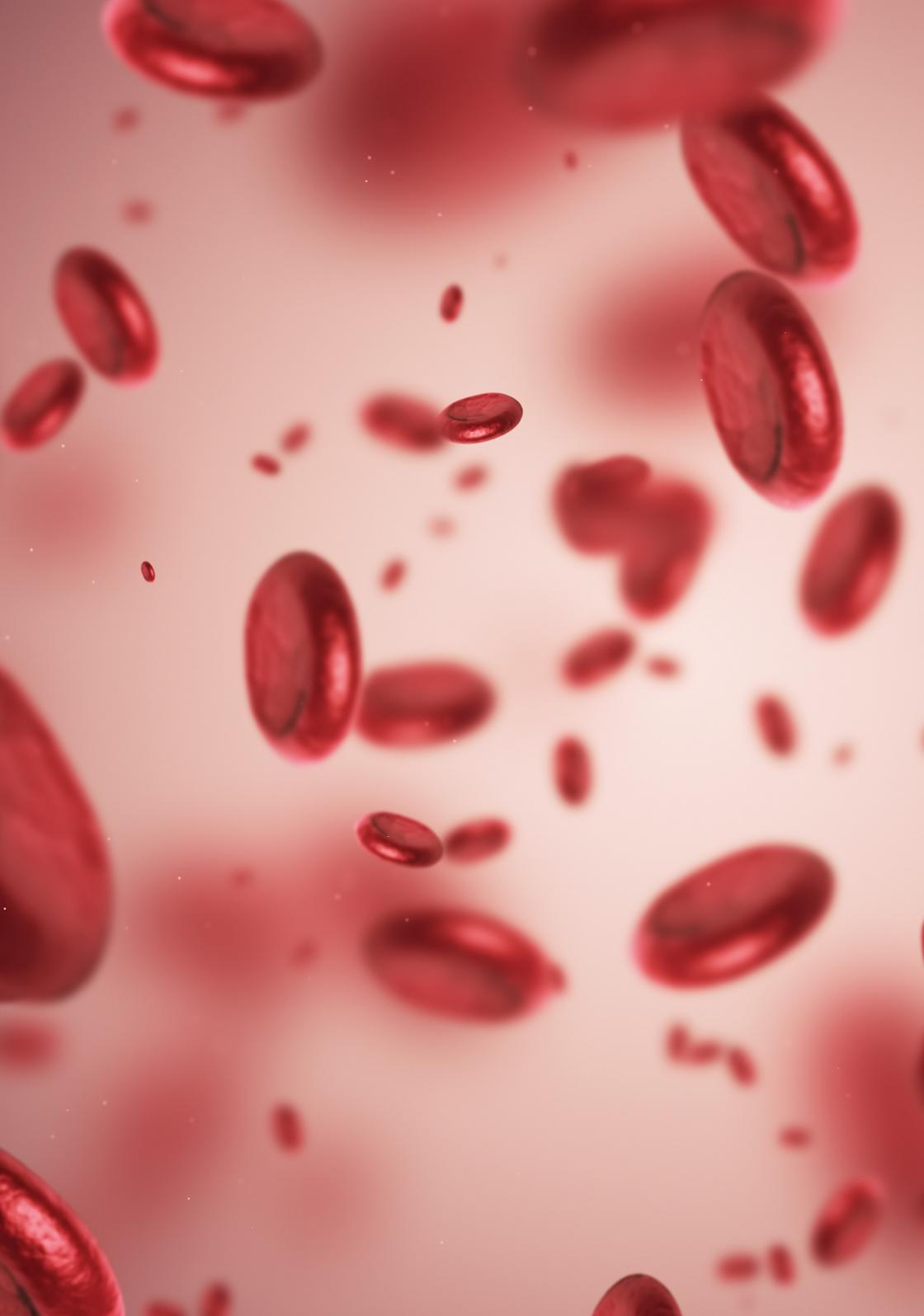


Epcidina-25

Una preziosa integrazione nella
diagnosi differenziale dell'anemia

**labor
team**



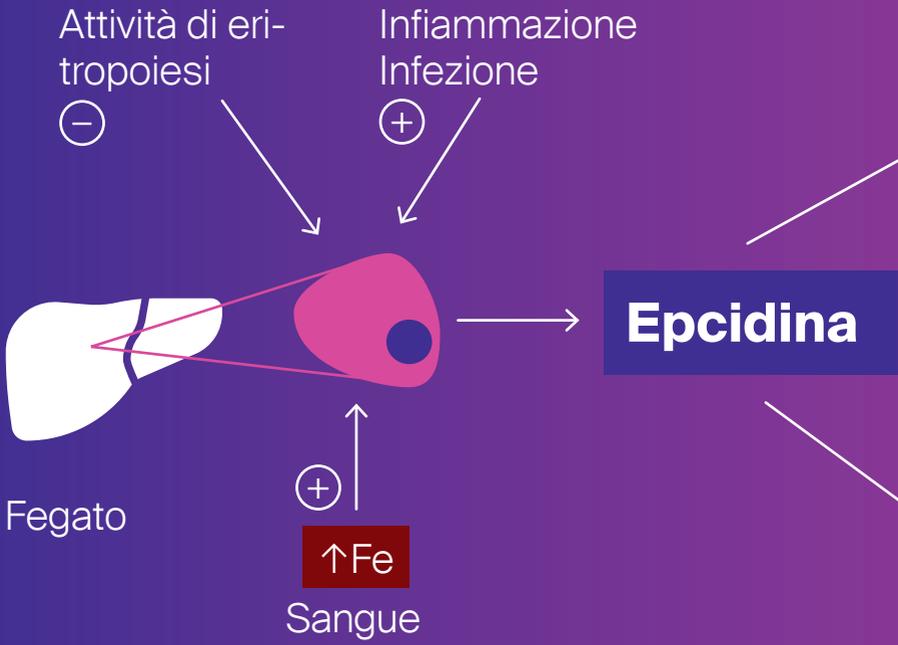
Secondo la definizione dell’OMS, l’anemia è definita da un unico parametro, la concentrazione di emoglobina. Tuttavia, per trattare l’anemia efficacemente e in modo mirato, si pongono numerosi quesiti diagnostici differenziali.

