

**REVIEW:
L'ANEMIA NEL PAZIENTE NEFROPATICO: CHE COS'È, COSA FARE E COSA C'È
DI NUOVO**

Chalhoub S, Langston C and Eatroff A da Journal of Feline Medicine and Surgery (2011) 13,

L'**insufficienza renale cronica** (CKD - Chronic Kidney Disease) è una patologia che colpisce circa il 15-30% dei gatti anziani e, di questi, il 30-65% tende a sviluppare un'anemia mano a mano che la malattia progredisce.

✓ L'anemia secondaria che ne deriva ha una patogenesi multifattoriale, ma la causa più importante è rappresentata dalla ridotta produzione di **eritropoietina**. Sebbene non ci sia un'evidenza scientifica di come questo stato anemico costituisca un fattore prognostico negativo, non c'è dubbio di come determini un forte peggioramento della qualità della vita del paziente. Oltre al rene, anche fegato, cervello, utero, muscoli e pancreas sono in grado di produrre eritropoietina, ma in quantità sensibilmente inferiori.

✓ Con la progressione dell'insufficienza renale, l'eritropoietina prodotta dal rene diminuisce e la conseguente diminuzione di eritrociti circolanti provoca una serie di risposte adattative, molte delle quali possono essere controproducenti nel lungo periodo; tra questi meccanismi ricordiamo il rilascio di norepinefrina, renina, angiotensina II e aldosterone. Inoltre, in caso di grave anemia, molti gatti sviluppano un'ingrandimento ventricolare sinistro che può portare ad insufficienza cardiaca congestizia.

✓ Tra gli altri meccanismi patogenetici ricordiamo l'aumento di citochine infiammatorie, la carenza di ferro, uno stato di iperparatiroidismo nonché l'infiltrazione e la fibrosi del midollo; inoltre, uno stato di tossicosi uremica ed emolisi, riducono la vita media degli eritrociti, mentre trombocitopatie, ulcere gastrointestinali e ripetuti prelievi di sangue portano ad una perdita cronica di globuli rossi.

✓ L'**eritropoietina umana** è una proteina glicosilata del peso di 30.400 Dalton e presenta una vita media di circa 6-10 ore. In commercio esistono molti prodotti a base di eritropoietina ricombinante: **epoetina alfa, beta e darbopoetina alfa**. Questi prodotti variano nel loro grado di **glicosilazione** e non si distinguono per una diversa efficacia clinica, ma per la durata della loro emivita: infatti, il grado di glicosilazione influenza la clearance renale e questo a sua volta influenza la frequenza con la quale dev'essere somministrato il farmaco. L'omologia tra l'eritropoietina umana e quella felina è dell'83,3%.

✓ L'**epoetina** è stata la prima eritropoietina utilizzata nel trattamento dell'anemia in pazienti affetti da CKD; la dose iniziale è di 100UI/Kg per via sottocutanea 3 volte alla settimana fino al raggiungimento dell'ematocrito target (>25%, secondo l'autore). Una risposta nel paziente felino è solitamente raggiunta nell'arco di 3-4 settimane e, una volta ottenuta, la dose di mantenimento è di 50-100UI/Kg 2 volte alla settimana. Nei pazienti in trattamento con eritropoietina è sempre raccomandata un'integrazione di ferro (vedi oltre).

✓ La **darbopoetina** è una molecola **iper-glicosilata** ed è stata creata negli anni 90 con l'intento specifico di aumentarne l'emivita plasmatica e, per questo motivo, viene somministrata con frequenza inferiore (dati non disponibili per il gatto). Per quanto riguarda il dosaggio, l'autore raccomanda di iniziare con 1 µg/Kg per via sottocutanea una volta alla settimana fino al raggiungimento dell'ematocrito desiderato, quindi è sufficiente diminuire la frequenza delle somministrazioni ad una ogni 2-3 settimane.

I dosaggi utilizzati per l'epoetina e la darbopoetina sono riportati nella tabella di seguito:

FARMACO	DOSE DI ATTACCO	DOSE DI MANTENIMENTO
Epoetina	100UI/Kg SC 3vv alla settimana	50-100UI/Kg 2vv alla settimana
Darbopoetina	1 µg/Kg SC una vv alla settimana	1 µg/Kg SC una vv ogni 2-3 settimane

✓ L'integrazione di **ferro** nei pazienti con infiammazione cronica è controversa: spesso si tratta di pazienti che non hanno una carenza assoluta, bensì relativa (il ferro viene "sequestrato" dall'organismo come meccanismo protettivo). L'autore consiglia comunque di integrarlo sempre, ma, poiché per via orale viene scarsamente assorbito (50-100mg/gatto), dev'essere preferita la via parenterale (50mg/gatto di ferro destrano per via intra-muscolare una volta ogni 3-4 settimane).

✓ Come terapie adiuvanti l'autore sconsiglia l'utilizzo di **steroidi anabolizzanti** come il nandrolone o lo stanazololo, in quanto la loro efficacia è dubbia e gli effetti collaterali epatici sono comuni nel gatto.

✓ Anche le **trasfusioni** non sono raccomandate nei pazienti uremici, soprattutto a causa del rapporto costo/beneficio elevato.

✓ Un'integrazione di **vitamine** e di **L-carnitina** non sono quasi mai necessarie in quanto le diete commerciali disponibili e specifiche per l'insufficienza renale contengono un'adeguata supplementazione di questi elementi, tuttavia, nei pazienti affetti da CKD anoressia e disoressia sono comuni, quindi la loro integrazione può rendersi necessaria, ma dev'essere valutata caso per caso. Alcune **vitamine del gruppo B** (cianocobalamina, acido folico, niacina e piridossina) sono necessarie all'eritropoiesi e la loro carenza può effettivamente esacerbare un'anemia e aumentare la resistenza all'eritropoietina: la loro supplementazione non causa alcun effetto collaterale, ma bisogna tenere presente che, da sole, servono a ben poco.

✓ Nell'esperienza dell'autore solo il 60-65% dei gatti trattati con eritropoietina risponde adeguatamente alla terapia, a fronte di una percentuale superiore al 90% riportata in medicina umana. Possono essere coinvolti diversi fattori responsabili di un'inadeguata risposta: ricordiamo ancora la carenza di ferro (assoluta o relativa), uno stato di infezione o infiammazione, la perdita cronica, la carenza di folati e vitamina B12, malnutrizione, emolisi, un dosaggio troppo basso o un'errata somministrazione, nonché fenomeni di resistenza per la comparsa di anticorpi anti eritropoietina, iperparatiroidismo e inibizione dell'eritropoiesi secondaria all'utilizzo di ACE inibitori.

✓ Al momento alcuni nuovi farmaci sono in via di sperimentazione come l'**inibitore della prolil-idrossilasi**: questo farmaco previene la degradazione del fattore HIF-1alfa (Hypoxia-inducibile factor) instabile in presenza di ossigeno e che viene rapidamente degradato dall'enzima prolil-idrossilasi; infatti l'eritropoiesi è controllata da un sistema feedback molto sensibile che si basa sulla presenza di un fattore di trascrizione (HIF-1) che aumenta l'espressione del gene dell'eritropoietina. L'inibizione dell'enzima responsabile della degradazione di questo fattore di trascrizione potrebbe aumentare la produzione endogena di eritropoietina.