

ISTITUTO DI EMATOLOGIA E ONCOLOGIA MEDICA “L. E A. SERÀGNOLI”

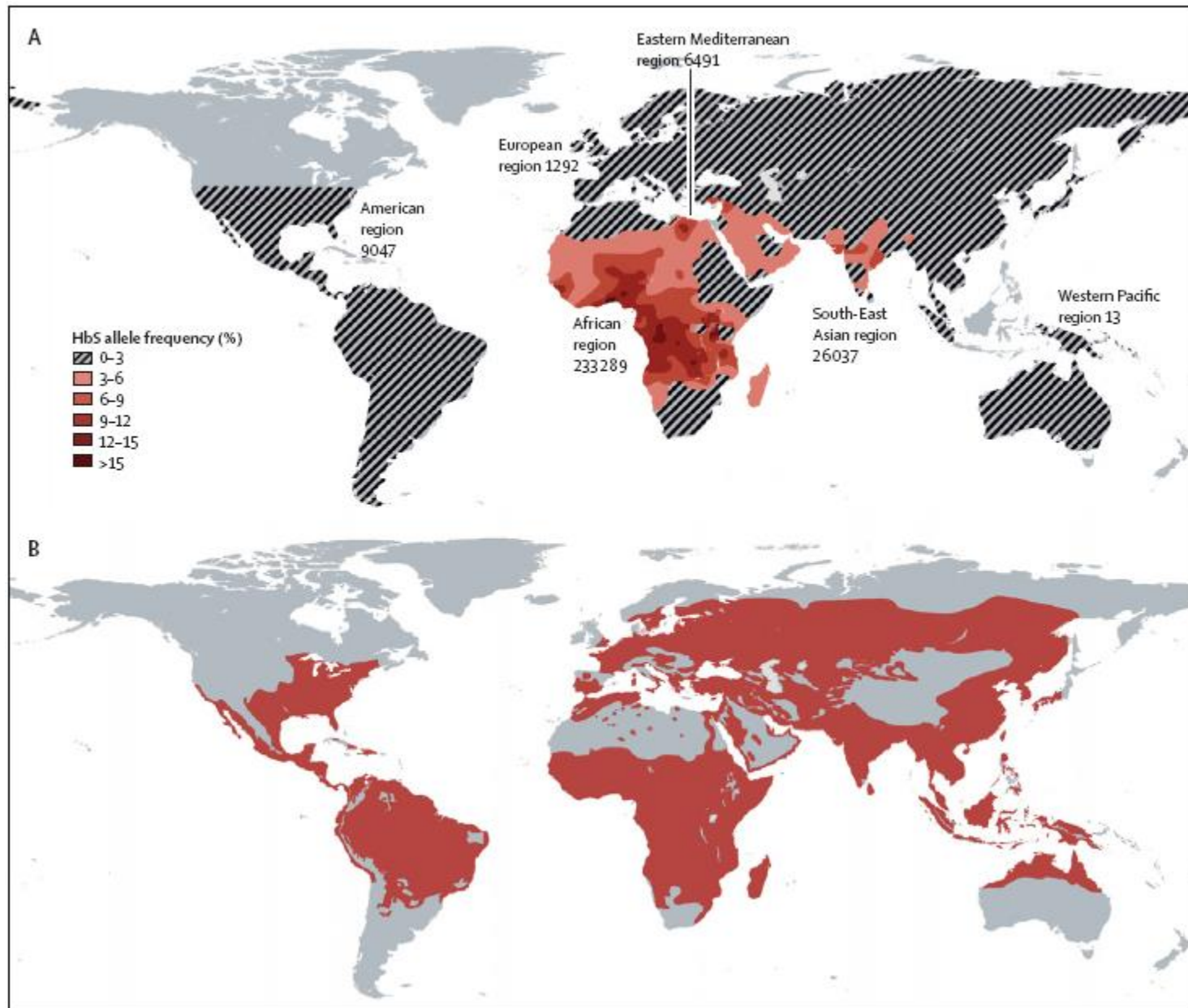
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di EMATOLOGIA

