

Titolo: Scorbuto: una diagnosi differenziale trattabile, dimenticata e fatale, e una potenziale eziologia della leucemia e dell'anemia aplastica nella popolazione pediatrica - Scurvy: A treatable forgotten fatal differential diagnosis and potential etiology of leukemia and aplastic anemia in pediatric population

Codice: ASC006

Autore: Mashauri H.L.

Data: 2023

Rivista: *Health Science Reports* 6(10): e1611

Argomento: acido ascorbico

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.1611>

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.1611>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/06/24/asc006-mashauri-2023/>

Parole chiave: vitamina c, scorbuto, leucemia, anemia aplastica, ematopoiesi, stabilità genomica, metilazione, mutazione

Tumore: leucemia, anemia aplastica

Traduzione: totale&fedele

Punti di interesse: Lo scorbuto è una malattia da carenza nutrizionale, poco probabile che venga individuata perché considerata una malattia del passato ormai sconfitta. Per questo nella maggior parte dei casi si verificano diagnosi ritardate. In realtà ai nostri giorni la carenza di vitamina C è ancora prevalente, anche tra la popolazione pediatrica e non dovrebbe più essere considerata una condizione storica. Diversi studi dimostrano carenze di vitamina C anche in bambini sani, senza evidenti fattori di rischio, anche in famiglie benestanti. Le manifestazioni tipiche della carenza di vitamina C sono un problema clinico in crescita silenziosa che richiede un alto indice di sospetto affinché un medico possa individuarlo. Quando la carenza è grave può presentarsi con manifestazioni cliniche che possono indurre i medici a diagnosticare erroneamente condizioni come leucemia, anemia aplastica, coagulopatie, artrite, malattie reumatoidi, osteomielite o altri casi di tumore maligno, sottoponendo i pazienti a una gestione errata con risultati inadeguati e un aumento della morbilità e mortalità prevenibili.

Vitamina C ed emopoiesi

La vitamina C svolge un ruolo fondamentale nell'ematopoiesi, ovvero la differenziazione delle cellule progenitrici delle cellule del sangue, cioè eritrociti, piastrine, neutrofili, eosinofili, basofili, monociti, linfociti T e B, cellule natural killer e cellule dendritiche, fin dallo sviluppo embrionale ed è necessaria per sostenere il processo soprattutto durante le condizioni di stress cellulare. La carenza di vitamina C compromette significativamente l'ematopoiesi.

Mimetismo clinico-patologico della carenza di vitamina C e leucemia e anemia aplastica

Lo scorbuto può presentarsi con manifestazioni simili a quelle delle condizioni autoimmuni, delle infezioni, di diverse condizioni anaplastiche, e di leucemie in termini di risultati clinici, istopatologici, ematologici e di imaging. In un articolo di revisione di casi di scorbuto pediatrico, è stato riportato esami diagnostici (ago aspirato, biopsia del midollo osseo, biopsia ossea e muscolare e la puntura lombare) non idonei, a terapie invasive non idonee; il 52% dei casi erano stati diagnosticati erroneamente come condizioni oncologiche di leucemia e il 10% come condizioni oncologiche di neoplasia ossea.

Influenza genomica della vitamina C sulla sviluppo di leucemia e anemia aplastica

L'instabilità genetica è responsabile nello sviluppo della leucemia e dell'anemia aplastica secondaria a vari fattori scatenanti, come l'esposizione a radiazioni ionizzate, infezioni, chemioterapia, esposizione al benzene e difetti genetici congeniti che possono innescare e indurre cambiamenti mutageni nelle cellule del midollo osseo. È stato documentato il ruolo della vitamina C nella stabilità del DNA, nella prevenzione e il controllo delle mutazioni. La vitamina C controlla la regolazione epigenetica della stabilità genomica attraverso la modulazione della metilazione del DNA essendo un cofattore degli enzimi responsabili di questa reazione. La metilazione svolge un ruolo cruciale per l'ematopoiesi, nel controllo della corretta rigenerazione e differenziazione delle cellule staminali ematopoietiche, progenitrici delle cellule del sangue. Studi hanno riscontrato il ripristino del funzionamento di questi enzimi mediante il trattamento con vitamina C, bloccando la progressione della leucemia; l'integrazione di vitamina C ha ridotto significativamente il danno cromosomico indotto dalla bleomicina nei linfociti; la vitamina C previene la mutazione del DNA secondaria all'esposizione allo stress ossidativo. La vitamina C è uno dei potenziali agenti terapeutici farmacologici per la lotta contro la leucemia e altri disturbi ematologici come l'anemia aplastica e vari tumori che comportano disregolazione della metilazione del DNA.