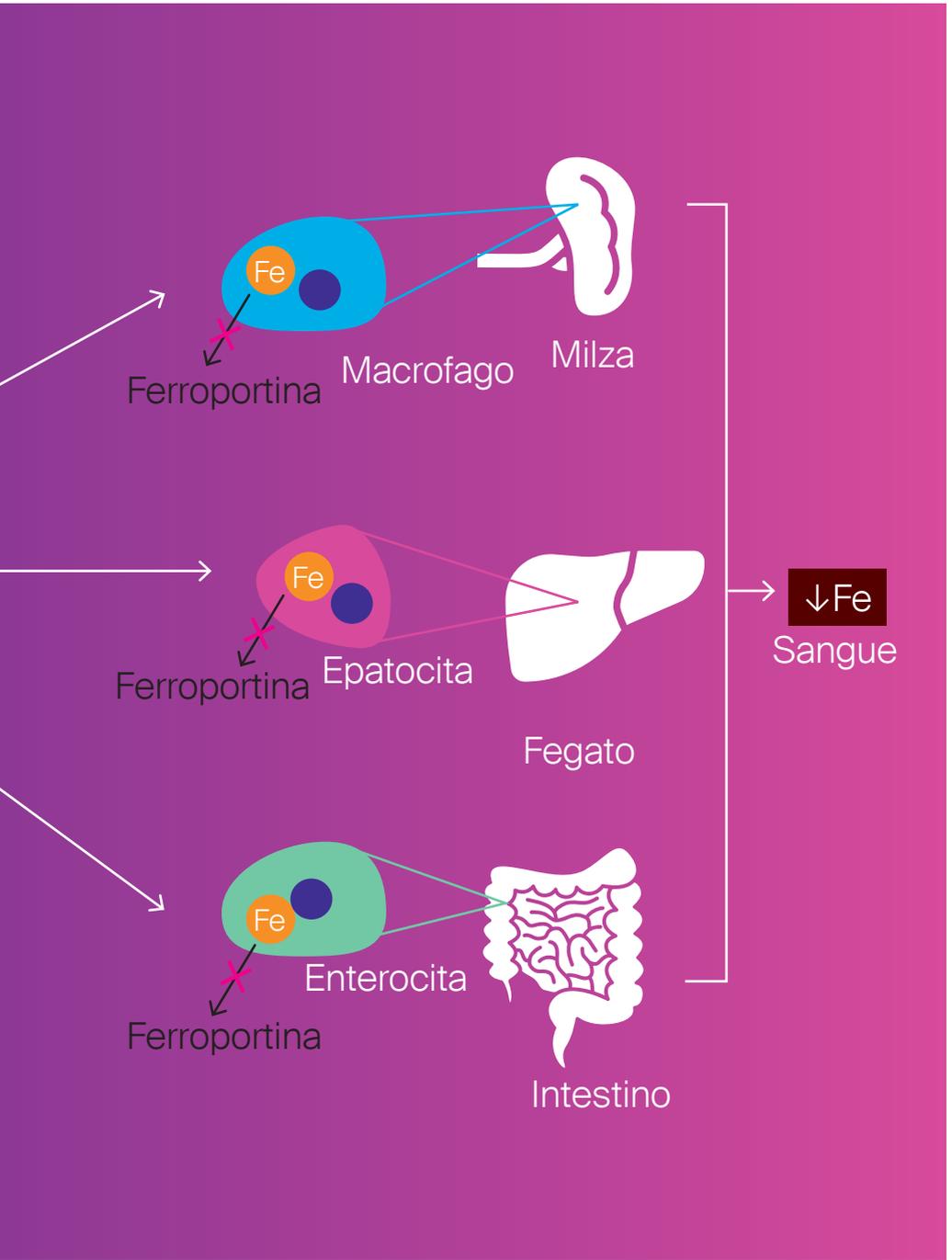
Per accertare la causa dell’anemia è necessaria una serie completa di esami. L’epcidina-25, un regolatore decisivo dell’omeostasi del ferro, è un parametro prezioso per distinguere in particolare l’anemia sideropenica (IDA) dall’anemia da malattia cronica (ACD).