DREPANOCITOSI

GENERALITÀ

- La drepanocitosi è un'anemia emolitica cronica ad eredità autosomica recessiva, caratterizzata da un'alterazione morfologica delle emazie che – in determinate condizioni – assumono una conformazione anomala, “a falce” (drepanociti, o cellule falcemiche o *sickle cells*) per la presenza di un'emoglobina strutturalmente anomala (HbS).
- La malattia si manifesta in omozigosi (β^S/β^S), con quadri emolitici conclamati e ripetuti episodi di falcizzazione.
- I soggetti eterozigoti (β^S/β) presentano sempre meno del 50% di HbS in tutte le emazie, e sono clinicamente asintomatici.
- La condizione di eterozigosi rende i soggetti infettati da *Plasmodium falciparum* meno sensibili all'azione del parassita malarico rispetto ai soggetti normali. La falcizzazione delle emazie, infatti, interferisce negativamente sul ciclo vitale del parassita, venendo di fatto favorito il sequestro degli eritrociti falcemici nelle cellule del sistema monocito-macrofagico.
- L'infezione malarica rappresenta pertanto un fattore di pressione positiva selettiva per questa anomalia, e in parte ne giustifica la distribuzione geografica.

DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA



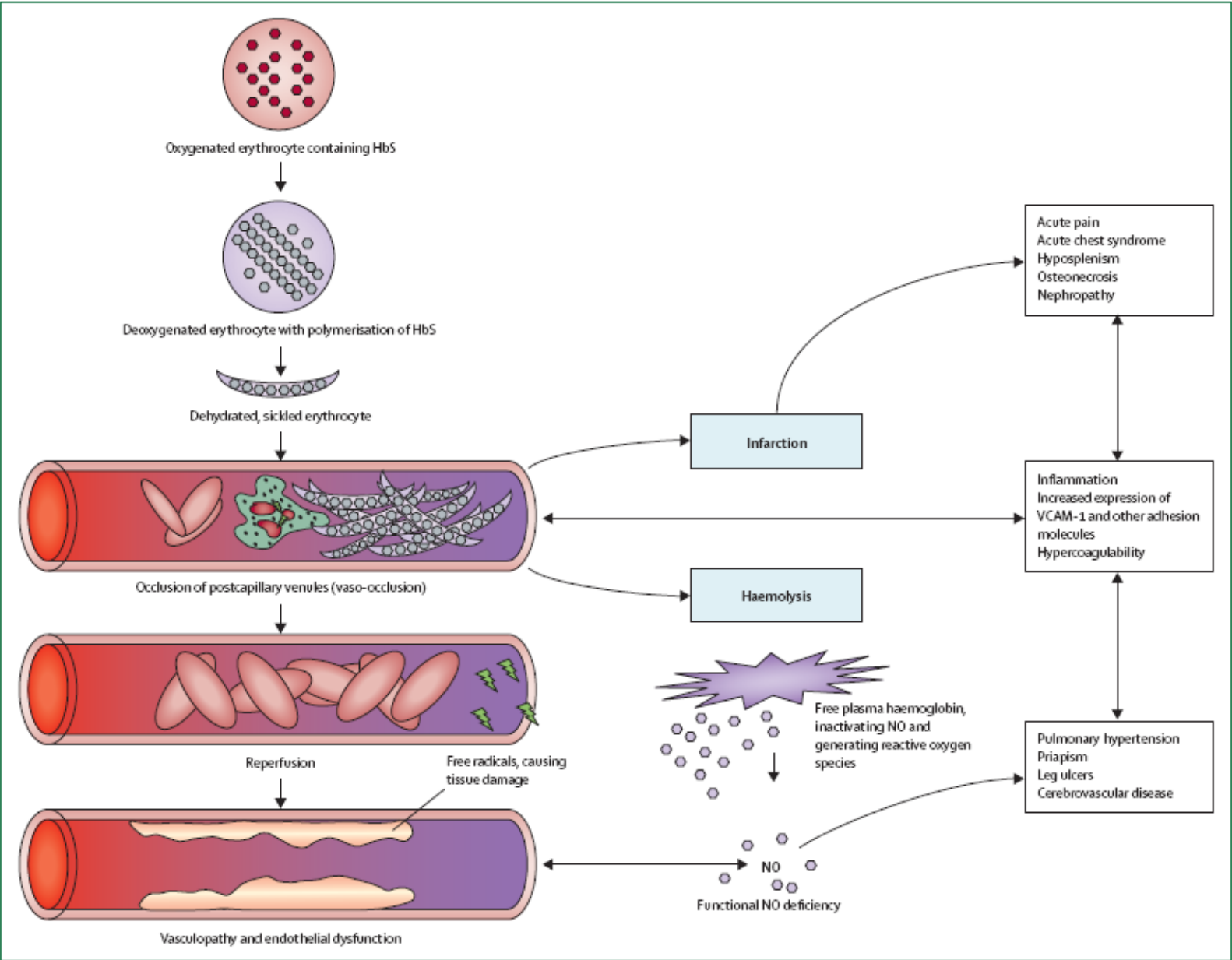
PATOGENESI (1)

- L'anomalia genetica che rende conto della patologia consiste in una mutazione puntiforme del gene β -globinico, che comporta l'inserimento dell'aminoacido valina al posto dell'acido glutamico, in posizione 6 nella catena β -globinica ($\beta^{\text{Glu} \rightarrow \text{Val}}$).
 - La presenza di un residuo idrofobico (valina) al posto di uno idrofilo (glutamato) in una posizione esterna della struttura terziaria della molecola proteica comporta, in condizioni di ipossia, la polimerizzazione dell'HbS.
 - Si formano strutture microtubulari, filamentose ed elicoidali (tactoidi), costituite da singole molecole emoglobiniche l'una legata strettamente all'altra attraverso interazioni che si instaurano tra il residuo di valina patogenetico e una tasca idrofobica posta tra i residui aminoacidici di alanina (pos. 70), fenilalanina (pos. 85) e leucina (pos. 88) della catena β -globinica.
 - Tali interazioni possono avvenire allorquando l'emoglobina passa dallo stato rilassato a quello teso, vale a dire a seguito di desossigenazione. I tactoidi si organizzano in una struttura a *gel*, che deforma il globulo rosso facendogli assumere la caratteristica forma “a falce”.
- La cinetica della reazione di polimerizzazione dipende strettamente dalla concentrazione di HbS all'interno degli eritrociti, ed avviene in due tempi:
 - fase lenta, in cui si realizzano i primi eventi, ancora reversibili, di aggregazione tra le molecole di HbS;
 - fase rapida, irreversibile, in cui avviene la precipitazione dei tactoidi e la falcizzazione.

PATOGENESI (2)

- A seguito dell'anomala solubilità dei polimeri di HbS, le emazie non falcizzate vanno incontro ad emolisi intra ed extravascolare, mentre quelle irreversibilmente distorte e disidratate a seguito dell'avvenuta falcizzazione non sono in grado di procedere attraverso il lume capillare.
- L'emolisi cronica intravascolare determina la liberazione in circolo di emoglobina; l'emoglobina libera inattiva l'ossido nitrico (NO), condizione che induce:
 - un'incrementata aggregazione piastrinica (incrementa il fenomeno vaso-occlusivo);
 - la deposizione di fibrina e la stabilizzazione dei coaguli, riducendo la lisi degli aggregati piastrinici (perpetuazione nel tempo della vaso-occlusione);
 - la liberazione di specie reattive dell'ossigeno, con danno endoteliale, stato di flogosi sistemica e vasocostrizione (aggravamento della crisi vascolare).
- Il danno vascolare – acuto in principio, quindi cronico – si ripercuote a livello sistemico sugli organi riccamente vascolarizzati.
- Di particolare importanza clinica sono le complicanze che si realizzano a carico del circolo polmonare e del rene.

PATOGENESI (3)

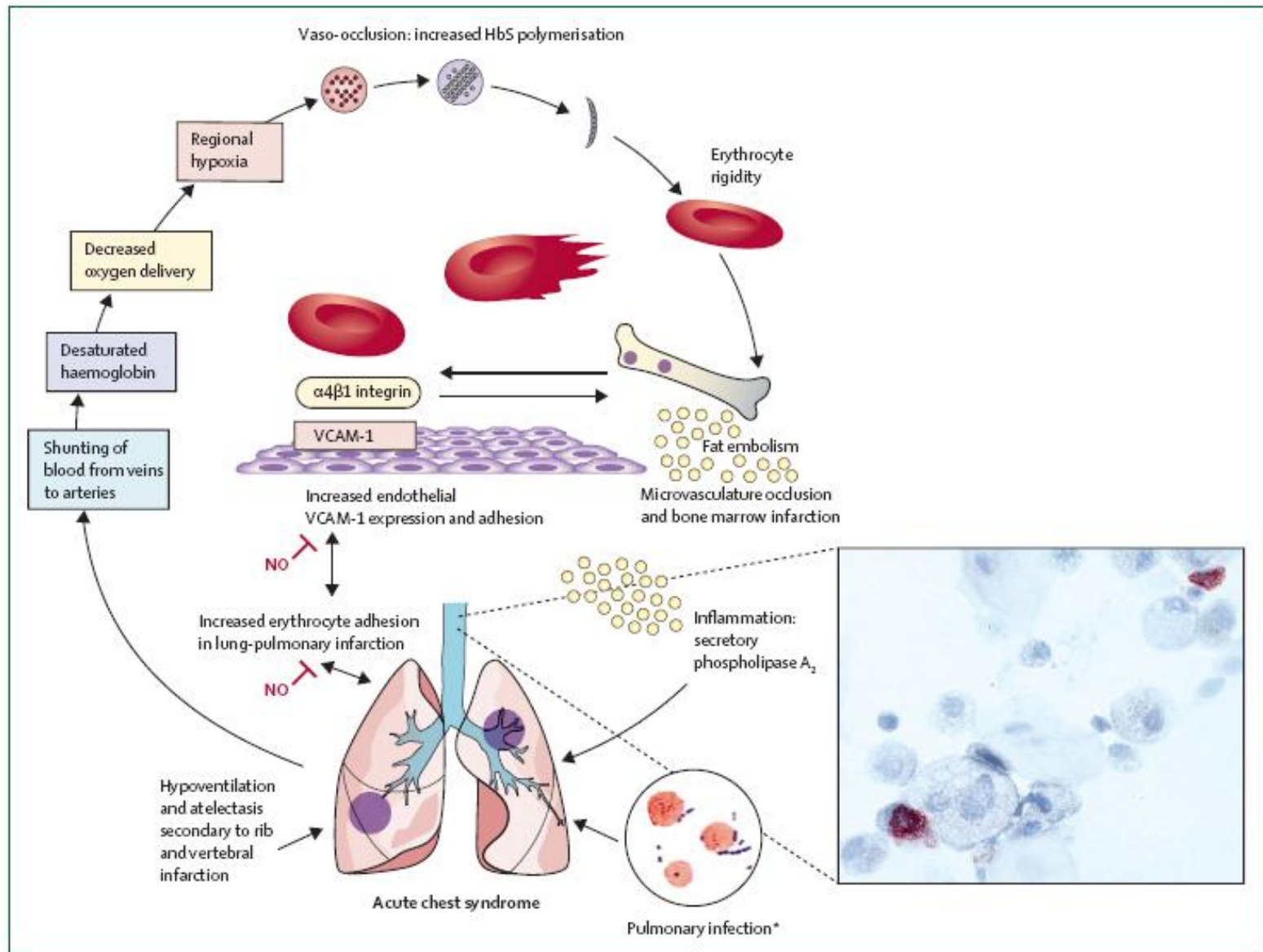


- **Emolisi.** L'anemia è di entità variabile, ma generalmente tale da non richiedere supporto trasfusionale, associata ad ittero, spesso con calcolosi da bilirubinato. Può essere presente epatomegalia.
- **Crisi di falcizzazione.** Possono essere scatenate da episodi infettivi, dalla gravidanza, dall'esposizione al freddo, da interventi chirurgici e dalla disidratazione (condizioni in cui aumenta l'estrazione di ossigeno da parte dei tessuti e viene favorita la desossigenazione dell'emoglobina)
- La falcizzazione con **crisi vaso-occlusiva** si manifesta con dolore intenso, più frequente a livello toracico, addominale ed osseo, spesso in associazione a febbre e tachicardia. La vaso-occlusione realizza diverse alterazioni anatomopatologiche:
 - **asplenia funzionale**, secondaria ai ripetuti eventi infartuali che coinvolgono il parenchima splenico, con conseguente atrofia splenica, iposplenismo, aumento delle infezioni da batteri capsulati (immunodepressione severa del paziente asplenic);
 - **cardiopatía ischemica** e sindromi coronariche acute;
 - **malattie cerebrovascolari**, che si riscontrano nell'8% circa dei pazienti omozigoti;
 - **ulcere degli arti**, specie in sede perimalleolare, focolai di osteomielite ed **infarti ossei**;
 - **ischemia retinica** con retinopatia iperproliferativa, tale da determinare il distacco della retina e la conseguente cecità;
 - **priapismo**, da ingorgo vascolare dei corpi cavernosi.