Conclusioni e raccomandazioni

Lo scorbuto o la carenza di vitamina C è un problema clinico in crescita silenziosa che richiede un alto indice di sospetto affinché un medico possa rilevarlo, non è una malattia del passato e manifestazioni cliniche dello scorbuto possono essere confuse con quelle di altre patologie. Lo scorbuto o la carenza di vitamina C dovrebbe essere considerata come una delle potenziali diagnosi differenziali di leucemia e di anemia aplastica sia ereditaria che acquisita, soprattutto nella popolazione pediatrica. La vitamina C sierica dovrebbe essere inclusa tra le indagini di laboratorio per la leucemia e l'anemia aplastica indipendentemente dai risultati positivi dei test di conferma di leucemia o anemia aplastica poiché la probabilità di co-occorrenza è alta anche data l'influenza genetica della vitamina C a livello del DNA. Dovrebbero essere condotti studi sulla prevalenza della carenza di vitamina C tra i pazienti con diagnosi di leucemia e anemia aplastica e per esplorare il legame clinico tra carenza o insufficienza di vitamina C e sviluppo di leucemia e anemia aplastica nella popolazione pediatrica dato il suo ruolo fisiologico nell'emopoiesi, nel miglioramento della stabilità del DNA, prevenzione e controllo delle mutazioni. Dovrebbe essere studiato il potenziale uso clinico farmacologico della vitamina C nel trattamento della leucemia e dell'anemia aplastica.

Traduzione articolo

Riassunto

Lo scorbuto è una malattia rara da carenza nutrizionale che ha poche probabilità di essere individuata e che nella maggior parte dei casi comporta una diagnosi tardiva. Può presentarsi con caratteristiche che possono indurre in errore i medici a diagnosticare erroneamente condizioni come la leucemia o anemia aplastica. Ciò può sottoporre i pazienti a una gestione sbagliata che porta a scarsi risultati e ad un aumento della morbilità e della mortalità prevenibili. La carenza di vitamina C è ancora prevalente tra la popolazione pediatrica anche nei giorni moderni e non dovrebbe più essere considerata una condizione storica. La fragilità cromosomica è stata ampiamente ritenuta responsabile per lo sviluppo della leucemia e dell'anemia aplastica secondariamente ad altri vari fattori scatenanti. È stato documentato il ruolo della vitamina C nel determinare la stabilità del DNA, la prevenzione e il controllo delle mutazioni. La vitamina C svolge un ruolo vitale nell'ematopoiesi controllando la regolazione e prevenendo la disfunzione delle cellule staminali ematopoietiche. La carenza tipica dello scorbuto è un problema clinico in crescita silenziosa che

richiede un alto indice di sospetto affinché un medico possa individuarlo. Dovrebbe essere considerato come una delle possibili diagnosi differenziali di leucemia e anemia aplastica, soprattutto nella popolazione pediatrica. L'anamnesi di qualsiasi carenza nutrizionale deve essere ottenuta e affrontata adeguatamente. La vitamina C sierica dovrebbe essere uno degli strumenti di laboratorio essenziali nella diagnosi sia della leucemia che dell'anemia aplastica. Tutti i pazienti sospettati di avere tali condizioni dovrebbero essere sottoposti a screening e integrazione per carenza di vitamina C indipendentemente dai risultati positivi dei test di conferma per leucemia o anemia aplastica poiché è probabile anche una co-occorrenza. Inoltre, dovrebbero essere condotti studi per esplorare l'eventuale legame clinico tra carenza o insufficienza di vitamina C e sviluppo di leucemia e anemia aplastica nella popolazione pediatrica, dato il suo ruolo fisiologico e genomico nell'ematopoiesi. Inoltre, il potenziale uso terapeutico farmacologico della vitamina C nel trattamento della leucemia e dell'anemia aplastica dovrebbe essere determinato clinicamente.

