

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume I

Novembre 1998

numero 9

## AVANZI

## Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

### LA TROMBOPOIETINA

Le piastrine sono formate nel midollo osseo dai megacariociti, cellule giganti plurinucleate, che derivano dalle cellule staminali primitive: l'origine dei loro nuclei è di tipo poliploide, poiché sono la conseguenza di una divisione nucleare, non seguita da una divisione citoplasmatica. Le piastrine si formano per invaginazione della membrana delle cellule megacariocitiche (figure di campeggiamento).

Le piastrine posseggono recettori di membrana specifici che si legano a proteine plasmatiche adesive. Esse sono inoltre dotate di granuli specifici, che si liberano sotto stimolazione e che portano all'aggregazione piastrinica, elemento essenziale per il controllo delle emorragie dei piccoli vasi, attraverso la formazione del tappo piastrinico. La loro funzione è infatti connessa con il fenomeno della coagulazione, anche se esse sono indispensabili anche per mantenere l'integrità dell'endotelio vasale.

Le piastrine in numero di 150-400.000 per mm<sup>3</sup>, circolano nel sangue per 7-10 giorni prima di essere allontanate. Esse sono, come i globuli rossi maturi, sprovviste di nucleo. Sono dotate di antigeni specifici, che sono completamente diversi da quelli presenti sui globuli rossi (ABO, Rh e altri), ma sono a comune con quelli presenti sui globuli bianchi (sistema HLA).

In patologia le alterazioni nel numero e nella qualità delle piastrine sono ben conosciute:

#### a) trombocitopenie:

- da ridotta produzione, primitiva o secondaria (a trattamenti antiblastici, infezioni e altro)
- da eccessiva distruzione, soprattutto su base autoimmune (è questo il sottogruppo più numeroso, perché comprende la comune **Porpora trombocitopenica**, detta ancora **idiotipica**, o meglio **autoimmune**), secondaria quasi sempre a infezioni virali (rosolia, morbillo e altre)
- da elevato allontanamento dal circolo (ipersplenismo, amigomi giganti e altro)

b) **trombocitosi** (con un numero di piastrine oltre le 750.000): anemia da carenza di ferro, malattia di Kawasaki, altre malattie infiammatorie acute e croniche, asplenia anatomica o funzionale.

La disponibilità della **trombopoietina** (T), come ormone purificato ha aperto un nuovo capitolo nella cura di molte delle malattie che si accompagnano a un ridotto numero di piastrine, soprattutto nel caso in cui si tratti di un'insufficiente funzione del midollo osseo (cv. Enlg. J. Med. 339, 746-54, 1998). Essa è infatti un ormone, chiamato T già nel 1958, responsabile dell'aumento della produzione di piastrine dopo una trombocitopenia.

Fino a oggi per correggere una trombocitopenia si ricorreva alla trasfusione di piastrine: in USA ogni anno vengono usati 8 milioni di unità di piastrine, in soggetti a rischio di grave sanguinamento. Ma va riconosciuto che la trasfusione di piastrine non rappresenta il modo migliore di trattamento, perché nel 30% dei casi si hanno complicazioni, come imponenti reazioni febbrili, a volte setticemia, o malattia di trapianto verso ospite o quadri acuti polmonari. Nel 15-25% dei pazienti, che richiedono ripetute trasfusioni di piastrine, si verifica sempre più di rado un aumento nel numero di piastrine circolanti, come ci saremmo aspettati, per l'insorgenza di una alloimmunizzazione HLA. Va sottolineato inoltre che le trasfusioni di piastrine sono molto costose: in USA è stato calcolato che la trasfusione di 6 unità di piastrine (necessarie per portare il numero delle piastrine circolanti da 30.000 a 50.000 per mm<sup>3</sup> in un adulto) costa 300 \$.

La disponibilità della T ha reso meno frequente il ricorso alla trasfusione di piastrine.

L'ormone T è un fattore di differenziazione, che stimola lo stadio finale della crescita dei megacariociti ed è responsabile al loro interno della sintesi delle proteine specifiche delle piastrine, nonché della loro poliploidia.

### CARATTERISTICHE DELLA TROMBOPOIETINA

Il DNA complementare per la T nell'uomo indica che la T è costituita da 353 aminoacidi. La T, come altre citochine, è caratterizzata da molte attività, durante lo sviluppo dei megacariociti: essa aumenta il numero e il volume dei megacariociti, stimola l'espressione di alcuni indicatori di superficie ed è un potente stimolatore della endomitosi e quindi della poliploidia dei megacariociti. Essa agisce in sinergia con altre sostanze, che influenzano la crescita dei megacariociti. Partecipa in qualche modo, insieme all'eritropoietina alla stimolazione della crescita delle cellule progenitrici della serie rossa.