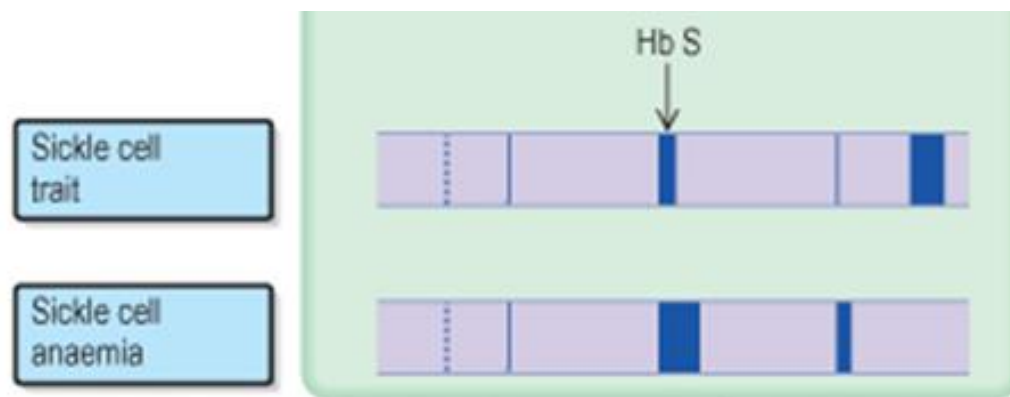
- **Danno renale.** Conseguente alle alterazioni vascolari e alla maggior tendenza alla falcizzazione delle emazie a livello dei vasi facenti capo alla zona midollare del nefrone (caratterizzata fisiologicamente da ipossia, acidosi e ipertonicità).
- Si esplica con un deficit complesso della funzione renale:
 - *a carico del glomerulo*: glomerulosclerosi, proteinuria non selettiva, sindrome nefrosica (proteinuria superiore a 3 g/die);
 - *a carico del tubulo contorto prossimale*: iperfosfaturia, ipouricemia da aumentata secrezione;
 - *a carico del tubulo contorto distale*: ipostenuria, deficit di acidificazione delle urine, iperkaliemia da ridotta escrezione di potassio, acidosi metabolica;
 - *a carico della funzione endocrina renale*: inadeguata increzione di eritropoietina da danno renale cronico.
- Incrementata l'incidenza di ematuria, in relazione a necrosi papillare e ad episodi ricorrenti di infezione delle vie urinarie.

- **Sindrome toracica acuta (*acute chest syndrome*)**. Interessa circa il 30% dei pazienti, e si manifesta con dolore toracico, febbre, tosse, dispnea, espettorato ed ipossia.
- Si associa alla comparsa di addensamenti polmonari (di recente insorgenza) visibili alla radiografia standard o alla TC.
- Giocano un ruolo patogenetico fondamentale:
 - l'infarto polmonare, secondario alle crisi vaso-occlusive;
 - l'embolia grassosa, da messa in circolo di particelle di tessuto adiposo a seguito degli infarti ossei;
 - le infezioni polmonari, spesso opportunistiche (immunodepressione cronica, ipoventilazione alveolare, deficit della funzione respiratoria).
- **Ipertensione polmonare**. È un'ulteriore complicanza che può verificarsi nel 60% circa dei pazienti affetti. Tale aspetto è secondario a:
 - riduzione del letto vascolare polmonare da presenza di microcoaguli diffusi e fenomeni embolici polmonari;
 - insufficienza cardiaca congestizia da anemia cronica o cardiopatia ischemica;
 - deplezione di ossido nitrico e deficit della regolazione del tono vascolare;
 - danno vascolare cronico ed ipertrofia medio-intimale.

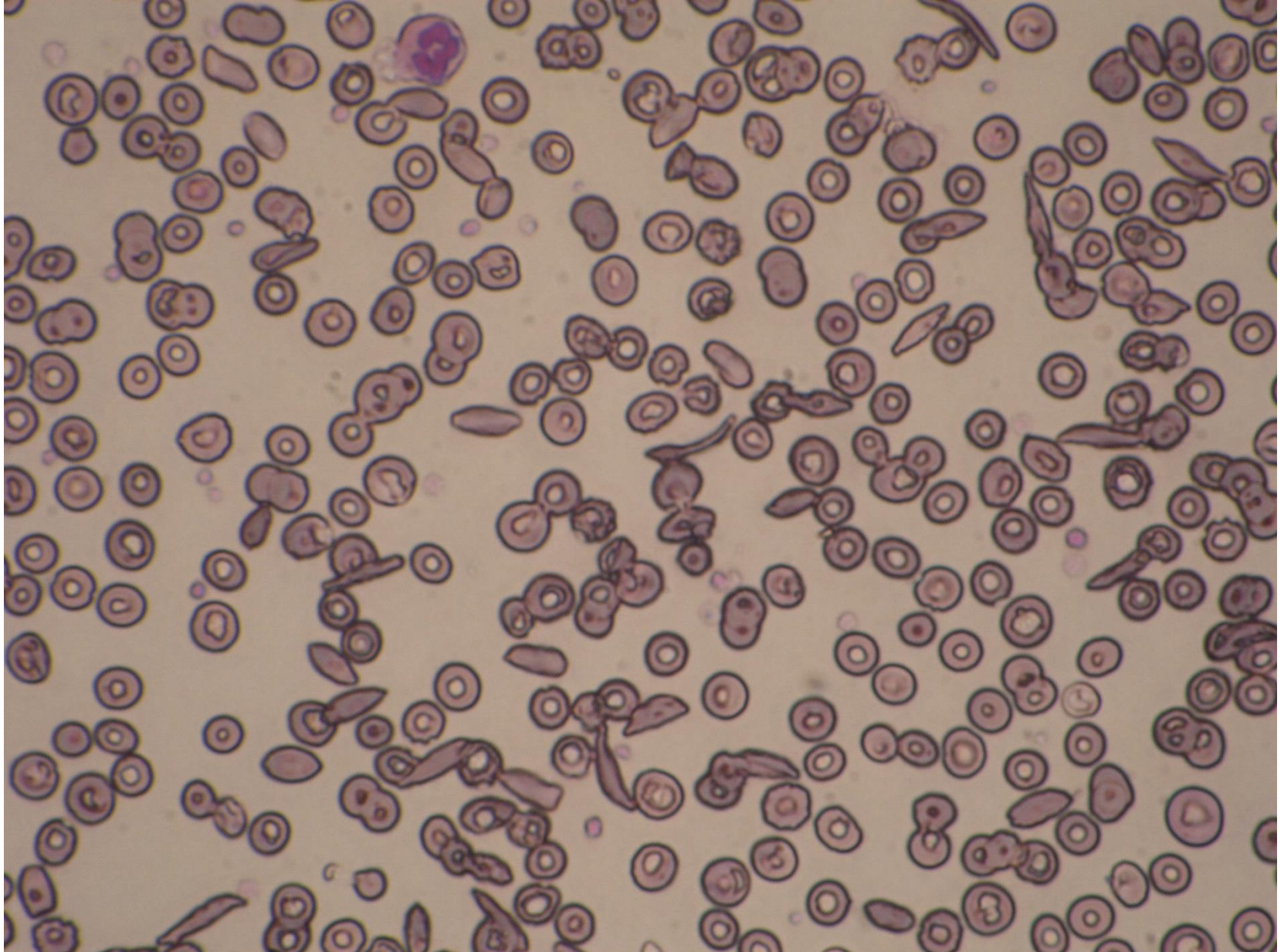
CLINICA (4)



- Lo **striscio di sangue periferico** evidenzia in genere alcune emazie falciformi, frammenti eritrocitari ed emazie a bersaglio. Spesso si documenta eritroblastosi periferica, e possono essere riscontrati corpi di Howell-Jolly in ragione dell'asplenia funzionale.
- Mediante incubazione di una goccia di sangue in un agente ossidante quale il metabisolfito (**test di Itano**), si ottiene la rapida falcizzazione delle emazie patologiche, che possono essere facilmente individuate allo striscio di sangue su vetrino.
- L'**esame elettroforetico** dell'emoglobina mette in luce una frazione a lenta mobilità elettroforetica, sia nel paziente eterozigote, sia soprattutto in omozigosi.



Emazie falcemiche



- **Prevenzione della crisi vaso-occlusiva.** Adeguata idratazione del paziente; evitamento dell'esposizione al freddo e della successiva vasocostrizione.
- **Terapia della crisi vaso-occlusiva:** idratazione abbondante endovenosa; somministrazione di analgesici a dosaggio pieno (i FANS sono di prima scelta, ma attenzione all'insufficienza renale; eventualmente considerare gli oppiacei); sedazione del paziente (benzodiazepine).
- **Exsanguinotrasfusione:** necessaria in presenza di crisi vaso-occlusive protratte o subentranti, priapismo grave, accidenti cerebrovascolari o retinici, sequestro splenico acuto.
- **Terapia antibiotica** tempestiva e ad ampio spettro negli episodi infettivi (con concomitante somministrazione di ossigenoterapia per prevenire l'ipossia e l'acidosi): sia per ridurre l'eventuale insorgenza di una crisi vaso-occlusiva, sia per evitare un possibile esito letale in paziente immunocompromesso.
- **Supporto ventilatorio:** nella sindrome toracica acuta grave e nell'edema polmonare da ipertensione polmonare.