



Prof. Gian Andrea Pagnoni

www.ilnaturalista.it

## Microcitemia

La microcitemia è un particolare tipo di anemia congenita (ossia l'individuo nasce già con questa malattia), dovuta ad una alterazione genetica per cui l'emoglobina (i "mattoni" con cui sono costruiti i globuli rossi) è alterata.

Questa alterazione ereditaria del sangue è stata chiamata "microcitemia" da due studiosi italiani, Ezio Silvestroni e Ida Bianco, che l'hanno scoperta in persone sane e descritta nel 1943. In realtà si tratta non di una sola ma di un gruppo di alterazioni ereditarie che colpiscono, come vedremo, la produzione di emoglobina. Nel portatore di microcitemia i globuli rossi sono in numero maggiore che nel soggetto normale, ma sono più poveri di emoglobina, appiattiti e deformati in vario modo, però in grado minore che nell'anemia mediterranea. Nonostante queste evidenti alterazioni del sangue, il portatore di microcitemia è una persona sana, e può ignorare anche per tutta la vita, se non fa l'esame specifico, di avere nel sangue questa anomalia ereditaria. Può tutt'al più avere un colorito un po' pallido ed essere talvolta un po' fiacco. Conduce comunque una vita del tutto normale, da ragazzo può fare qualsiasi sport, da adulto potrà sposarsi ed avere figli, potrà fare qualsiasi lavoro.

## Talassemia o anemia mediterranea

Dall'accoppiamento di due genitori microcitemici si ha che un 25% dei figli è normale, il 50% è microcitemico e il 25% presenta una grave forma di talassemia detta in Italia  $\beta$ -talassemia detta anche anemia mediterranea.

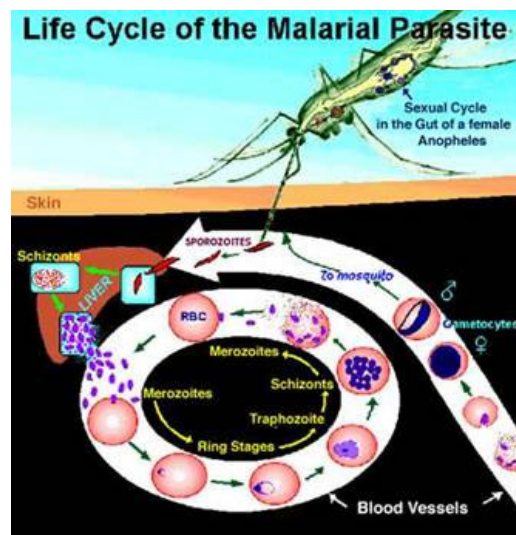
I globuli rossi che così si formano in seguito a questa mutazione della molecola di emoglobina sono più "fragili" ed hanno una vita media più breve dei 120 giorni del globulo rosso normale. Pertanto, in seguito a ciò, i globuli rossi vengono continuamente distrutti e rimpiazzati. Questa distruzione causa, nei soggetti con la malattia in forma grave, un accumulo di ferro in vari organi, ma principalmente nel fegato. Inoltre in questi pazienti il midollo osseo, produttore di tutte le cellule del sangue, non riesce a star dietro alla distruzione dei globuli rossi alterati; tale fenomeno è detto "eritropoiesi inefficace" con conseguente anemia marcata. Pertanto questi bambini hanno la necessità di trasfusioni continue e di una terapia che prevenga l'accumulo di ferro negli organi.

## La malaria

La malaria (detta anche paludismo) è una parassitosi causata da protozoi del genere *Plasmodium* (Regno Protista, Phylum Apicomplexa, Classe Sporozoea, Ordine Eucoccidiida). Il serbatoio del parassita sono gli individui infettati cronicamente. I vettori sono zanzare del genere *Anopheles*. È una malattia febbrile acuta che si manifesta con segni di gravità diversa a seconda della specie infettante.

Esistono quattro tipi di *Plasmodium* che causano malaria negli uomini: *P. vivax* e *P. falciparum*, i più comuni e mortali, *P. malariae* e *P. ovale*. *Plasmodium falciparum* è più comune nell'Africa subsahariana ed è una delle cause dell'alta mortalità nella zona. All'interno dell'ospite umano, il parassita si modifica passando attraverso diversi stadi di sviluppo e riuscendo a eludere le difese del sistema immunitario infetta i globuli rossi e il fegato, fino a raggiungere una forma che è capace di infettare un'altra zanzara quando punge la persona malata. Circa due settimane dopo essere stato "ospitato" dalla zanzara, e avere subito ulteriori trasformazioni, il plasmodio è nuovamente pronto a infettare un altro essere umano.

La malaria è la più importante parassitosi e la seconda malattia infettiva al mondo per morbilità e mortalità dopo la tubercolosi, con 500 milioni di nuovi casi clinici all'anno (90% in Africa tropicale) e 2,5 milioni di morti all'anno (per lo più bambini africani). Il 40% della popolazione mondiale vive in zone endemiche. Ogni anno circa 10,000-30,000 viaggiatori europei e americani si ammalano di malaria. Poiché la malaria in Italia è stata eradicata, non se ne hanno casi autoctoni. Tutti i casi che si registrano in Italia sono importati da turisti o da immigrati provenienti dalle aree di endemia. Poiché i sintomi della malaria sono aspecifici e la diagnosi e il trattamento devono essere tempestivi, la malaria deve essere sospettata in tutti i pazienti febbrili di ritorno dai tropici.



## Le microcitemie in Italia e nel Ferrarese

Le microcitemie e l'anemia mediterranea sono molto frequenti in Italia: circa 2 milioni e mezzo di italiani sono portatori sani di microcitemia, e di questi più di 1 milione e mezzo sono portatori di beta microcitemia. I malati di anemia mediterranea in Italia sono circa 7000. Nelle regioni del sud, nelle isole e intorno alle foci del Po la frequenza delle microcitemie è più alta. Oltre che in Italia le microcitemie sono molto diffuse anche in Grecia e nei paesi che si affacciano sul Mediterraneo. da qui l'uso del termine talassemia major per indicare l'anemia mediterranea e talassemia per indicare la semplice microcitemia. Altri estesi focolai di microcitemia sono presenti anche nell'Asia Minore e nel Sud-Est Asiatico.

Il motivo per cui nelle zone umide è frequente la percentuale di microcitemici è funzione del fatto che questi sono particolarmente resistenti alla malaria. Ovvero nel momento in cui il

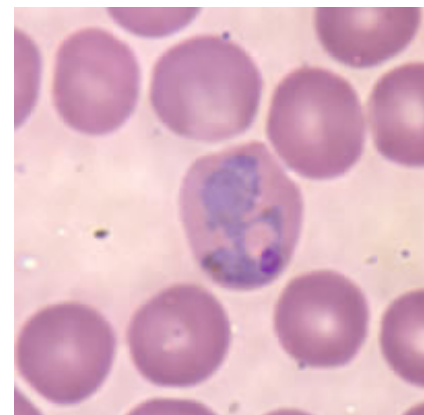


Figura 1 - Globulo rosso infettato da un trofozoite di *Plasmodium vivax*

plasmodio della malaria (che ha una parte del ciclo all'interno dei globuli rossi) viene iniettato nel sangue dalla puntura della zanzara anofele, questo plasmodio trova nei globuli rossi piccoli del microcitemico un ambiente meno favorevole e si riducono le sue possibilità di riprodursi e quindi per l'ospite di incontrare la malattia (malaria). Per questo motivo alcune aree storicamente paludose dell'Italia (es. Ferrarese e Sardegna) hanno una elevata percentuale di microcitemici e di affetti da morbo di cooley.

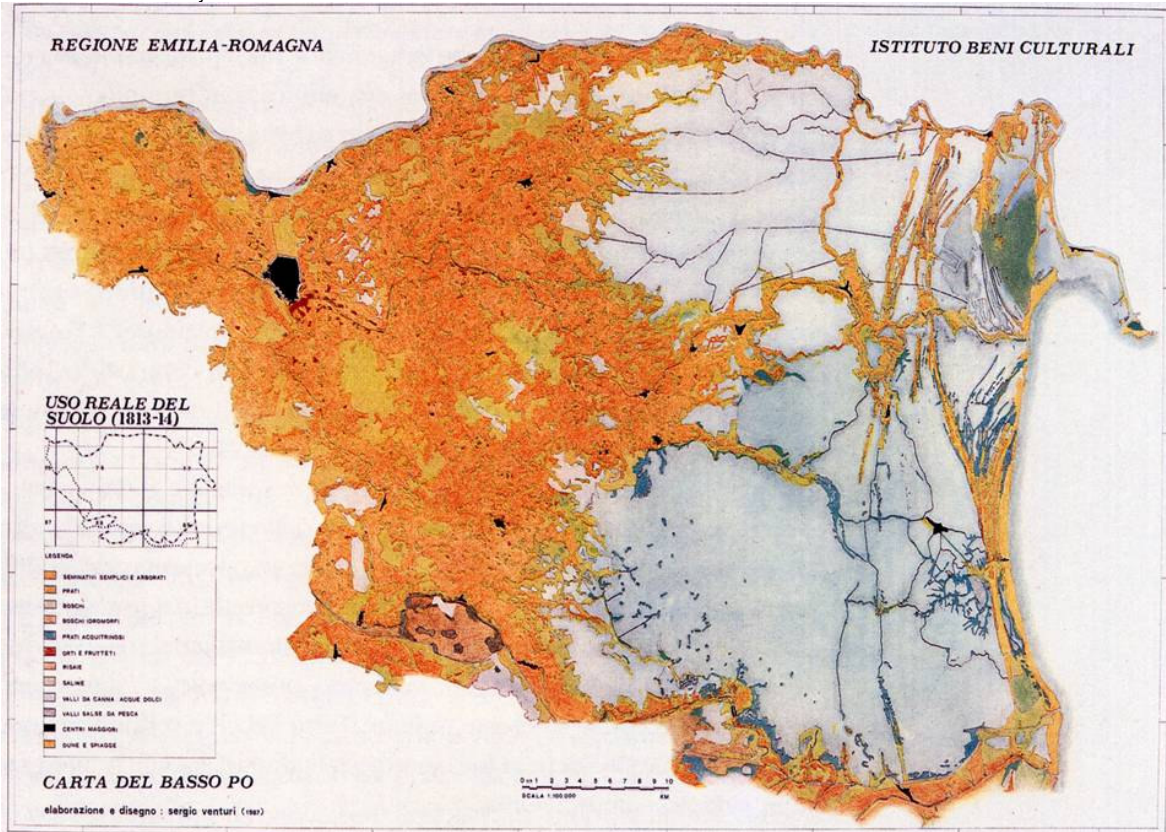


Figura 2 – il ferrarese agli inizi del 1800, si nota che circa il 50% del territorio era dominato da paludi e acquitrini. Qui la grande presenza di zanzare favoriva la malaria.

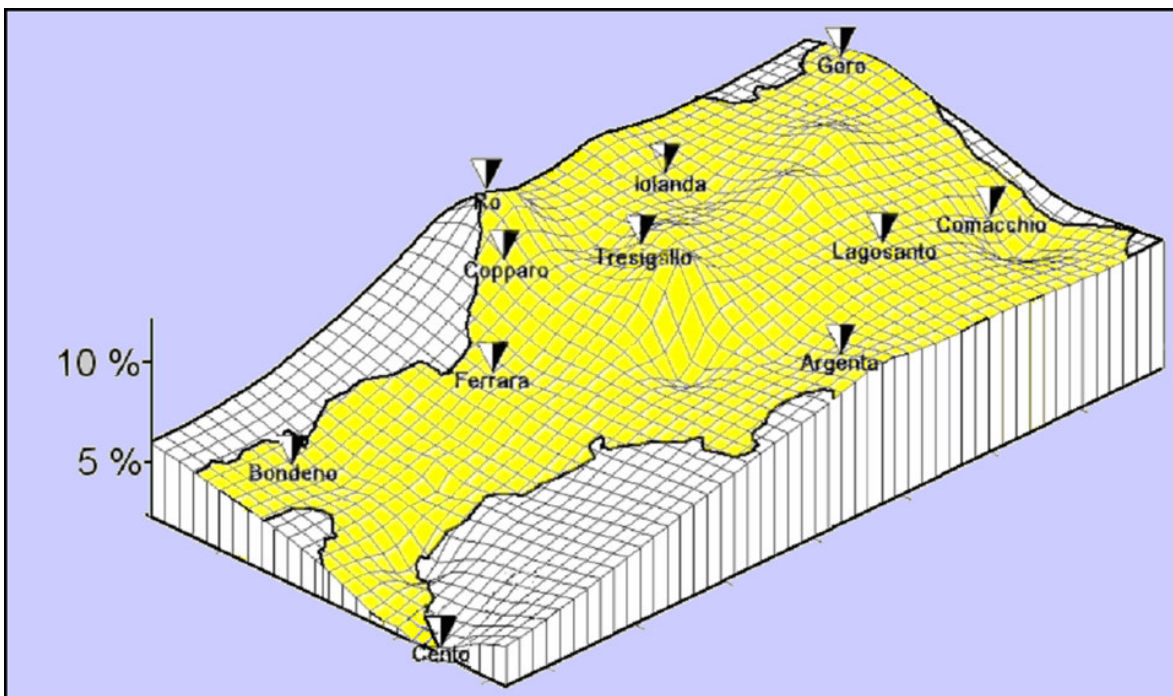


Figura 3 – distribuzione percentuale dei microcitemici nel ferrarese: si nota la maggior presenza nel basso ferrarese in conseguenza della storica presenza di paludi e acquitrini (es. Valli di Comacchio).



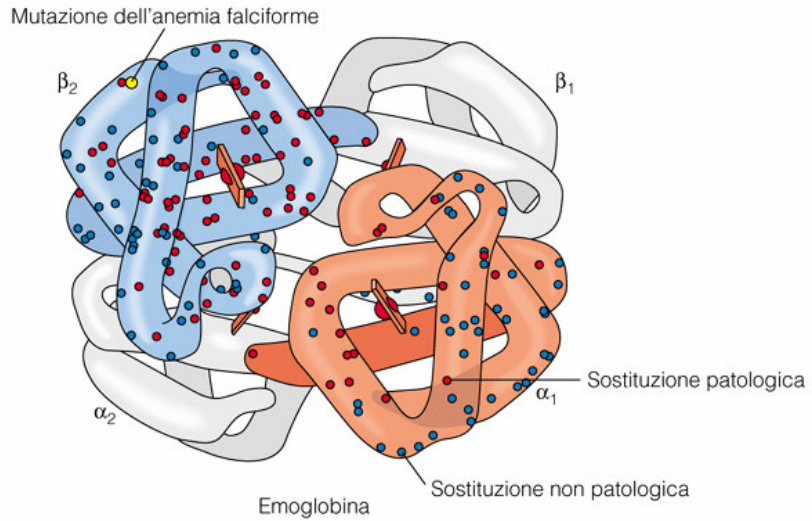
## Varianti dell'emoglobina

Esistono centinaia di diverse emoglobine mutanti in tutta la popolazione umana. Molte di queste forme mutanti sono dannose e danno origine a forme patologiche. Altre sono "neutre" e non sembra arrechino ai portatori nè vantaggi ne svantaggi.

La maggior parte delle mutazioni patologiche sono situate nella tasca idrofobica e nella regione di contatto  $\alpha$ - $\beta$ .

### L' emoglobina S

La più nota mutazione è quella che porta alla formazione di HbS (*emoglobina dell'anemia falciforme*). Questa variante è così denominata dalla forma che i globuli rossi assumono a basse concentrazioni di  $O_2$ . La forma a falce degli eritrociti, che li rende estremamente fragili, è conseguenza della polimerizzazione dell' HbS in carenza di ossigeno in lunghe fibre. Nelle catene  $\beta$  dell' emoglobina S l' **acido glutammico** in A3 (Glu 6) è sostituito da una **valina** (Val 6). Questo fa sì che Val 6 si inserisca nella tasca idrofobica del gomito EF di una catena  $\beta$  di un'altra molecola di emoglobina. La tasca idrofobica in EF è accessibile solo nelle forme **deossi**: ciò spiega perchè i portatori eterozigoti per l' anemia falciforme vadano incontro a crisi in situazioni di relativa scarsità di ossigeno (come il aeroplano).



### Talassemie

I difetti genici riguardanti l'emoglobina, in cui una o più catene non sono prodotte o lo sono in quantità insufficiente danno origine a condizioni patologiche dette **talassemie**.

**$\beta$ -talassemia:** nell'omozigote non si ha produzione di catene  $\beta$  che vengono sostituite dalle catene  $\gamma$ , per cui l' emoglobina presente è quella fetale. I  $\beta$ -talassemici non raggiungono di norma la maturità sessuale. Gli eterozigoti, avendo un gene per le catene  $\beta$  producono HbA in quantità normali: anche nell' adulto sono presenti tracce di HbF.

**$\alpha$ -talassemia:** nel cromosoma umano sono presenti due copie di geni per la catena  $\alpha$ , per cui un individuo può avere 4,3,2,1 o 0 copie del gene  $\alpha$ . Solo quando almeno tre geni non siano funzionali si ha l'  $\alpha$ -talassemia. I bassi livelli di HbA sono in parte compensati dalla formazione di emoglobine anomale quali l' **HbH ( $\beta_4$ )** e l' **emoglobina di Bart ( $\gamma_4$ )**, che però non sono proteine allosteriche e quindi non rilasciano sufficiente ossigeno ai tessuti. Quando tutte e 4 le copie di geni  $\alpha$  non sono funzionanti il feto produce solo l' **emoglobina di Bart ( $\gamma_4$ )** che però diminuisce verso la nascita: la carenza di emoglobina porta alla morte in utero.