1. INTRODUZIONE

A livello globale, è stato segnalato recentemente un brusco aumento dei casi di leucemia e anemia aplastica tra la popolazione pediatrica in diverse regioni, soprattutto nei paesi sub-sahariani, inclusa la Tanzania (1, 2). Questo aumento pone implicazioni epidemiologiche sia per il fatto che si è verificato un aumento dei fattori di esposizione, dei fattori di predisposizione a sviluppare tali condizioni o un aumento di entrambi. D'altra parte, una migliore fornitura di assistenza sanitaria e la consapevolezza di tali condizioni hanno consentito a più pazienti i servizi sanitari, e questo potrebbe aver determinato un aumento delle statistiche di leucemia e anemia aplastica.

Inoltre, la somiglianza delle manifestazioni clinico-patologiche di altre condizioni come lo scorbuto che può imitare tali condizioni o la co-comparsa della carenza di vitamina C come fattore eziologico potrebbe aver confuso un aumento così improvviso di casi. Lo scorbuto è una rara malattia da carenza nutrizionale che è meno probabile che venga sospettata e individuata e che nella maggior parte dei casi porta a diagnosi ritardate (3). In alcune circostanze, quando è grave, può presentarsi con caratteristiche che possono indurre in errore i medici a diagnosticare condizioni come leucemia, anemia aplastica, coagulopatie, artrite, malattie reumatoidi, osteomielite o altri casi di tumore maligno (4-6). Queste diagnosi errate sottopongono i pazienti a una gestione errata che porta a risultati inadeguati e ad un aumento della morbilità e mortalità prevenibili.

La carenza di vitamina C è ancora prevalente tra la popolazione pediatrica anche ai giorni nostri e non dovrebbe più essere considerata una condizione storica (3, 7-9). Uno studio condotto in Messico nel 2014 tra i bambini in età scolare, ha rivelato che il 38% e il 23% avevano ipovitaminosi C e carenza di vitamina C rispettivamente (10). Restrizioni dietetiche in situazioni particolari come il disturbo restrittivo dell'assunzione di cibo (ARFID) è uno dei fattori che predispongono i bambini a sviluppare lo scorbuto (6, 7, 11). È stato riscontrato che lo scorbuto esiste anche in bambini sani senza evidenti fattori di rischio anche vivendo in famiglie benestanti (3, 12). Mentre il trattamento dello scorbuto è semplice con una buona prognosi in pochi giorni, il trattamento della leucemia e dell'anemia aplastica è molto costoso, con più complicazioni terapeutiche, molto impegnativo sia per il medico che per il paziente e la maggior parte delle volte con prognosi sfavorevole, soprattutto in contesti con risorse limitate (3, 13, 14). Fortunatamente, nella popolazione pediatrica, l'integrazione di vitamina C anche a dosi più elevate ha mostrato da pochi a pochissimi effetti avversi tollerabili (15).

Questo articolo evidenzia il motivo per cui vi è la necessità di screening e integrazione di vitamina C tra i casi sospetti di leucemia e anemia aplastica in una popolazione pediatrica in modo da migliorare i risultati nella gestione di tali pazienti in caso di insorgenza indipendente o

concomitante con carenza di vitamina C.

1.1 Vitamina C ed emopoiesi

L'emopoiesi si riferisce al processo fisiologico che porta alla formazione di componenti cellulari del sangue dalle cellule staminali emopoietiche (HSC) nel midollo osseo, dallo sviluppo embrionale e per tutta la vita (16). Questi componenti cellulari sono rappresentati da 10 linee cellulari del sangue che sono eritrociti, piastrine, neutrofili, eosinofili, basofili, monociti, linfociti T e B, cellule natural killer e cellule dendritiche.

