

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Maggio 2000

numero 5

IL PUNTO SU**Le anemie acquisite**

Giorgio Bartolozzi

(Le anemie da ridotta produzione di globuli rossi, le anemie emolitiche da causa extraglobulare)

Abbiamo già avuto occasione di parlare fra le anemie da ridotta produzione dei globuli rossi, della anemia ferropriva (Il punto su... Metabolismo del ferro) e successivamente delle anemie emolitiche da causa intraglobulare (Pediatría per l'ospedale - Anemie emolitiche da causa extraglobulare (anemie ereditarie)). Ci rimane da parlare di tutte le altre anemie da ridotta produzione dei globuli rossi (da deficit di vitamina B12 e di acido folico e da alterazione delle cellule staminali) e delle anemie emolitiche da causa extraglobulare. Complessivamente le anemie delle quali verrà trattato in questa occasione sono comprese sotto la denominazione di anemie acquisite: una recente pubblicazione sull'argomento ce ne ha offerto l'occasione (Provan D, Weatherall D, Lancet 2000, 355:1260-8).

Un'anemia acquisita va sospettata in ogni paziente che abbia presentato in precedenza un esame emocromocitometrico perfettamente normale, che non abbia alcuna storia familiare di malattie del sangue, che presenti un inizio improvviso di anemia dopo un'infezione o dopo l'assunzione di un farmaco, che abbia una malattia sistemica sottostante, o che presenti sintomi generali, come linfadenopatia, masse o alterazioni della funzione intestinale.

In tutti questi casi si deve pensare a un'anemia acquisita, anche se alcune malattie ereditarie del globulo rosso possono presentarsi per la prima volta tardivamente nella vita.

La prima situazione patologica da pensare di fronte a un'anemia acquisita, è l'anemia da carenza di ferro, della quale, come abbiamo visto, è già stato parlato nel capitolo del Metabolismo del ferro (Vedi il Punto su..., Medico e Bambino, pagine elettroniche, aprile 2000).

Delle anemie da ridotta produzione di globuli rossi (GR), di cui l'anemia da carenza di ferro fa parte, ci rimane da parlare dell'Anemia macrocitica da deficienza di vitamina B12 e di folati e dell'Anemia dovuta ad alterazione delle cellule staminali.

ANEMIA MACROCITICA DA DEFICIENZA DI VITAMINA B12 E DI FOLATI

La vitamina B12 e i folati, come elementi essenziali nella donazione di gruppi metilici (CH₃), sono strettamente interessati alla sintesi del DNA, riguardo alla metilazione del desossiridina monofosfato a desossitimidina monofosfato.

Le conseguenze dell'una o dell'altra vitamina producono per la gran parte gli stessi sintomi clinici e di laboratorio, caratterizzati dall'anemia cronica: si differenziano solo per i sintomi a carico del sistema nervoso, che sono presenti soltanto nella deficienza di vitamina B12 e che sono caratterizzati da:

- parestesie
- perdita del senso della vibrazione
- e tardivamente dalla degenerazione mielinica delle colonne postero-laterali del midollo spinale.

Nel deficit di vitamina B12 le manifestazioni neurologiche possono essere presenti anche in assenza di anemia.

Negli ultimi anni ai sintomi sopra descritti se ne è aggiunto un altro, di grande interesse soprattutto nel vecchio: la trombocitopenia. Una deficienza di vitamina B12 e di folati porta a un aumento della concentrazione della omocistina nel sangue circolante, condizione che si accompagna a iperaggregazione piastrinica e quindi a trombocitopenia. La via metabolica dell'omocistina comprende gli enzimi per il cui funzionamento sono necessari, come cofattori, la vitamina B12, i folati e la piridossina (vitamina B6).

Nella pratica le forti deficienze di vitamina B12 e di folati portano all'anemia megaloblastica, mentre le deficienze più lievi si associano con una tendenza alla trombosi (trombocitopenia). Inoltre la stessa iperomocistinemica predisposta alla comparsa di difetti del tubo neurale, per cui oggi viene consigliata da tutti la somministrazione di acido folico alle donne nei primi mesi e un po' per tutta la gravidanza.

Come abbiamo visto, la deficienza di vitamina B12 e di acido folico si presenta come un'anemia macrocitica, cioè come un'anemia nella quale il volume dei globuli rossi sia mediamente aumentato (megalociti), cioè sia superiore a 110 fL MCV; anche in questi casi l'MCV può risultare più basso, quando si associ un'anemia da carenza di ferro, il tratto talassemico, una malattia infiammatoria cronica o altre patologie ematologiche.

