosiderina, ma ciò avviene quando c'è un sovraccarico di ferro, sennò normalmente ci dovrebbero essere pochi livelli di emosiderina. Per la maggior parte il ferro è infatti depositato sotto forma di ferritina e con normali riserve di ferro, nell'organismo sono presenti soltanto tracce di emosiderina, soprattutto nei macrofagi del midollo osseo, nella milza e nel fegato. Ciò si riesce a vedere attraverso una colorazione che è il blu di Prussia che sfrutta la reattività dell'emosiderina.

La ferritina è il ferro di deposito e solitamente livelli inferiori ai 10 µg/L ci indicano che c'è uno stato marziale ridotto. In alcune situazioni, come ad esempio nell'emosiderosi (quando c'è troppo ferro nell'organismo), i livelli di ferritina possono aumentare anche fino ai 5.000 µg/L, che è un problema per l'organismo perché poi diventa tossico. La ferritina rappresenta il ferro di deposito che può essere facilmente mobilitato per essere ceduto al torrente sanguigno se la richiesta di ferro aumenta, come può verificarsi ad esempio dopo perdite di sangue per rigenerare globuli rossi.

Poiché il ferro è fondamentale per il metabolismo cellulare e altamente tossico in eccesso, le riserve di ferro del corpo devono essere regolate in modo meticoloso. Il ferro viene assorbito parzialmente a livello intestinale e solo una piccola parte viene escreta (circa 1-2 mg al giorno) in condizioni fisiologiche con la perdita del tessuto cutaneo, gastrointestinale ed endometriale. È chiaro che in caso di emorragia o di ciclo mestruale aumenta la fuoriuscita di ferro e perciò di conseguenza deve aumentare il suo assorbimento che avviene principalmente a livello del duodeno prossimale.

I processi responsabili per l'assorbimento del ferro dall'intestino differiscono per ferro eme e non eme (quello dei vegetali); il ferro non eme è in genere allo stato ferrico (Fe^{3+}) e deve essere ridotto a Fe^{2+} (ferroso) per essere assorbito mediante ferro reduttasi (quali i citocromi b e STEAP3). Una volta che viene trasformato in ferro allo stato ferroso c'è un trasportatore, detto **DMT1** (Divalent Metal Transporter 1), che lo fa entrare nella cellula intestinale del duodeno. Il ferro eme, invece, passa attraverso la membrana mediante trasporti che non sono ancora conosciuti; viene metabolizzato e anch'esso diventa Fe^{2+} (ferro ferroso) e si va a mescolare con quello che deriva dal non eme. L'assorbimento del ferro non eme è meno efficiente di quello eme perché viene inibito da sostanze che lo legano e lo stabilizzano allo stato ferrico Fe^{3+} che non è assorbibile. Una volta all'intero delle cellule duodenali, il Fe^{2+} può seguire due percorsi: il trasporto ematico o l'immagazzinamento come ferro mucosale (immagazzinato nella cellula intestinale); il Fe^{2+} destinato alla circolazione viene trasportato mediante una proteina, la **ferropontina**, che si trova all'interno delle cellule duodenali. Questo processo è accompagnato dall'ossidazione di Fe^{2+} a Fe^{3+} effettuata dall'efestina ossidasi e dalla ceruloplasmina.



Nell'immagine centrale si vede questo processo: il ferro non eme viene prima trasformato e poi con il DMT1 entra dentro, il ferro eme ha il trasportatore e viene anch'esso trasformato in ferro ferroso. Vediamo inoltre la ferroportina che lo trasporta a livello del sangue e l'efestina che lo trasforma nuovamente in ferro ferrico. La ferroportina, l'efestina e DMT1 sono distribuiti in tutto l'organismo. Naturalmente poi nel torrente circolatorio il ferro si lega alla transferrina. A regolare tutto questo sistema c'è una proteina prodotta dal fegato chiamata **epcidina**.

Solitamente quando la ferritina è normale e l'attività eritropoietica funziona normalmente, l'epcidina controlla l'assorbimento e la perdita di ferro, in modo da assorbitarne tanto quanto ne viene perso. L'epcidina, quindi, bilancia l'assorbimento a livello intestinale e la perdita di ferro attraverso le cellule epiteliali, andando ad inibire l'attività della ferroportina. Quando c'è un livello elevato di ferro si ha una un'elevata produzione di epcidina, la quale va a bloccare la ferroportina, non facendo così passare il ferro nel torrente circolatorio, e allo stesso tempo fa aumentare le perdite con l'esfoliazione a livello intestinale. Quando invece c'è poco ferro nell'organismo si ha un basso livello di epcidina, la ferroportina di conseguenza è attiva e perciò c'è un aumentato passaggio di ferro nel sangue e nello stesso tempo una diminuita perdita di ferro attraverso l'esfoliazione degli epitelii.