Nell'animale da esperimento (gatti e primati non umani) la T aumenta il numero dei megacariociti midollari e il numero delle piastrine periferiche fino a 10 volte. Ne consegue che la concentrazione di T risulta inversamente proporzionale al numero delle piastrine, in pazienti con insufficienza midollare. Molti organi contribuiscono alla formazione della T, anche se il fegato e il rene ne sono i più attivi produttori. La regolazione della sintesi di nuova T è dovuta alle stesse piastrine;

le piastrine mature allontanano la T dalle soluzioni e negli animali trombocitopenici, la concentrazione di T plastica cade subito dopo la trasfusione di piastrine e aumenta soltanto dopo che il numero di piastrine si è abbassato.

Il riscontro che le piastrine stesse allontanano la T dalla circolazione ha due immediate conseguenze cliniche:

- a) la trasfusione di piastrine può annullare la ripresa dei megacariociti
- b) il legame della T alle piastrine esistenti in circolo può attenuare la risposta della T endogena alla terapia mielosoppressiva, spesso causa di piastrinopenia. Per questo la risposta T può tardare per qualche giorno, finché la produzione di piastrine non sia completamente precipitata, insieme alla maggior parte dei megacariociti.

### PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DELLA TROMBOPOIETINA

La sopravvivenza della T in circolo è più lunga di quella di ogni altro fattore di crescita ematopoietica: la emivita è di 30 ore. Quando la T è somministrata agli animali o all'uomo, il numero delle piastrine comincia ad aumentare dopo 3-5 giorni, a seconda della dose e della specie. Questo rilievo dimostra che la T non è capace di liberare immediatamente piastrine dai megacariociti: la T invece stimola la produzione e la maturazione dei megacariociti ed è solo dopo che questo stimolo è avvenuto che il numero delle piastrine aumenta. Poiché l'azione biologica della T è prolungata, la somministrazione parenterale di T per 7-10 giorni determina un aumento nel numero delle piastrine da 6 a 16 giorni più tardi. Per esempio la T data a pazienti con cancro, subito prima della chemioterapia, porta a un aumento, ritardato di qualche giorno, del numero delle piastrine. Per tutte queste ragioni una particolare attenzione va rivolta, prima dell'uso, alla farmacocinetica della T, per assicurare che non si abbia un'eccessiva trombocitosi o in alternativa una risposta troppo tardiva.

### PROVE SPERIMENTALI E CLINICHE CON LA TROMBOPOIETINA

Nelle prove sugli animali la somministrazione di T è risultata assolutamente sicura. Negli animali con mielo-soppressione la T ha accelerato la comparsa delle piastrine. Essa è stata usata con successo nel topo anche per migliorare la qualità del midollo osseo e delle cellule staminali in previsione della donazione per un trapianto.

In molti studi sull'uomo la somministrazione di T è risultata sicura ed efficace, quando somministrata prima della chemioterapia, per determinare una profonda stimolazione della produzione di piastrine.

In tre studi, nei quali è stata usata la T ricombinante umana in pazienti con cancro, trattati con la chemioterapia, la conta delle piastrine ritornò ai livelli basali molto velocemente. Anche nell'uomo la T aumenta il numero dei megacariociti e di altri progenitori ematopoietici: essa stimola le cellule

staminali e i progenitori a passare dal midollo osseo alla circolazione generale, caratteristica essenziale per i pazienti che ricevono trapianti di cellule staminali.

La T potrebbe trovare altre indicazioni in pediatria nel trattamento di malattie, che si accompagnano a un basso numero di piastrine, soprattutto per condizioni primitive: i pediatri debbono imparare a conoscere meglio questo nuovo ormone per essere in grado di usarlo, quando sembra che ne sia il caso. Si attendono studi clinici nel trattamento con T della trombocitopenia autoimmune, della trombocitopenia in corso di sindrome da immuno-deficienza e di altre situazioni patologiche.

### FIBROSI CISTICA E IPEROSSALURIA

La fibrosi cistica (FC) ormai da anni rappresenta la malattia che più di ogni altra ha richiamato l'attenzione dei ricercatori: essa, nelle sue infinite sfaccettature, raccoglie in sé quasi tutti i temi della medicina generale e della pediatria in particolare. Gli enormi avanzamenti nel campo della genetica e della fisiopatologia di questa malattia hanno contribuito ad accrescere non solo le conoscenze riguardanti la FC, ma anche ad allargare l'orizzonte di molte altre situazioni patologiche.