Nelle anemie megaloblastiche, peraltro rare nel bambino, lo scorte di ferro del midollo osseo e il livello di ferritina nel siero sono molto spesso aumentate. Anche le concentrazioni di latticodeidrogenasi sono alte per la eritropoiesi inefficace e quindi per la precoce distruzione dei GR. Un tipo particolare di anemia megaloblastica è rappresentata dall'anemia perniziosa, dovuta non a deficit alimentare di vitamina B12 o di folati, ma all'atrofia su base autoimmune della mucosa gastrica, con la perdita della produzione di fattore intrinseco, normalmente richiesto per l'assorbimento della vitamina B12.

Fra gli esami da eseguire in un caso di anemia megaloblastica è fondamentale la determinazione della concentrazione di vitamina B12 e di folati nel sangue (o nei GR per i folati) con i metodi ELISA. Nel caso si riscontri un deficit di vitamina

B12, è importante la ricerca del fattore intrinseco del siero e degli anticorpi verso le cellule parietali, insieme all'endoscopia gastrointestinale e alla biopsia duodenale. Il malassorbimento della vitamina B12 può essere anche dimostrato attraverso lo studio dell'escrezione urinaria (test di Schilling) e il contenuto in vitamina B12 di tutto l'organismo.

La terapia standard consiste di 5 o 6 iniezioni IM di idrossicobalamina (da 1 mg ciascuna), per un periodo di 3 settimane, seguite da una iniezione IM da 1 mg ogni 3 mesi. Anche la somministrazione di acido folico determina una risposta ematologica, ma non ha influenza sui sintomi neurologici e anzi può precipitare una degenerazione subacuta del midollo spinale. Nella deficienza di folati vengono usati 5 mg al giorno di acido folico per 4 mesi per riparare le scorte. Se è presente una malattia celiaca, che porti a un malassorbimento di acido folico, è necessario procedere al suo trattamento.

ANEMIE DOVUTE AD ALTERAZIONI CLONALI DELLE CELLULE STAMINALI

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Queste sindromi sono un gruppo eterogeneo di malattie, legate ad alterazioni clonali delle cellule staminali del midollo, che colpiscono soprattutto i vecchi, ma talvolta anche qualche giovane e qualche bambino.

Le sindromi mielodisplastiche (SM) sono caratterizzate da un'ematopoiesi midollare inefficace, per cui le cellule ematiche displastiche e difettose sono distrutte nel midollo osseo, prima che esse entrino nella circolazione generale; ne risulta una pancitopenia nel sangue periferico.

La SM può essere primaria (cioè de novo) o secondaria alla somministrazione di agenti alchilanti, come il melfalan, il clorambucil, la ciclofosfamide e il busulfan.

Mutazioni degli oncogeni sono state riportate nelle SM. Tuttavia, mentre nel passato si riteneva che il nome SM fosse sinonimo di sindrome preleucemica, oggi si ritiene che la maggioranza dei pazienti sopravviva per molti anni, senza dimostrare lo sviluppo di una leucemia.

La maggior parte dei pazienti presenta sintomi che sono in qualche modo collegati con la pancitopenia, quali l'anemia, le infezioni (per la neutropenia e per il cattivo funzionamento dei neutrofili) la tendenza alle emorragie (ecchimosi e sanguinamenti) per la trombocitopenia e per il cattivo funzionamento delle piastrine.

La classificazione franco-americano-britannica suddivide le sindromi mielodisplastiche in 5 sottotipi:

- anemia refrattaria, che non risponde al ferro o al altre terapie di rimpiazzamento
- anemia refrattaria con sideroblasti ad anello
- anemia refrattaria con eccesso di blasti
- anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione
- leucemia mielomonocitica cronica

Accanto all'anemia si nota una riduzione del numero delle cellule bianche e delle piastrine. Nonostante ciò spesso il midollo osseo è ipercellulare, come conseguenza dell'ematopoiesi inefficace che si associa alle SM.

Spesso si riscontrano anomalie cromosomiche, come la perdita del braccio lungo del cromosoma 5 o la perdita del cromosoma 7.