Ci sono delle situazioni patologiche in cui ad esempio l'epcidina è aumentata, non tanto perché c'è una situazione di aumentato livello di ferro, ma perché c'è un'infezione nel nostro corpo; l'infezione sistemica dà un aumento dell'epcidina, diminuisce l'assorbimento del ferro e aumenta la perdita per esfoliazione. Un'altra situazione patologia può essere l'eritropoiesi inefficace in cui i livelli di epcidina calano e c'è un aumentato assorbimento di ferro; *i livelli di epcidina calano in caso di ferro plasmatico basso, emocromatosi primaria o eritropoiesi inefficace, portando a un aumento dell'assorbimento di ferro (Approfondimento slide).*

Ricapitolando dunque l'epcidina bilancia l'assorbimento e la perdita di ferro e ne mantiene l'omeostasi; essa è rilasciata dal fegato in risposta all'aumento dei livelli di ferro intraepatico, questo perché il fegato è la nostra dispensa di ferro (quando il ferro nel nostro organismo è basso, la dispensa del fegato è ridotta, quando è alto, la dispensa è alta). Il fegato, dunque, riesce a sentire se l'organismo è in carenza o no di ferro e in base a ciò libera o meno l'epcidina, che può aumentare o ridurre l'assorbimento di ferro.

L'epcidina, oltre a inibire il trasferimento di ferro dall'enterocita al plasma andando a bloccare la ferroportina, può aumentare o diminuire l'esfoliazione degli epitelii che è l'unico modo in cui il corpo riesce ad eliminare ferro. *Quando i livelli di epcidina aumentano il ferro viene intrappolato nelle cellule duodenali sotto forma di ferritina mucosale (Approfondimento slide).*

Schematizzando:

-alti livelli di ferro: alti livelli di epcidina, blocco della ferroportina, riduzione dell'assorbimento di ferro.

-scarsi livelli di ferro: bassi livelli di epcidina, aumento dell'attività della ferroportina, aumento dell'assorbimento di ferro.

L'epcidina agisce non solo sugli enterociti ma anche sui macrofagi, aumentando o riducendo il rilascio di ferro da parte dei macrofagi. Questi ultimi, come detto precedentemente, sono anche loro, come la ferritina, un deposito di ferro perché prendono il ferro dalla distruzione dei globuli rossi. Dunque, alti livelli di epcidina non fanno rilasciare il ferro dai macrofagi, bassi livelli di epcidina fanno rilasciare il ferro dai macrofagi.

Le alterazioni dell'epcidina hanno un ruolo centrale nelle malattie che coinvolgono disturbi nel metabolismo del ferro. Ad esempio:

- **L'anemia associata a infiammazione cronica** è provocata in parte dai mediatori infiammatori che aumentano la produzione di epcidina epatica e così si riduce l'assorbimento del ferro.
- **Una rara forma di anemia microcitica** è causata da mutazioni che disattivano TMPRSS6, una serina proteasi transmembrana epatica che in genere sopprime la produzione di epcidina quando i depositi di ferro sono scarsi. I pazienti affetti hanno livelli di epcidina alti, evento che provoca una diminuzione dell'assorbimento del ferro e una mancata risposta alla terapia marziale.
- **Nell'emocromatosi primaria e secondaria**, sindrome causata da un sovraccarico patologico di ferro sistemico, invece, l'attività dell'epcidina è eccessivamente bassa. È primaria quando si hanno delle alterazioni genetiche per cui si ha un aumentato accumulo di ferro, è secondaria ad esempio nei pazienti sotto trasfusioni, come nella talassemia.

L'emocromatosi secondaria può verificarsi in malattie associate a eritropoiesi inefficace, come la β -talassemia major e la sindrome mielodisplastica, a causa dell'espansione dei progenitori eritroidi e del rilascio, in quantità aumentate, di eritroferrone, un ormone che inibisce la produzione di epcidina epatica. Questo avviene perché il midollo, che dal punto di vista eritropoietico lavora di più, ha bisogno di più ferro, e quindi deve comunicare al fegato e all'organismo ciò, mandando l'eritroferrone, il quale riduce la produzione di epcidina e si assorbe più ferro.

EZIOLOGIA

La carenza di ferro può essere causata da:

- Carenza alimentare (nelle popolazioni occidentali ciò è difficile, tranne per quelle persone che fanno diete particolari)
- Alterato assorbimento
- Aumentate richieste (gravidanza, accrescimento, ciclo mestruale abbondante...)
- Perdita ematica cronica (in caso, ad esempio, di emorragie a livello gastroenterico, renale, genitale ecc.)

Per mantenere un normale equilibrio di ferro circa 1 mg di ferro deve essere introdotto ogni giorno con gli alimenti. Poiché soltanto il 10-15% del ferro ingerito è assorbito, il fabbisogno giornaliero di ferro varia da 7 a 10 mg nell'uomo adulto e da 7 a 20 mg nella donna adulta. Poiché l'introito dietetico giornaliero di ferro nei Paesi occidentali va circa da 15 a 20 mg, la maggior parte degli uomini ingerisce quantità più che adeguate di ferro, mentre numerose donne assumono quantità marginali di ferro. Oltre alla quantità assunta, è importante la tipologia di ferro assunta (eme o non eme) perché varia il suo assorbimento. L'assorbimento del ferro inorganico è influenzato da altri componenti dietetici: esso è incrementato da acido ascorbico, acido citrico, amminoacidi e zuccheri, ed è inibito da tannati (presenti nel tè), carbonati, ossalati e fosfati.

Nei Paesi industrializzati la carenza di tipo alimentare è rara perché in media circa due terzi del ferro alimentare è sotto forma di eme, principalmente nella carne; nei Paesi in via di sviluppo, invece, il cibo è meno abbondante e la maggior parte del ferro alimentare è ricavata dalle piante,

dove il ferro si trova in forma inorganica e scarsamente assorbibile. Un inadeguato apporto di ferro nella dieta si verifica anche nei Paesi sviluppati nei seguenti gruppi:

- I neonati, che sono ad alto rischio a causa della ridotta quantità di ferro presente nel latte. Il latte umano materno fornisce solo 0,3 mg/L di ferro. Il latte vaccino contiene circa il doppio di ferro, ma ha una scarsa biodisponibilità.
- Gli indigenti, di ogni età, possono avere diete non ottimali per ragioni socioeconomiche.
- Gli anziani spesso hanno diete ristrette povere di carne, a causa di un limitato reddito oppure per scarsa dentizione.
- Gli adolescenti che fanno consumo di “junk food”.

Ci sono poi altre cause, come un alterato assorbimento, ad esempio nella gastrectomia, dove diminuisce l'assorbimento del ferro per riduzione dell'acidità del duodeno prossimale (l'acidità aumenta la captazione). Altre cause possono essere l'aumentata richiesta o la perdita ematica cronica. È importante ricordare che, se un uomo ha una carenza di ferro bisogna andare ad indagare il sistema gastrointestinale perché la carenza di ferro non è una malattia congenita o genetica, ma è una condizione in cui o c'è un alterato assorbimento oppure si perde sangue; la perdita di sangue è al 99% o a livello dello stomaco o a livello intestinale. Anche una goccia di sangue, non visibile, per tanto tempo può depauperare le scorte di ferro e dare anemia. Se si ha a che fare con un paziente uomo, che quindi non presenta ciclo mestruale, bisogna focalizzarsi su stomaco, intestino o al massimo a livello delle vie urinarie; ma solitamente chi ha un'emorragia a livello delle vie urinarie se ne accorge (esempio cistite emorragica). Alcune volte potrebbe bastare anche andare a vedere un sangue occulto nelle feci che, se è positivo dà un indizio ancora maggiore e bisogna fare una gastroscopia o una colonscopia, ma anche se è negativo non esclude il fatto che ci possa essere un problema.

Molte volte l'anemia è associata alla carenza di ferro e capita che il problema venga sottovalutato; spesso, infatti, si dà il ferro e non si indaga. Un'anemia però va sempre indagata.

Se il paziente ha un'anemia microcitica e ipocromica la prima cosa da pensare è una carenza di ferro, tranne se non si è in una condizione di talassemia, ma solitamente quest'ultima è di tipo genetico quindi il paziente dovrebbe sapere se è portatore o meno; a questo punto si calcolano i tre parametri fondamentali (ferritina, sideremia, transferrina) e solitamente si trova sideremia e ferritina ridotte e transferrina elevata. Nell'uomo quando è così al 99% c'è un problema a livello gastrointestinale che può essere una cosa banale (come la gastrite, quindi pH alterato e malassorbimento di ferro, oppure un'infezione da *Helicobacter Pylori*), ma non è infrequente andare a trovare un sanguinamento o una neoplasia del tratto intestinale. Le neoplasie del tratto intestinale possono esordire come carenze di ferro, perciò, è fondamentale indagare perché in questi casi i mesi fanno la differenza e si può salvare una vita umana. Bisogna trovare la causa perché può fare la differenza.

Nelle donne in età fertile spesso è il ciclo mestruale, molte volte però non è facile avere una stima del sangue che si perde perché è molto soggettivo; in questi casi, perciò, si richiede sempre una visita ginecologica perché ciò può essere dovuto a delle condizioni, come ad esempio un fibroma uterino, che predispone al sanguinamento abbondante; allo stesso tempo però non va sottovalutato il tratto gastroenterico perché potrebbe esserci anche una concausa. Proprio per questo anche nelle donne si richiede il sangue occulto nelle feci, si ricerca l'*Helicobacter Pylori* nello stomaco, e si va a studiare la celiachia (richiedendo gli anticorpi e la biopsia intestinale che va a vedere l'istologia dei villi). Ricapitolando quando ci si trova davanti ad una carenza di ferro bisogna indagare!

PATOGENESI

Qualsiasi sia la causa l'effetto finale è sempre l'anemia (inadeguata produzione di emoglobina perché manca il ferro); la carenza di ferro infatti causa anemia ipocromica microcitica.

All'inizio di un sanguinamento cronico o di altri stati di bilancio negativo del ferro, le riserve sotto forma di ferritina ed emosiderina (passano dal deposito al ferro funzionale) possono essere sufficienti per mantenere normali livelli di emoglobina ed ematocrito, così come normale ferro sierico e normale saturazione della transferrina. La deplezione progressiva di queste riserve dapprima causa una riduzione di ferro sierico e dei livelli di saturazione della transferrina, senza determinare anemia. In questa fase iniziale vi è un aumento di attività eritroide nel midollo osseo. L'anemia compare solamente quando i depositi di ferro sono completamente esauriti, con riduzione al di sotto della norma dei livelli di ferro sierico, di ferritina e di saturazione della transferrina. Ricapitolando prima si abbassa la ferritina, poi la sideremia (che è il ferro circolante), e solo nella fase estrema si ha una riduzione dell'emoglobina (l'emoglobina si salvaguarda finché si può).