Come si sa da tempo i pazienti con FC sono ad alto rischio di sviluppare nefrocalcinosi e litiasi urinaria di ossalato di calcio: ben il 92% dei pazienti FC giunti al tavolo necroscopico, hanno nefrocalcinosi della midollare renale, mentre l'urolitiasi si fa sempre più frequente man mano che aumenta l'aspettativa di vita di questi pazienti (3.5% contro lo 0,2% della popolazione in generale). Di recente l'iperossaluria è stata ritenuta la causa prima della litiasi renale.

L'iperossaluria enterica, che viene ritenuta comunemente come una conseguenza dell'insufficienza pancreatica e del malsassorbimento, si manifesta anche in seguito a estese resezioni ileali o a interventi di by-pass digiuno-ileali. Il colon è la sede primaria dell'aumentato assorbimento di ossalato, nell'ossaluria enterica, principalmente per la buona permeabilità della mucosa, insieme all'aumentata solubilità e biodisponibilità dell'ossalato nel contenuto fecale. La ridotta degradazione anaerobica dell'ossalato, in seguito all'assenza della microflora nel colon (principalmente di *Oxalobacter formigenes*) aggrava l'iperossaluria.

L'*Oxalobacter formigenes* è un batterio anaerobio presente nell'intestino dei vertebrati, uomo compreso. Questo batterio è in relazione simbiotica con l'ospite, perché regola l'assorbimento dell'acido ossalico dall'intestino e di conseguenza la concentrazione di acido ossalico nel plasma. L'*Oxalobacter formigenes* utilizza gli ossalati della dieta abbassandone la concentrazione nel lume intestinale e da lì nel sangue. Questo batterio è acquisito dai lattanti fra i 9 e i 12 mesi di età; dall'età di 6-8 anni quasi tutti i bambini normali sono stati colonizzati. Gli antibiotici impediscono al batterio di colonizzare o ne rendono impossibile la permanenza nel colon.

Nei pazienti FC l'uso prolungato di antibiotici può impedire la colonizzazione e/o può distruggere le colonie presenti.

In un recentissimo lavoro (*Lancet* 352, 1026-9, 1998) Sidhu e collaboratori hanno studiato se l'assenza di *Oxalobacter for-*

*migenes* nell'intestino di bambini con FC si correla con la presenza d'iperossaluria. Vengono studiati 43 pazienti con FC, in età fra 3 e 39 anni, e 21 volontari sani delle stesse età per la presenza nelle feci dell'*Oxalobacter formigenes* in coltura e con l'analisi del DNA.

15 dei 21 volontari sani (71%) e solo 7 dei 43 pazienti FC (16%) avevano nelle feci colonie di *Oxalobacter formigenes*.

Nei 7 pazienti FC positivi, il numero dei batteri era molto basso, tanto che la loro identificazione non avvenne attraverso la positività della coltura, ma solo con le indagini DNA. Tutti i pazienti con colonie positive avevano normali livelli di ossalato urinario, ma 19 (53%) dei 36 pazienti senza l'*Oxalobacter formigenes* nelle feci, erano iperossalurici. L'iperossaluria più elevata fu riscontrata nei bambini più piccoli.

Viene concluso che l'assenza di *Oxalobacter formigenes* nell'intestino di bambini FC porta a un aumento nell'assorbimento dell'ossalato, con conseguente aumento del rischio d'iperossaluria e delle sue complicazioni (nefrocalcinosi e urolitiasi). Sia l'uso prolungato degli antibiotici che alterazioni gastrointestinali legate alla malattia di base possono determinare una decolonizzazione permanente nei pazienti FC.

### QUALE CURA PER LA FIMOSI?

Ormai tutti sanno che la fimosi è una situazione completamente diversa dalle aderenze balano-prepuziali e sanno anche che mentre la prima non risolve spontaneamente, le seconde, col tempo, senza alcuna necessità di interventi cruenti, scompaiono nel corso di qualche anno. Fimosi infatti non vuol dire soltanto impossibilità a sguainare il glande: se così fosse il 96% dei neonati avrebbe una fimosi, come l'85% dei lattanti a 3 mesi, il 50% dei bambini a 1 anno e l'1% degli adolescenti a 17 anni. La **vera fimosi** è la presenza di un prepuzio lungo, molto serrato all'estremità distale.

Differenziare la vera fimosi dalle aderenze balano-prepuziali non è difficile:

- in caso di aderenze, quando si attui un lieve tentativo