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è una rara malattia clonale, acquisita delle cellule staminali del sistema ematopoietico, caratterizzata da emolisi intravascolare, tendenza trombotica e da gradi variabili d'insufficienza midollare. Dopo molte ipotesi sulla sua origine, oggi è possibile ritenere che la EPN dipenda da una mutazione del gene, legato all'X, della fosfatidil-inositol glicano proteina A; questa proteina è essenziale per la produzione di gliceril-fosfatidil inositol, che protegge la membrana del globulo rosso dai danni, determinati dal complemento.

Questa malattia è caratteristica del giovane adulto, ma può colpire anche i bambini e gli adulti. Il paziente minge orina scura, usualmente al risveglio; la sua concentrazione di emoglobina è bassa, mentre l'MCV è alto. Nella maggioranza dei casi è basso anche il numero dei globuli bianchi e delle piastrine. Alla lunga l'emoglobinuria e l'emosiderinuria portano ad elevate perdite urinarie di ferro e quindi all'anemia ferropriva.

La sopravvivenza media è di 10 anni, anche perché la EPN si associa spesso all'anemia aplastica. Inoltre gravi manifestazioni trombotiche avvengono nel 20% dei pazienti, mentre un 5% progredisce verso la leucemia acuta.

Il trattamento è essenzialmente di sostegno e consiste nella cura delle infezioni, nelle trasfusioni di globuli rossi e nella somministrazione di acido folico e di ferro.

ANEMIA APLASTICA

Nell'anemia aplastica (AA), l'insufficienza midollare determina una pancitopenia nel sangue periferico: il midollo osseo, povero di cellule delle serie ematopoietiche è sostituito da grasso. Per definizione nel midollo non debbono essere presenti cellule cancerose, leucemiche o con alterazioni di altro tipo.

L'AA è dovuta a un difetto intrinseco delle cellule staminali ematopoietiche, che determina in impoverimento, di grado variabile, delle stesse cellule staminali.

L'AA probabilmente è costituita da un gruppo eterogeneo di situazioni patologiche, invece che da una singola malattia.

Alcune AA sono:

- su base ereditaria, come l'anemia di Fanconi e la sindrome di Blackfan-Diamond;
- acquisite, come quelle che seguono la chemioterapia citotossica o la radioterapia
- idiosincrasiche (farmaci): sono le più frequenti (circa i 2/3 dei casi)

- postvirali: epatite, citomegalovirus, virus di Epstein-Barr
- immuno-mediate, come nel lupus eritematoso sistemico

Alcuni pazienti non hanno sintomi molto evidenti all'inizio della malattia, mentre altri presentano sintomi e segni aspecifici, come la stanchezza, i sanguinamenti e la facilità alle infezioni: situazione tutte causate dalla diminuzione dell'emoglobina, delle piastrine e dei globuli bianchi rispettivamente. Ma anche i reticolociti sono in numero ridotto o sono quasi assenti nel sangue periferico. Il midollo osseo mostra una sostituzione con cellule adipose del normale tessuto ematopoietico; le poche cellule presenti sono linfociti o plasmacellule.

I pazienti con le forme più gravi hanno poche probabilità di sopravvivere; quelli con le forme più attenuate hanno una prognosi migliore.

I trattamenti di sostegno prevedono la trasfusione di GR e di piastrine, l'uso di antibiotici e di antifungini, insieme alle misure generali d'igiene. Nel trattamento, che ovviamente sarà diverso a seconda della causa di AA, vanno compresi anche gli immunosoppressori (come le globuline antilinfociti), gli androgeni, i fattori di crescita ematopoietica, come il fattore stimolante le colonie di granulociti, il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali. Con questi ultimi trattamenti è possibile raggiungere una sopravvivenza del 65%.

I pazienti che rispondono all'immunosoppressione e sopravvivono per oltre 10 anni, possono sviluppare in seguito l'EPN, la mielodisplasia o la leucemia mieloide acuta.

ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSE EXTRAGLOBULARI

Come abbiamo visto a proposito delle anemie emolitiche da cause intraglobulari, si parla di emolisi quando la vita media dei GR sia inferiore ai 120 giorni. In questi casi si manifesta anemia quando la risposta del midollo osseo sia insufficiente. La sede predominante della distruzione dei GR è rappresentata dalla milza, ma possono essere interessate altre sedi del tessuto reticolo-endoteliale.

La distruzione dei GR può avvenire in effetti nel sistema reticolo endoteliale (emolisi extravascolare) o in circolo (emolisi intravascolare).