Vitamine come la vitamina C sono essenziali per l'ematopoiesi (17). La vitamina C svolge un ruolo fondamentale nella differenziazione delle cellule progenitrici dell'ematopoiesi fin dallo sviluppo embrionale ed è necessaria per sostenere il processo soprattutto durante le condizioni di stress cellulare (18). La carenza di vitamina C compromette significativamente l'ematopoiesi e causa midollo osseo ipocellulare che è associato a disfunzione e riduzione delle cellule staminali emopoietiche (HSC), progenitori ematopoietici multipotenti (18, 19). È stato scoperto che l'integrazione di vitamina C sopprime e inverte questo effetto (18, 19).

2. MIMETISMO CLINICO-PATOLOGICO DELLA CARENZA DI VITAMINA C DI LEUCEMIA E ANEMIA APLASTICA

Lo scorbuto può presentarsi con manifestazioni simili a quelle delle condizioni autoimmuni, delle infezioni e di diverse condizioni anaplastiche in termini di risultati clinici, istopatologici, ematologici e di imaging (20). In pediatria, lo scorbuto può presentarsi con diversi sintomi come febbre, malessere corporeo generalizzato, mancanza di appetito, dolore addominale, vomito, irritabilità, disturbi muscolo-scheletrici (come mialgia e artralgia generalizzata o localizzata soprattutto agli arti inferiori, zoppia, rifiuto di camminare), coinvolgimento della mucosa che si manifesta con sanguinamento gengivale e iperplasia, epistassi, sintomi polmonari, lesioni cutanee come ecchimosi, petecchie, emorragia perifollicolare, ipercheratosi, pelle secca, alterazioni psicologiche (inclusa ipocondria), capelli a cavatappi, patologie ungueali come la coilonichia ed emorragie da scheggia, scarsa guarigione di ferite o ulcere (3, 8, 21). Sono stati riscontrati casi di sanguinamento gastrointestinale secondari allo scorbuto riportati di più nella popolazione adulta rispetto a quella pediatrica (21). Mentre la tendenza al sanguinamento nello scorbuto è secondaria alla trombocitopenia e alla ridotta produzione di collagene che porta alla disfunzionalità dei vasi sanguigni (3, 20) nella leucemia e nell'anemia aplastica è principalmente secondaria alla trombocitopenia (13, 14).

Oltre ad alcune delle manifestazioni cliniche sopra menzionate, caratteristiche ematologiche come pancitopenia, imaging e risultati istologici come osteopenia e ipocellularità o ipercellularità del midollo osseo sono per lo più tra le caratteristiche diagnostiche chiave della leucemia e dell'anemia aplastica (13, 14). Sorprendentemente, le stesse caratteristiche di pancitopenia, osteopenia, ipocellularità o ipercellularità del midollo osseo sono state riportate nei pazienti affetti da scorbuto. Un caso clinico ha documentato un caso di scorbuto che imitava la leucemia acuta con pancitopenia in un ragazzo di 14 anni (6). Un altro ha riportato un caso di scorbuto con manifestazioni del midollo osseo simili alla sindrome mielodisplastica (MDS) con pancitopenia e ipocellularità del midollo osseo (22). Un altro caso di scorbuto di un bambino di 17 anni presentato con pancitopenia e ipercellularità del midollo osseo (23). Un caso clinico di una bambina di 15 anni affetta da scorbuto ha riportato una trasformazione gelatinosa del midollo osseo con risultati MRI di segnali T1 scuri e T2 luminosi che erano compatibile con la diagnosi di leucemia o linfoma (24).

In un articolo di revisione di 15 articoli che includevano 166 casi di scorbuto pediatrico pubblicati tra il 2000 e il 2015 (3), è stato riportato che: 11 articoli riportavano un ritardo della diagnosi dalla

manifestazione clinica compreso tra 2 settimane e 2 anni, il 18% dei pazienti è stato sottoposto a terapia invasiva gli esami diagnostici comprendono ago aspirato, biopsia del midollo osseo, biopsia ossea e muscolare e la puntura lombare. È stata fatta una o più diagnosi errate provvisorie prima di arrivare alla diagnosi di scorbuto. Inizialmente, tra le altre diagnosi errate, il 52% e il 10% sono stati diagnosticati erroneamente come condizioni oncologiche di leucemia e neoplasia ossea rispettivamente sulla base di manifestazioni cliniche, indagini ematologiche, istopatologiche, di laboratorio e di imaging.

