

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Cosa collega anemia sideropenica, transferrina, contraccettivi orali e *ictus* ischemico?

#### Premessa

Circa l'87% degli *ictus* sono ischemici, che rappresentano la seconda causa di morte e la più importante causa di invalidità permanente in tutto il mondo. L'anemia sideropenica e l'uso di contraccettivi orali (CO) sono tra i fattori di rischio acquisiti per *ictus* ischemico. Il *deficit* di ferro è il più comune disturbo nutrizionale che colpisce oltre 2 miliardi di persone e rimane la principale causa di anemia in tutto il mondo. Il *deficit* di ferro è associato a *ictus* ischemico e trombosi del seno cerebrale soprattutto nei bambini, mentre l'uso di CO è associato a tromboembolia venosa (TEV) e *ictus* ischemico sia nelle adolescenti che nelle donne adulte.

Già da oltre 3 decenni si è evidenziata la correlazione tra anemia sideropenica e complicanze trombotiche: varie malattie trombotiche, tra cui l'occlusione della vena retinica centrale, la trombosi del seno venoso cerebrale e la trombosi carotidea, sono associate a anemia sideropenica, così come casi di *ictus* embolico. Studi di popolazione hanno anche scoperto che l'anemia sideropenica è più frequente nei pazienti con trombosi venosa cerebrale rispetto ai controlli sani (27 vs 6.5%). Una metanalisi ha evidenziato che i rischi di infarto miocardico e *ictus* ischemico sono significativamente aumentati (1.6 volte) nelle donne che usano CO, e l'uso di CO correla con un aumento del rischio di TEV.

Tuttavia, sebbene gli studi precedenti suggeriscano che *deficit* di ferro e CO si associno a malattie trombotiche e *ictus* ischemico, non ne sono ancora completamente compresi i meccanismi. Sicuramente sono coinvolte le piastrine e molti fattori ad esse collegate, come fibrinogeno, fattore di von Willebrand e fibronectina e fattore VIII. Inoltre *deficit* di ferro e CO possono sovra-regolare il livello di transferrina (TRF) o la sua capacità di legare il ferro. Questa sovra-regolazione può indurre ipercoagulabilità, potenziando il complesso fattore XIIa/trombina e bloccando le interazioni anti-trombina-proteasi della coagulazione.

#### Lo studio

Obiettivo dello studio è stato indagare se la TRF medi l'*ictus* ischemico associato a carenza di ferro o a CO e quali siano i meccanismi sottostanti.

Sono stati dosati i livelli di TRF nel plasma di 453 pazienti con *ictus* ischemico e anemia sideropenica (18-90 anni, 191 F), 454 pazienti con anemia sideropenica (16-87 anni, 226 F) e 341 volontari sani (16-84 anni, 201 F), e nel liquor di 40 pazienti con *ictus* ischemico e 40 controlli (parte dello studio è stata svolta anche in animali da esperimento).

Sono stati studiati in vivo e in *vitro* gli effetti del *deficit* di ferro e della somministrazione di estrogeni sull'espressione e la coagulabilità della TRF e sui meccanismi sottostanti.

Nei pazienti con *deficit* di ferro sono stati trovati livelli elevati di TRF e di complessi TRF-trombina-fattore XIIa. Sia il *deficit* di ferro che gli estrogeni sovra-regolano l'espressione di TRF attraverso l'ipossia e gli *estrogen-responsive elements* situati nel gene promotore della TRF. Inoltre, il *deficit* di ferro, la somministrazione di TRF esogena o di estrogeni e la sovra-espressione di TRF hanno promosso la generazione piastrinica di trombina, l'ipercoagulabilità e quindi l'*ictus* ischemico grave. Al contrario, gli anticorpi anti-TRF, il *knockdown* della TRF e gli inibitori peptidici dell'interazione TRF-trombina-fattore XIIa hanno esercitato effetti anti-*ictus* ischemico in vivo.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Questi risultati hanno dimostrato che deficit di ferro e CO, che sovra-regolano l'espressione di TRF, sono fattori di rischio trombo-embolico e fanno ipotizzare nuove strade per lo sviluppo di farmaci anti-ictus che interferiscano con il complesso TRF-trombina-fattore XIIa.

### Bibliografia

1. Tang X, et al. Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circulation Res* [2020, 127: 651–63](#).