L'emolisi extravascolare si verifica nell'anemia emolitica autoimmune, nelle trasfusioni Rhesus-incompatibili e nella maggioranza delle malattie emolitiche croniche ereditarie.

L'emolisi intravascolare si accompagna ad emoglobinemia, emoglobinuria, emosiderinuria e metalbuminemia. Essa si verifica in condizioni specifiche, come nelle trasfusioni con sangue ABO-incompatibile.

L'emolisi può essere immune o non immune, come meccanismo. La prova di Coombs diretta (che si esegue con il siero antiglobulina umana) serve a mettere in evidenza la presenza di anticorpi (globuline) sulla superficie dei GR; questa prova è positiva nella maggior parte dei casi di anemia emolitica immune. Le reazioni positive con reagenti specifici, con anti-IgG e anti-C3 suggeriscono la presenza di anticorpi "caldi" (IgG) o "freddi" (prevalentemente IgM) rispettivamente sulla superficie dei globuli rossi.

Un esempio di anemia emolitica isoimmune è fornito dalla isoimmunizzazione materno-fetale, sia per il sistema Rh che ABO, che si manifesta nel feto e nel neonato. Di questa patologia non verrà trattato in questa sede.

ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

L'anemia emolitica autoimmune (AEA) è dovuta alla produzione di autoanticorpi, che, come abbiamo visto, possono essere caldi o freddi.

I GR, sulla cui superficie sia adesi anticorpi specifici, con o senza complemento, vanno incontro a una morte prematura da parte del sistema reticolo-endoteliale. Nella milza e nel midollo osseo vengono bloccati i GR, coperti di anticorpi, ma, quando la fagocitosi non riguarda tutte le cellule a questi livelli, alcune cellule sferiche si ritrovano nella circolazione periferica a dimostrazione della sofferenza dei GR e della loro incapacità a mantenere la forma biconcava: si tratta cioè di sferociti, analoghi come forma a quelli tipici della sferocitosi ereditaria, anche se l'origine di questa forma è legata alle alterazioni della membrana, conseguenti alla deposizione di autoanticorpi, invece che ad alterazioni ereditarie della struttura della membrana stessa o del citoscheletro.

La maggior parte delle AEA ad anticorpi caldi sono idiopatiche o successive a infezioni virali; esse sono caratteristiche del bambino. Tuttavia quadri simili si riscontano anche in soggetti con malattie linfoidi maligne sottostanti e in pazienti trattati con farmaci particolari.

In questi casi si ritrovano basse concentrazioni di emoglobina con presenza di sferociti nel sangue periferico. L'MCV è alto nella maggioranza dei casi, insieme ad alti livelli di reticolociti.

La somministrazione di prednisolone alla dose di 1 mg/kg per 1-2 settimane rappresenta il trattamento standard; in seguito la quantità può essere ridotta. In caso di ricaduta possono essere usate le immunoglobuline per via venosa; la splenectomia va praticata nei soggetti che non rispondono alle altre terapie.

Anche l'AEA ad anticorpi freddi può far seguito alle infezioni (per esempio da *Mycoplasma pneumoniae*, CMV o altri).

EMOLISI INDOTTA DAI FARMACI

In questa occasione il farmaco può produrre emolisi in vario modo:

- agendo come aptene: il farmaco (per esempio la penicillina) interagisce con un componente la membrana del GR, formando un antigene che stimola la produzione di anticorpi
- inducendo direttamente la produzione di autoanticorpi (metildopa per esempio)
- formando un complesso immune con l'anticorpo, che si attacca al GR, facilitando la fissazione del complemento e quindi la distruzione della cellula (per esempio chinino e chinidina)
- agendo direttamente sui lipidi della membrana del GR o sull'ossidazione dell'emoglobina

DISTRUZIONE NON IMMUNE DEI GLOBULI ROSSI

Alcuni agenti fisici possono portare alla distruzione dei GR attraverso un meccanismo diretto, come le ustioni, il danno sulle valvole protesiche del cuore, l'ipersplenismo, la sindrome emolitico-uremica o porpora trombocitopenica-trombotica, e infine l'emoglobinuria da marcia, dovuta alla distruzione dei globuli rossi a livello della pianta dei piedi dei maratoneti o dei soldati.

Bibliografia

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. - Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes - *Br J Haematol* 51, 189-99, 1982

Provan D, Weatherall D - Red cells II: acquired anaemia and polycythaemia - *Lancet* 355, 1260-8, 2000