3. INFLUENZA GENOMICA DELLA VITAMINA C SULLO SVILUPPO DELLA LEUCEMIA E DELL'ANEMIA APLASTICA

La fragilità cromosomica è responsabile nello sviluppo della leucemia e dell'anemia aplastica secondaria a vari fattori scatenanti (13, 14). Questa instabilità genetica delle cellule rende suscettibili a sviluppare leucemia e anemia aplastica in diverse condizioni ambientali. Sono stati documentati casi di leucemia che si presentavano inizialmente come anemia aplastica in pazienti pediatrici e adulti (25-29). Diverse cause come l'esposizione a radiazioni ionizzanti, infezioni, chemioterapia, esposizione al benzene e difetti genetici congeniti possono innescare e indurre cambiamenti mutageni nei geni sensibili nelle cellule del midollo osseo.

Uno studio sulle caratteristiche genetiche della sindrome mielodisplastica e dell'anemia aplastica in pazienti pediatrici e giovani adulti ha rivelato che sono state riscontrate mutazioni patologiche nei geni *DKC1*, *MPL* e *TP53* nella coorte dell'anemia aplastica (AA) e in *FANCA*, *GATA2*, *MPL*, *RTEL1*, *RUNX1*, *SBDS*, *TERT*, *TINF2* e *TP53* nella coorte della sindrome mielodisplastica (MDS), mentre solo il 5,1% dei pazienti con AA e il 13,6% dei pazienti con MDS presentavano mutazioni in geni ereditari noti (30). Le mutazioni acquisite svolgono un ruolo importante. Lo studio ha identificato l'incapacità di determinare l'accertamento della patogenicità per una determinata variante come una delle sfide negli studi genetici.

Nonostante le prove si stiano ancora accumulando, la possibilità che una carenza di vitamina C a lungo termine induca cambiamenti genetici e scateni presentazioni fenotipiche per coloro che già presentano una predisposizione congenita alle mutazioni genetiche non dovrebbe essere sottovalutata quando si affrontano malattie correlate ai cambiamenti genetici come la leucemia e l'anemia aplastica. È stato documentato il ruolo della vitamina C nella stabilità del DNA, la prevenzione e il controllo delle mutazioni. È stato segnalato che la vitamina C migliora la regolazione epigenetica della stabilità genomica attraverso la promozione della metilazione del DNA regolando l'attività degli enzimi di traslocazione dieci-undici (TETs) essendo un loro cofattore (31, 32).

La disregolazione della metilazione del DNA causa una funzione aberrante delle cellule staminali e una trasformazione cellulare. La metilazione infatti svolge un ruolo cruciale per l'ematopoiesi, nel controllo della corretta rigenerazione delle cellule staminali ematopoietiche (HSC) e della loro differenziazione nelle varie linee cellulari (33). Gli studi hanno dimostrato che la vitamina C regola l'attività delle cellule staminali ematopoietiche e sopprime la leucomogenesi modulando il funzionamento degli enzimi di traslocazione dieci-undici (TETs) (18, 34). È stato inoltre riscontrato che il ripristino del funzionamento dei TETs mediante il trattamento con vitamina C blocca l'auto-rinnovamento aberrante e la progressione della leucemia (35). Ciò rende la vitamina C uno dei potenziali agenti terapeutici farmacologici nella lotta contro la leucemia, altri disturbi ematologici come l'anemia aplastica e vari tumori che comportano disregolazione della metilazione del DNA (34, 36-39).

Inoltre, uno studio ha dimostrato che l'integrazione di vitamina C di 1 g al giorno ha ridotto significativamente il danno cromosomico indotto dalla bleomicina nei linfociti (40). Inoltre, è stato scoperto che la vitamina C previene la mutazione del DNA secondaria all'esposizione allo stress ossidativo (41, 42).