MORFOLOGIA

Il midollo osseo di un paziente che ha anemia da carenza di ferro per compenso è un midollo in cui l'eritropoiesi è aumentata. Il midollo osseo rivela un incremento da lieve a moderato dei progenitori eritroidi. Un reperto diagnostico significativo è la scomparsa del ferro colorabile nei macrofagi, che è valutata effettuando la colorazione con il blu di Prussia negli strisci di aspirati midollari. Negli strisci di sangue periferico, i globuli rossi sono piccoli (microcitici) e pallidi (ipocromici), questo perché l'emoglobina è ridotta. I globuli rossi normali con contenuto sufficiente di emoglobina hanno una zona di pallore centrale che occupa circa un terzo del diametro della cellula. Nelle carenze di ferro conclamate, la zona di pallore è ingrandita; l'emoglobina appare solo in una ristretta rima periferica. Anche la poichilocitosi sotto forma di globuli rossi piccoli e allungati (cellule a matita) è caratteristica.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Naturalmente la clinica di un paziente con anemia da carenza di ferro è la stessa di chi ha un'anemia da altre cause. L'anemia dà pallore, stanchezza, dispnea da sforzo. La differenza la fa nella carenza da vitamina B12 alcune azioni che svolge la vitamina stessa, ad esempio, a livello degli assoni, a livello neuronale (disturbi neurologici), nella carenza di ferro si avranno altri disturbi associati al motivo del perché si ha carenza di ferro, ad esempio, se si ha una patologia gastrointestinale (disturbi gastrointestinali) oppure un problema ginecologico, o altre condizioni dovute a gravidanza, malnutrizione, malassorbimento. In caso di carenza di ferro grave e cronica, la deplezione di enzimi essenziali contenenti ferro nelle cellule di tutto il corpo causa anche altre alterazioni, comprendenti coilonicchia, alopecia, alterazioni atrofiche della lingua e della mucosa gastrica e malassorbimento intestinale. La deplezione di ferro nel sistema nervoso centrale può portare alla comparsa di picacismo, in cui gli individui affetti sentono la necessità di consumare sostanze non nutritive come l'argilla o ingredienti quali la farina, e nel sonno muovono periodicamente gli arti. Possono comparire pliche esofagee assieme all'anemia microcitica ipocromica e la glossite atrofica per completare la caratteristica triade della sindrome di Plummer-Vinson.

DIAGNOSI

La diagnosi di anemia da carenza di ferro si fonda sugli esami di laboratorio. Sia l'emoglobina sia l'ematocrito sono diminuiti, in associazione con l'ipocromia, microcitosi e una modesta poichilocitosi. Il ferro sierico e la ferritina sono bassi, mentre la capacità totale di legare il ferro

plasmatico, ossia la transferrina, è alta. La riduzione dei livelli di ferro inibisce la sintesi di epacina e il suo livello nel siero si riduce. La somministrazione orale di ferro produce un aumento dei reticolociti in circa 5-7 giorni, seguito da un incremento costante della conta ematica e dalla normalizzazione degli indici dei globuli rossi.

ANEMIA ASSOCIATA A INFIAMMAZIONE CRONICA

Un'altra patologia che può determinare anemia è l'infiammazione cronica. Nell'infiammazione cronica la sideremia è bassa, la ferritina è normale o aumentata. In questo caso è problematico, se il paziente non ha sintomi, ricercare l'infiammazione cronica. Le patologie che danno anemia infiammatoria cronica, quindi riduzione della proliferazione dei globuli rossi e alterato utilizzo del ferro (non c'è una giusta distribuzione del ferro perché esso rimane nel deposito e non va a costituire la parte funzionale nell'emoglobina), sono:

- Infezioni (microbiche croniche, quali osteomielite, endocardite batterica e ascesso polmonare)
- malattie croniche del sistema immunitario, come l'artrite reumatoide e malattie infiammatorie croniche intestinali;
- Neoplasie (quali carcinomi del polmone, della mammella e linfoma di Hodking)

L'anemia in corso di infiammazione cronica è correlata a un basso livello sierico di ferro, ridotta capacità totale di legare il ferro e abbondanti riserve di ferro nei macrofagi. Alcuni effetti dell'infiammazione contribuiscono alle anomalie osservate. In particolare, certi mediatori dell'infiammazione, soprattutto l'interleuchina-6 (IL-6), stimolano l'aumento della produzione epatica di epacina.

Come è stato detto precedentemente, l'epacina inibisce la funzione della ferroportina nei macrofagi e riduce il trasferimento di ferro dalle riserve ai precursori eritroidi in sviluppo nel midollo osseo.

Il risultato è che i precursori eritroidi non utilizzano il ferro, che è invece abbondante. Inoltre, questi progenitori non proliferano adeguatamente poiché i livelli di eritropoietina sono inappropriatamente bassi per il grado di anemia.

Il preciso meccanismo alla base della riduzione dell'eritropoietina non è certo; si sospetta una soppressione diretta della produzione di eritropoietina renale da parte delle citochine infiammatorie. L'ipotesi più accreditata per quanto riguarda il motivo del sequestro di ferro nel contesto dell'infiammazione è la capacità del corpo di difendersi contro certe infezioni, in particolare quelle causate dai batteri che necessitano di ferro per esercitare la loro patogenicità.

A tale proposito, è interessante considerare che l'epacina è correlata strutturalmente alle defensine, una famiglia di peptidi con attività antibatterica intrinseca. Questa connessione sottolinea la relazione, poco compresa ma interessante, tra infiammazione, immunità innata e metabolismo del ferro.

L'anemia è di solito lieve e i sintomi dominanti sono quelli della malattia sottostante. I globuli rossi possono essere normocitici e normocromici o ipocromici e microcitici come nell'anemia da carenza di ferro. La presenza di un aumentato accumulo di ferro nei macrofagi del midollo, un alto livello

sierico di ferritina e una ridotta capacità di legare il ferro escludono la carenza di ferro come causa dell'anemia.

Solo il trattamento adeguato della condizione di base corregge l'anemia, ma alcuni pazienti, in particolare quelli affetti da cancro, trovano beneficio dalla somministrazione di eritropoietina, questo perché l'eritropoietina è, anche se in maniera anomala, bassa.

APLASIA MIDOLLARE (ANEMIA APLASTICA)

Nell'aplasia midollare si parla di insufficienza emopoietica, vengono colpite tutte e tre le linee (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) con conseguente pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia). Nella maggioranza dei pazienti si sospettano meccanismi autoimmunitari ma, in almeno un sottogruppo di questi pazienti, sembrano contribuire le anomalie ereditarie o acquisite delle cellule staminali emopoietiche.

EZIOLOGIA

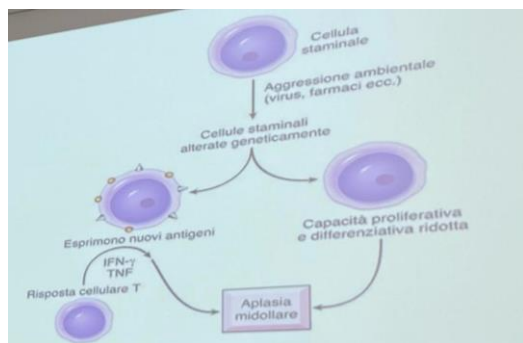
Vi sono *forme acquisite* e *forme ereditarie*. Nelle forme acquisite vi sono le forme idiopatiche, le forme dovute a sostanze chimiche o farmaci; le sostanze chimiche possono agire attraverso la loro tossicità che è dose-dipendente e danno soppressione del midollo, questa tossicità solitamente è reversibile. Vi sono poi dei farmaci in cui la soppressione midollare non è dose-dipendente ma è imprevedibile; tra questi farmaci vi sono ad esempio il cloramfenicolo che è un antibiotico che è utilizzato poco oggi e i sali d'oro, che sono dei farmaci che si utilizzano nelle patologie autoimmuni. L'eziologia può essere dovuta inoltre da agenti fisici, quali ad esempio le radiazioni, le infezioni virali. Nelle forme ereditarie vi sono l'anemia di Fanconi (alterazione di una proteina che è implicata nella riparazione del DNA) e i difetti dei telomeri.

Delle infezioni virali, l'epatite rappresenta il 5% delle aplasie midollari. L'irradiazione totale può distruggere le cellule staminali emopoietiche in modo dose-dipendente. Persone che ricevono un'irradiazione terapeutica o vengono esposte a radiazioni in incidenti nucleari (per esempio, Chernobyl) sono a rischio di aplasia midollare.

Anomalie specifiche alla base di alcuni casi di aplasia midollare sono le seguenti:

- L'***anemia di Fanconi*** è una rara malattia autosomica recessiva causata da difetti in un complesso multiproteico necessario per la riparazione del DNA. L'ipofunzione del midollo diviene evidente in età giovanile ed è accompagnata da molteplici anomalie congenite, come ipoplasia del rene e della milza e anomalie ossee, spesso coinvolgono i pollici o il radio.
- I ***difetti ereditari nella telomerasi*** si riscontrano nel 5-10% dell'aplasia midollare in età adulta. La telomerasi è necessaria per l'immortalità cellulare e la replicazione illimitata. Si potrebbe perciò prevedere che i deficit nell'attività telomerasica sarebbero in grado di provocare l'esaurimento prematuro delle cellule staminali emopoietiche e l'aplasia midollare.
- Ancora più comuni delle mutazioni telomerasiche sono i ***telomeri eccessivamente corti*** che si trovano nelle cellule midollari della metà dei soggetti affetti da aplasia midollare. Non si sa se questo accorciamento sia dovuto ad altri difetti nella telomerasi non noti o se sia la conseguenza di una replicazione eccessiva delle cellule staminali.

Nella maggioranza dei casi, tuttavia, non si riesce a identificare il fattore scatenante; il 65% circa rientra nella categoria idiopatica.



Nell'immagine a fianco è riportata l'ipotesi patogenetica in quanto la **patogenesi dell'aplasia midollare** non è completamente nota. Si ha la presenza della cellula staminale, l'aggressione ambientale (virus, farmaci ecc.), la formazione di nuovi antigeni sulla membrana della cellula staminale, risposta cellulare T dovuta alla presenza dei neo-antigeni, produzione di interferone gamma e TNF e aplasia midollare. Questo contribuisce a una riduzione della capacità di proliferazione e differenziazione della cellula staminale stessa.

Il meccanismo descritto precedentemente è uno dei meccanismi più importanti che potrebbe essere alla base della patogenesi. È improbabile però che un singolo meccanismo sia alla base di tutti i casi. Due principali eziologie sono: una soppressione immuno-mediata estrinseca dei progenitori midollari e un'anomalia intrinseca delle cellule staminali. Gli studi sperimentali si sono concentrati su un modello in cui le cellule T attivate sopprimono le cellule staminali emopoietiche. Le cellule staminali possono prima essere alterate antigenicamente dall'esposizione a farmaci, agenti infettivi o altri insulti ambientali non definiti. Ciò provoca una risposta immunitaria cellulare, durante la quale le cellule Th1 attivate producono citochine quali l'interferone- γ (IFN- γ) e il fattore di necrosi tumorale (TNF) che sopprimono e distruggono le cellule emopoietiche.

Questa **ipotesi** è sostenuta da *diverse osservazioni*:

- L'analisi dell'espressione delle poche cellule staminali midollari derivate dal midollo con aplasia ha rivelato che i geni coinvolti nell'apoptosi e nel ciclo di morte sono sovraregolati; è da sottolineare che gli stessi geni sono sovraregolati nelle cellule staminali normali esposte all'IFN- γ ;
- Evidenze ancora più forti (e clinicamente rilevanti) derivano dalle esperienze con la terapia immunosoppressiva. Le globuline antitimociti e altri farmaci immunosoppressivi, come la ciclosporina, provocano una risposta positiva nel 60-70% dei pazienti. Si ipotizza che queste terapie funzionino sopprimendo o uccidendo i cloni delle cellule T autoreattive.

Gli antigeni riconosciuti dalle cellule T autoreattive non sono ben definiti. Potrebbero essere delle proteine legate alla GPI; la GPI emoglobinuria parossistica notturna è la proteina transmembrana che si trova sui globuli rossi e permette l'attacco di alcune proteine, nel caso dell'emoglobinuria parossistica notturna di quelli che regolano l'attività del complemento.

In alternativa, l'ipotesi che l'aplasia midollare derivi da una anomalia fondamentale della cellula staminale è sostenuta dalla presenza, in molti casi, di aberrazioni cariotipiche e mutazioni acquisite che coinvolgono i geni del cancro; occasionalmente dalla trasformazione di aplasie in neoplasie mieloidi, tipicamente mielodisplasia o leucemia mieloide acuta, dall'associazione con i telomeri eccessivamente corti.

Alcuni insulti del midollo (oppure una predisposizione al danno del DNA) sono causa di possibile danno genetico che limita la capacità proliferativa e di differenziazione delle cellule staminali. Se il danno è sufficientemente esteso, ne risulta un'aplasia midollare con anemia.

MORFOLOGIA

Il midollo notevolmente ipocellulato è marcatamente privo di cellule emopoietiche; spesso rimangono solo adipociti, stroma fibroso, linfociti sparsi e plasmacellule. Un aspirato del midollo spesso contiene poco materiale ("punctio sicca"), perciò l'aplasia è meglio apprezzabile con una biopsia del midollo. Ulteriori alterazioni patologiche non specifiche sono dovute alla granulocitopenia e alla trombocitopenia, cause, rispettivamente, di infezioni batteriche mucocutanee e anormale sanguinamento. Se l'anemia necessita di trasfusioni multiple, può insorgere emosiderosi sistemica.

CARATTERISTICHE CLINICHE

L'aplasia midollare può insorgere a qualsiasi età e in entrambi i sessi. L'inizio è generalmente insidioso. Le manifestazioni cliniche iniziali variano, a seconda di quale linea cellulare è prevalentemente colpita, ma infine compare la pancitopenia, con ciò che ne consegue.

L'aplasia porta a progressiva debolezza, pallore e dispnea; la trombocitopenia è preannunciata da petecchie ed ecchimosi; la neutropenia si manifesta con frequenti e persistenti infezioni o esordio improvviso con brividi, febbre e prostrazione.

La splenomegalia è caratteristicamente assente. I globuli rossi sono in genere leggermente macrocitici e normocromici. Di regola si osserva reticolocitopenia.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa sull'esame della **biopsia del midollo osseo**. È importante distinguere l'aplasia midollare dalle altre cause di pancitopenia, come la leucemia "aleucemica" e le sindromi mielodisplastiche, che possono presentarsi con identiche manifestazioni cliniche. Nell'aplasia midollare, il midollo osseo è ipocellulare (di solito marcatamente), mentre le neoplasie mieloidi sono di solito associate a midollo ipercellulare ricco di progenitori neoplastici.

La prognosi è variabile. Il trapianto di midollo osseo è il trattamento di scelta per i soggetti con un donatore idoneo e assicura una sopravvivenza, a 5 anni, di oltre il 75%. I pazienti più anziani oppure quelli che non trovano un donatore idoneo spesso rispondono bene alle terapie immunosoppressive.

Esiste anche una forma di Aplasia pura della serie rossa, ovvero ***l'aplasia eritroblastica pura***. È un difetto primario del midollo in cui solo i progenitori eritroidi vengono soppressi. Nei casi gravi, i progenitori dei globuli rossi sono completamente assenti nel midollo. Può essere idiopatica o può comparire in associazione con neoplasie, in particolare timomi e leucemia linfocitica a grandi linfociti granulari, esposizione a farmaci, malattie autoimmuni e infezioni da parvovirus. A eccezione dei casi di infezione da parvovirus, è probabile che la maggioranza dei casi abbia una base autoimmune. Quando è presente il timoma, la resezione porta a un miglioramento ematologico in almeno metà dei pazienti. Nei pazienti privi di timoma, la terapia immunosoppressiva porta spesso benefici.

La plasmaferesi può essere utile nei pazienti insoliti con anticorpi neutralizzanti contro l'eritropoietina.

Una *forma speciale di aplasia pura della serie rossa* si verifica negli individui infetti da parvovirus B19, che preferenzialmente infetta e distrugge i progenitori dei globuli rossi. Nei soggetti normali l'infezione da parvovirus è debellata in 1-2 settimane; perciò, l'aplasia è transitoria e clinicamente irrilevante.

Tuttavia, nelle persone affette da anemie emolitiche moderate o gravi, un'interruzione persino breve dell'eritropoiesi provoca un peggioramento rapido dell'anemia, che produce una crisi aplastica. In quelli gravemente immunosoppressi (per esempio, con un'infezione avanzata da HIV), una risposta immunitaria inefficace talvolta permette all'infezione di persistere, provocando l'aplasia pura della serie rossa e un'anemia moderata o grave.

L'anemia può essere data da altre cause, una di queste è ***l'anemia mieloftisica***. È una forma di insufficienza midollare in cui le lesioni occupanti spazio sostituiscono gli elementi normali del midollo. La causa più frequente è la metastasi da carcinoma, in genere derivante da carcinomi della mammella, del polmone e della prostata.

Tuttavia, qualsiasi processo infiltrante (per esempio, malattia granulomatosa) che interessa il midollo osseo può produrre identici riscontri. Viene eseguita la biopsia midollare.

L'anemia mieloftisica è anche caratteristica delle neoplasie mieloproliferative. Tutte le malattie responsabili causano alterazione del midollo e fibrosi, che sostituendo gli elementi del midollo osseo normale disturbando i meccanismi che regolano la dismissione dei globuli rossi e dei granulociti dal midollo.

Il secondo effetto provoca il rilascio prematuro di precursori eritroidi nucleati e granulocitici immaturi, **leucoeritroblastosi**, e si ha la comparsa di globuli rossi a goccia, ovvero dei globuli rossi alterati perché vengono dismessi in maniera difficoltosa dal midollo.

Il rene svolge una funzione essenziale nell'eritropoiesi in quanto produce eritropoietina. L'insufficienza renale cronica causa livelli bassi di eritropoietina, per cui i pazienti affetti devono essere sottoposti a trattamenti con eritropoietina. L'uremia, ovvero lo stato per cui l'organismo non riesce a depurarsi dalle sostanze che dovrebbero essere depurate dal rene, va ad alterare maggiormente la vita dei globuli rossi, la funzione delle piastrine, e inoltre può dare anemia aumentando l'emolisi extravascolare; in questi casi bisogna somministrare eritropoietina.

Le malattie epatocellulari, tossiche, infettive o cirrotiche, sono associate a un'anemia attribuita all'ipofunzione del midollo. In questo contesto le insufficienze di folati e ferro, causate da malnutrizione ed emorragia eccessiva, spesso esacerbano l'anemia. Sono preferenzialmente colpiti i progenitori eritroidi; si verifica anche una riduzione di globuli bianchi e della conta piastrinica, ma meno frequentemente. L'anemia è spesso lievemente macrocitica, a causa di anomalie dei lipidi associate con insufficienza epatica, che portano la membrana dei globuli rossi a inglobare fosfolipidi e colesterolo nel sangue periferico, aumentando così la dimensione delle cellule.

Le patologie endocrine, in particolare l'ipotiroidismo, possono essere associate a un'anemia normocitica normocromica lieve.

RECAP DELLE VARIE ANEMIE VISTE NELLE DIVERSE LEZIONI

Sferocitosi ereditaria: Disturbo autosomico dominante causato da mutazioni del citoscheletro della membrana dei globuli rossi, che porta a perdita della stabilità della membrana e, alla fine, alla trasformazione dei globuli rossi in sferociti, che vengono fagocitati ed eliminati nella milza. Si manifesta con anemia and splenomegalia.

Talassemie: Disturbi autosomici codominanti causati da mutazioni nell' α - o β -globina che riducono la sintesi dell'emoglobina, con conseguente anemia microcitica ipocromica. Nella B-talassemia, catene di α -globina non appaiate formano aggregati che danneggiano i precursori dei globuli rossi e compromettono ulteriormente l'eritropoiesi. L'eritropoiesi inefficace aumenta l'assorbimento del ferro e può portare a un sovraccarico di ferro sistemico.