Azione dell’epcidina-25

L’epcidina-25 è un ormone peptidico prodotto dal fegato che svolge un ruolo centrale nell’assorbimento e nella disponibilità del ferro. Se il livello di epcidina-25 aumenta, i flussi di ferro nel plasma sono visibilmente bloccati in tre punti: 1) diminuzione dell’assorbimento di ferro dal duodeno, 2) ridotto rilascio di ferro dal sistema reticoloendoteliale (RES), 3) ridotta mobilitazione del ferro immagazzinato dalle cellule, in particolare dagli epatociti.

Questi effetti sono dovuti all’interazione epcidina-ferroportina: la ferroportina è una proteina di trasporto di membrana presente nei macrofagi, nell’intestino, nel fegato, nella milza, nei reni, nel cuore e nella placenta, responsabile del trasporto del ferro intracellulare nel sangue. Se l’epcidina-25 si lega alla ferroportina, viene trasportata all’interno della cellula e degradata, per cui la cellula non può più rilasciare il ferro.







Oltre all'effetto sull'omeostasi del ferro, l'epcidina-25 manifesta un effetto antibatterico, da cui deriva il nome di questo peptide (hepatic bactericidal protein). Nei processi infiammatori e nelle infezioni, l'epcidina-25 risulta aumentata come proteina di fase acuta dal gene dell'epcidina *HAMP* up-regolato. Il sequestro associato del ferro nei macrofagi sembra rafforzare la difesa contro i microbi patogeni, poiché determinati microrganismi dipendono dal ferro.

Regolazione

La produzione di epcidina è regolata dallo stato del ferro, dall'eritropoiesi e da infiammazioni e infezioni: elevate concentrazioni di ferro nel plasma e nel fegato portano a un'aumentata produzione di epcidina. Con l'aumento dell'attività eritropoietica, il livello di epcidina diminuisce al fine di garantire l'apporto di ferro per l'eritropoiesi. Nei processi infiammatori e nelle infezioni, l'epcidina risulta aumentata come proteina di fase acuta e limita la disponibilità di ferro extracellulare per i microbi.

L'epcidina nella diagnostica dell'anemia

Sebbene l'epcidina sia stata scoperta nel 2001 e svolga un ruolo decisivo nell'omeostasi del ferro, la determinazione dell'epcidina viene proposta solo sporadicamente. La misurazione dell'epcidina con metodi immunologici classici (es., ELISA) non è adeguata nel caso delle diverse isoforme con effetti biologici diversi e proprietà antigeniche divergenti. I tentativi di produrre immunoassays economici sono in gran parte falliti, poiché questo metodo non era finora in grado di determinare l'epcidina-25 in modo isolato. Altre isoforme, come l'epcidina-20, non sembrano influire in modo significativo sul metabolismo del ferro. Tuttavia, il metodo basato sulla spettrometria di massa (LC-MS) è in grado di rilevare in modo affidabile l'epcidina-25. Poiché l'attrezzatura e il know-how necessari sono disponibili solo in pochi laboratori, l'epcidina-25 non si è ancora affermata come parametro ampiamente utilizzato nella diagnostica dell'anemia. La determinazione dell'epcidina da noi adottata, e impiegata nella routine quotidiana nel nostro laboratorio di Goldach, si basa su questo metodo.