3.1 Potenziali benefici dell'integrazione di vitamina C nella leucemia e nell'anemia aplastica

È stato scoperto che l'integrazione di vitamina C allevia i sintomi correlati al cancro e alla chemioterapia come affaticamento, insonnia, perdita di appetito, nausea, dolore e migliora la salute generale, compreso il funzionamento cognitivo, fisico, emotivo e sociale (43). Questi sintomi sono prevalenti anche nella leucemia e nell'anemia aplastica in pazienti in trattamento o meno. Tuttavia, in caso di diagnosi errata o di concomitanza di scorbuto e leucemia o anemia aplastica, l'integrazione di vitamina C potrebbe ridurre sia la morbilità che la mortalità e migliorare le manifestazioni cliniche dell'anemia in questi pazienti.

Inoltre, la vitamina C svolge un ruolo vitale nella modulazione del sistema immunitario e ha dimostrato di possedere la capacità di agire come agente antimicrobico ad ampio spettro contro le infezioni batteriche, virali, parassitarie e fungine, anche con ceppi resistenti (44). Poiché esiste un aspetto di soppressione immunitaria sia nella leucemia che nell'anemia aplastica come conseguenze sia della malattia che del trattamento con agenti immunosoppressori, l'integrazione di vitamina C migliora l'immunità e la protezione contro le infezioni. Ciò potrebbe ridurre l'uso profilattico estensivo di antimicrobici in tali pazienti.

4. CONCLUSIONE E RACCOMANDAZIONE

Lo scorbuto o la carenza di vitamina C è stata un problema clinico in crescita silenziosa che richiede un alto indice di sospetto affinché un medico possa rilevarlo, specialmente in condizioni con manifestazioni cliniche simili. Lo scorbuto o la carenza di vitamina C dovrebbe essere considerata come una delle potenziali diagnosi differenziali di leucemia e di anemia aplastica sia ereditaria che acquisita, soprattutto nella popolazione pediatrica. L'anamnesi di qualsiasi restrizione dietetica deve essere ottenuta e affrontata adeguatamente. Tutti i pazienti sospettati di avere tali condizioni dovrebbero essere sottoposti a screening per carenza di vitamina C indipendentemente dai risultati positivi dei test di conferma di leucemia o anemia aplastica poiché la probabilità di co-occorrenza è alta anche data l'influenza genetica della vitamina C a livello del DNA. Pertanto, la vitamina C sierica dovrebbe essere inclusa tra le indagini di laboratorio per la leucemia e l'anemia aplastica.

Escludere la carenza di vitamina C testando o integrando empiricamente tutti i pazienti sospetti o confermati con diverse condizioni ematologiche non solo ridurrà il trattamento eccessivo e gli effetti collaterali non necessari dei farmaci, ma impedirà anche ai pazienti di sviluppare condizioni critiche e morte in caso di scorbuto o co-occorrenza.

In contesti clinici in cui i livelli sierici di vitamina C non possono essere controllati, il trattamento empirico con una dose di ascorbato (100 mg tre volte al giorno) può essere iniziato per un mese mentre il paziente è sotto la gestione standard di una leucemia confermata o sospetta, o diagnosi di anemia aplastica o di fanconi. Nonostante il fatto che la vitamina C abbia dimostrato di possedere una tossicità da nulla a lieve anche a dosi elevate nella popolazione pediatrica, anche supponendo che i pazienti trattati con l'integrazione non abbiano carenze, gli integratori di vitamina C saranno comunque utili nel migliorare i pazienti immunocompromessi e la sintomatologia nella leucemia e nell'anemia aplastica.

Inoltre, dovrebbero essere condotti studi sulla prevalenza della carenza di vitamina C tra i pazienti con diagnosi di leucemia e anemia aplastica e per esplorare il legame clinico tra carenza o insufficienza di vitamina C e sviluppo di leucemia e anemia aplastica nella popolazione pediatrica

dato il suo ruolo fisiologico nell'emopoiesi, nel miglioramento della stabilità del DNA, prevenzione e controllo delle mutazioni. L'influenza genetica e istopatologica della vitamina C sulle cellule del midollo osseo suggeriscono la possibilità fisiopatologica di un legame eziologico tra carenza di vitamina C e lo sviluppo di diverse condizioni ematologiche. Inoltre, dovrebbe essere studiato il potenziale uso clinico farmacologico della vitamina C nel trattamento della leucemia e dell'anemia aplastica.