Anemia falciforme: Disturbo autosomico recessivo derivante da una mutazione della β -globina che induce l'emoglobina deossigenata ad autoassociarsi in lunghi polimeri che deformano (falcizzano) il globulo rosso. Il ristagno vascolare da parte delle cellule ematiche falciformi causa crisi di dolore e infarto tissutale, soprattutto nel midollo osseo e nella milza. Il danno di membrana dei globuli rossi causato da ripetuti accessi di falcizzazione provoca anemia emolitica da moderata a grave.

Anemia da deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi: Disturbo collegato al cromosoma X causato da mutazioni che destabilizzano la G6PD, rendendo i globuli rossi vulnerabili al danno ossidativo.

Anemie immunoemolitiche: Causate da anticorpi contro costituenti dei globuli rossi normali o antigeni modificati da apteni (per esempio, farmaci). Il legame degli anticorpi provoca opsonizzazione ed emolisi extravascolare o raramente, fissazione del complemento ed emolisi intravascolare.

Anemia megaloblastica: È causata da carenze di folati o vitamina B12 che provocano sintesi inadeguata della timidina e difetti della replicazione del DNA. Porta a ingrandimento anomalo dei

precursori emopoietici (megaloblasti), emopoiesi inefficace, anemia macrocitica e (nella maggioranza dei casi) pancitopenia. Il deficit di B12 è associato anche a danno neurologico, soprattutto a carico dei tratti posteriore e laterale del midollo spinale.

Anemia da carenza di ferro: È causata da emorragie croniche o inadeguata assunzione di ferro; esita in sintesi insufficiente dell'emoglobina e globuli rossi ipocromici e microcitici.

Anemia associata a flogosi cronica: È causata da citochine infiammatorie che aumentano i livelli di epacina, riducendo l'assorbimento di ferro e sequestrandolo così nei macrofagi e soppressione della produzione di eritropoietina.

Aplasia midollare (anemia aplastica): È causata da insufficienza del midollo osseo (ipocellularità) dovuta a cause diverse, fra cui l'esposizione a tossine e radiazioni, reazioni idiosincrasiche a farmaci e virus e difetti ereditari della telomerasi e della riparazione del DNA.

Aplasia pura della serie rossa: Acuta: infezione da parvovirus B19; Cronica: associata a timoma, leucemia linfocitica a cellule grandi granulari, presenza di anticorpi neutralizzanti contro l'eritropoietina e altri fenomeni autoimmuni.

Altre cause di anemia da diminuita eritropoiesi: Trapianto di midollo (tumori, malattie granulomatoze; cosiddette anemie mieloftisiche), insufficienza renale, disturbi endocrini, insufficienza epatica.

POLICITEMIA

Si ha un aumento della massa dei globuli rossi e di conseguenza dell'emoglobina e dell'ematocrito. La policitemia può essere relativa o assoluta. La policitemia relativa è dovuta alla disidratazione provocata da privazione di acqua, vomito o diarrea prolungati, o da eccessivo uso di diuretici. È anche associata con una condizione a eziologia ignota chiamata policitemia da stress o Sindrome di Gaisböck. Gli individui colpiti sono di solito maschi ipertesi, obesi e ansiosi ("stressati"). La policitemia assoluta è primaria quando dipende da un'alterazione intrinseca dei precursori emopoietici e secondaria quando deriva dalla risposta dei progenitori dei globuli rossi a elevati livelli di eritropoietina.

Nelle sindromi mieloproliferative croniche il midollo produce più cellule di quelle che servono e di conseguenza si può avere un aumento della produzione di globuli rossi (policitemia), un aumento della produzione di piastrine (trombocitemia), un aumento dei precursori mieloidi (leucemia mieloide cronica, mielofibrosi idiopatica). Riconoscono tutte lo stesso movens patogenetico, tre delle quali l'alterazione di una proteina che si chiama JAK2, l'altra BCR-ABL (sono tutte delle tirosin-chinasi, "interruttori" delle cellule nella replicazione).

CLASSIFICAZIONE

Come detto precedentemente, la policitemia può essere relativa, ovvero si riduce il livello del volume plasmatico o assoluta, che può essere primitiva o secondaria. Vi sono alcune forme in cui si ha alterazione del recettore dell'eritropoietina per cui il recettore alterato è come se fosse sempre occupato dall'eritropoietina. In quella secondaria invece vi sono alti livelli di eritropoietina, si possono avere problemi polmonari e il corpo produce come compenso l'eritropoietina perché l'ossigenazione è più bassa.

La causa più comune della policitemia primaria è la policitemia vera, una neoplasia mieloproliferativa associata a mutazioni che portano alla crescita indipendente dall'eritropoietina dei progenitori dei globuli rossi. Molto meno comunemente, la policitemia primaria è provocata da mutazioni familiari del recettore dell'eritropoietina che causano l'attivazione del recettore indipendente dall'eritropoietina.

La policitemia secondaria deriva da un aumento compensatorio o patologico della secrezione di eritropoietina. Le cause di quest'ultima comprendono i tumori che secernono eritropoietina e difetti ereditari a carico di vari componenti del sistema renale di rilevazione dell'ossigeno.