Differenziazione tra IDA e ACD

La differenziazione tra le diverse forme di anemia è un compito impegnativo. Nell'anemia da malattia cronica (ACD), nella carenza latente di ferro e nell'anemia sideropenica, sintomi come affaticamento, affanno, pallore, vertigini e cefalea non sono specifici. Le anemie IDA e ACD sono solitamente microcitiche e ipocromiche. Poiché queste sono anche le due forme più comuni di anemia, la loro diagnosi differenziale è importantissima per la pratica quotidiana. Diversi studi suggeriscono che l'epcidina possa essere il marcatore più sensibile per discriminare meglio la IDA (livelli bassi) dall'ACD (livelli alti).

L'ACD è una forma di anemia acquisita in seguito a infiammazione cronica. Se da un lato le citochine determinano una ridotta produzione di EPO, dall'altro la stimolazione dell'IL-6 in particolare porta ad aumentati livelli di epcidina, limitando la disponibilità di ferro. Al contrario, la concentrazione di epcidina risulta diminuita nell'IDA. Le malattie associate all'ACD comprendono infezioni, malattie tumorali, malattie infiammatorie croniche come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico (LES), vasculite, colite ulcerosa, collagenosi, sarcoidosi, altre malattie autoimmuni o l'insufficienza cardiaca.

I quesiti diagnostici differenziali diventano più complessi quando l'ACD persiste negli anni, poiché in tal caso può svilupparsi una sideropenia assoluta IDA a causa del ridotto assorbimento di ferro dall'intestino mediato dall'epcidina. In questa forma mista, nota come ACD/IDA, i livelli di epcidina-25 sono inferiori a quelli dei casi di ACD «pura», ma superiori a quelli dell'IDA «pura». Concentrazioni elevate di epcidina-25 possono indicare un'ACD. Tuttavia, l'epcidina può essere elevata anche in caso di malattia renale cronica (anemia in caso di insufficienza renale ACKD), terapia mar-



ziale, trasfusione di sangue, aumento delle riserve di ferro o per fattori genetici (varianti Tmprss6).

Ridotte concentrazioni di epcidina-25 sono associate all'IDA. Valori bassi si verificano, ad esempio, in caso di aumento del fabbisogno di ferro (es. gravidanza, pubertà), emorragia (es. ipermenorrea, parto, operazioni, donazione di sangue, ulcere intestinali), malassorbimento di ferro (es. gastrite cronica, celiachia, bypass gastrico, malnutrizione), ipossia, stimolazione farmacologica dell'eritropoiesi, malattie epatiche croniche, abuso d'alcol, fattori genetici (varianti nei geni HH) o elevati livelli di testosterone o estrogeni. I valori premenopausali sono corrispondentemente inferiori a quelli postmenopausali.

Parametri di laboratorio	ID senza anemia	IDA	ACD	ACD/IDA
Hb	Normale	Basso	Basso	Basso
MCV/MCH	Basso	Basso	Normale / Basso	Basso
Marker infiammatorio	Basso	Basso	Elevato	Elevato
Ferritina	Basso	Basso	Normale / Elevato	Normale
Saturazione della transferrina	Basso	Basso	Basso	Basso
Epcidina-25	Basso	Basso	Elevato	Normale

ACD, anemia da malattia cronica; ID, sideropenia; IDA, anemia sideropenica

Nota: adattamento da Cullis (2013, p. 195).



Preanalitica

La preanalitica ha un influsso decisivo sull'interpretazione dei referti. A causa della concentrazione circadiana di epcidina (inferiore al mattino rispetto al pomeriggio), si raccomanda un prelievo il mattino a digiuno. Inoltre, è necessario evitare l'esercizio fisico intenso e le diete con digiuno per alcuni giorni prima del prelievo, poiché aumentano il livello di epcidina a breve termine.

Profilo numero	8243
Prezzo	CHF 78.30
	Prestazione obbligatoria
Materiale & quantità	Siero, 1 ml
Durata di esecuzione	1 giorno



labor team w ag

Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch