

Si fa presto a dire anemia...

A qualcuno sarà capitato, incontrando un vecchio amico e vedendolo molto pallido in volto, di pensare che non stia bene. Un'osservazione spontanea, ma non banale perché il pallore potrebbe essere il primo indizio di anemia e l'anemia da carenza di ferro è una condizione diffusa, la più frequente causa di anemia nei paesi occidentali¹. In Italia, nella popolazione femminile di età compresa tra i 35 e i 54 anni, interessa una donna su dieci, mentre negli uomini, la prevalenza massima (5% circa) si registra dopo i 75 anni².

Ferro. Il ferro è un elemento essenziale. Associato alla porfirina (un pigmento biologico) forma l'eme, un componente di numerose proteine, dall'emoglobina ai citocromi. Ciascuno dei 4 gruppi eme presenti nell'emoglobina contiene un atomo di ferro che lega una molecola di ossigeno, perciò una molecola di emoglobina può trasportare 4 molecole di ossigeno. I citocromi risultano invece fondamentali per le reazioni di ossido-riduzione del metabolismo energetico.

La quantità totale di ferro nell'organismo è circa 3,5g nell'uomo e 2,5g nella donna, una parte circolante legata ad una proteina (*transferrina*) disponibile per le necessità fisiologiche, il resto stoccato nelle riserve sotto forma di *ferritina*. Il ferro si distribuisce tra globuli rossi (eritrociti), macrofagi, fegato, midollo osseo, muscoli e milza. Le tre diverse frazioni (ferro funzionale, di riserva e di trasporto) si mantengono in equilibrio dinamico tra loro. Il ferro viene comunemente assunto con la dieta. Il miglior assorbimento si ha con alimenti contenenti ferro emico bivalente come carne, pollame, pesce. Nella verdura, nei legumi e nella frutta il ferro è presente in forma trivalente (ferrico) e viene assimilato in misura inferiore. Una dieta equilibrata assicura circa 6mg di ferro ogni 1.000 calorie ed è in grado di sopperire al fabbisogno marziale. Diete ipocaloriche o vegetariane sono povere di ferro e possono risultare insufficienti nei momenti di maggiore richiesta. L'assorbimento del ferro dipende dall'acidità gastrica (che riduce il ferro non emico a sale ferroso aumentandone la biodisponibilità) e dall'integrità del duodeno, sede di massimo assorbimento del minerale. L'assorbimento del ferro è regolato principalmente dal livello dei depositi di ferritina e dal livello di produzione dei globuli rossi (eritropoiesi). Se i depositi calano, l'assorbimento sale e viceversa. L'assorbimento aumenta anche quando si intensifica l'attività eritropoietica, sia in condizioni fisiologiche (es. gravidanza) che patologiche, caratterizzate da eritropoiesi inefficace. In queste condizioni, l'accresciuto assorbimento intestinale deve essere sostenuto da un apporto supplementare di ferro. In caso contrario, il bilancio marziale diventa negativo, passando da una iniziale riduzione del ferro di deposito senza un abbassamento dei livelli di emoglobina (deplezione di ferro), fino all'esaurimento delle scorte marziali e alla minore produzione di emoglobina (anemia sideropenica). Poiché l'assorbimento di ferro è limitato, l'organismo possiede un efficiente sistema di conservazione del metallo. I globuli rossi hanno una vita media di 120 giorni e ogni giorno ne vengono prodotti circa 200 miliardi per rimpiazzare quelli eliminati. Il ferro presente nei globuli rossi fagocitati dai macrofagi viene captato dalla transferrina e trasportato nel midollo osseo per essere riutilizzato nella formazione di nuovi globuli rossi. Questo sistema di recupero garantisce il 97% del fabbisogno quotidiano di ferro (25mg); solo il 3% proviene dall'assorbimento intestinale.

Le cause. La carenza di ferro può essere determinata da *aumentato fabbisogno* (accrescimento corporeo nei giovani, gravidanza), *diminuita assunzione* (diete squilibrate o carenti, vegetariane/vegane, alcolismo, età avanzata), *ridotto assorbimento* (celiachia, malattie intestinali come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, gastroresezione, insufficienza renale) o *perdite croniche di sangue* (la causa primaria negli adulti). Più del 20% delle donne in età fertile presenta una riduzione delle riserve di ferro a causa di mestruazioni molto abbondanti. Le perdite marziali tendono a diminuire con i contraccettivi orali, ma possono aumentare con l'uso della spirale. Negli uomini e nelle donne in menopausa, una carenza di ferro è quasi sempre dovuta ad un sanguinamento gastrointestinale occulto, legato all'utilizzo cronico di ASA come antiaggregante piastrinico o di altri FANS, da un'ulcera peptica, da un tumore del colon o dello stomaco.

Come si manifesta? La carenza di ferro in assenza di anemia si può presentare con sintomi e segni sfumati e trascurabili come affaticamento, debolezza muscolare, scarsa capacità di concentrazione, irritabilità, perdita di capelli, fragilità delle unghie e arrossamento della lingua³. Con l'instaurarsi dell'anemia, i sintomi dell'insufficiente ossigenazione dei tessuti diventano evidenti: debolezza e stanchezza estreme, tachicardia e affanno respiratorio per sforzi minimi, pallore cutaneo. Se la carenza di ferro dura da tempo, si evidenziano anche i segni caratteristici del deficit marziale come ulcere agli angoli della bocca (cheilite), unghie appiattite o concave (coilonichia), infiammazione atrofica della lingua (glossite).

Diagnosi^{4,5}. I parametri ematochimici che hanno il peso diagnostico più importante sono i livelli di emoglobina (Hb), la concentrazione del ferro circolante legato alla transferrina (*sideremia*) e la concentrazione della *ferritina* plasmatica, che, pur se minoritaria, si correla bene a quella di deposito e rappresenta l'indice più accurato per la valutazione delle riserve corporee di ferro. In presenza di anemia sideropenica, si ha una diminuzione dell'emoglobina (<12g/dl nella donna e <13g/dl nell'uomo), della *sideremia* (<60mcg/dl nella donna e <80mcg/dl nell'uomo) e della *ferritina* (<10mcg/dl nella donna e <15mcg/dl nell'uomo). Contemporaneamente si riducono il volume (MCV) dei globuli rossi, che risultano di dimensioni più piccole rispetto alla norma (microciti, da cui la definizione di anemia microcitica) e il contenuto di emoglobina al loro interno (MCH, da cui il termine di anemia ipocromica). I livelli di transferrina sono invece elevati. Quando si sospetta che la carenza di ferro derivi da un sanguinamento gastrointestinale, si effettua la ricerca del sangue occulto nelle feci e, se positivo, il test per *Helicobacter pylori*, agente eziologico delle ulcere gastrointestinali. La causa e la sede del sanguinamento possono essere ricercate anche con indagini endoscopiche (gastroscopia e colonscopia). Il test per la celiachia dovrebbe essere eseguito di routine: le probabilità di un risultato positivo sono intorno al 5%².

Trattamento. Nei pazienti con anemia sideropenica, il ferro per via orale è il trattamento elettivo per efficacia e sicurezza⁶. La preferenza va data ai sali bivalenti (solfato o gluconato), meglio assorbiti di quelli trivalenti (ferromaltoso, ferrigluconato). Alcune preparazioni contengono vitamina C per favorire l'assorbimento del ferro, ma il vantaggio terapeutico è minimo⁷. L'inclusione di vitamine del gruppo B e di acido folico non è giustificata⁷. L'assunzione va fatta a stomaco vuoto e lontano da antiacidi, in 2 o 3 dosi frazionate, per un totale giornaliero di 100-200mg di ferro elementare (corrispondenti a 1-2 compresse di *Ferrograd*). Se compaiono disturbi gastrointestinali correlati alla concentrazione del ferro nello stomaco, in particolare nausea, vomito e dolore epigastrico, è consigliabile dimezzare le dosi e assumere il ferro dopo i pasti; dopo un periodo a dosi ridotte, spesso i pazienti sono in grado di riprendere la terapia a dosaggio pieno. In caso di uso concomitante di inibitori di pompa protonica (PPI), è necessario aumentare il dosaggio del ferro perché i PPI determinano una soppressione dell'acidità gastrica protratta per 24 ore e riducono significativamente l'assorbimento del ferro⁸: l'impiego prolungato di PPI può portare a carenza di ferro e anemia sideropenica⁹. Dopo la normalizzazione dei livelli di emoglobina, la terapia marziale deve continuare per altri 3 mesi sino a ricostituire i depositi di ferro (concentrazione di *ferritina* >50mcg/dl)⁷. In caso di fallimento della terapia orale per mancata collaborazione del paziente, gravi effetti indesiderati gastrointestinali, continue perdite di sangue o malassorbimento, il ferro può essere somministrato per via endovenosa. Il ferro per via endovenosa può causare reazioni anafilattiche, un evento raro (1 caso ogni 1.000-10.000 soggetti)¹⁰, ma grave e potenzialmente letale. L'infusione va perciò effettuata in una struttura dove siano disponibili apparecchiature e farmaci (compresa l'adrenalina) per la rianimazione cardiopolmonare. Anche i pazienti con insufficienza renale sottoposti a emodialisi richiedono un trattamento regolare con ferro per via endovenosa.

Una precisazione finale importante. Se si presentano sintomi soggettivamente attribuibili all'anemia, l'ultima cosa da fare è decidere da soli di assumere un integratore di ferro. La diagnosi spetta al medico che sulla base degli esami ematochimici, in caso di reale carenza e di anemia conclamata prescriverà un farmaco a base di ferro; gli integratori hanno un contenuto marziale troppo basso, del tutto inadeguato rispetto alle specifiche necessità. Gli integratori non sono consigliabili anche in chi non ha problemi di salute particolari perché una dieta varia ed equilibrata è sufficiente a garantire il giusto introito di ferro.

A cura del dott. Mauro Miselli

Bibliografia

1. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Kassebaum NJ et al. *Blood* 2014; 123: 615–24. 2. Brignoli O. Anemia e terapia marziale. I dati di Health Search. *Rivista SIMG* 2013 n. 4. 3. Zimmermann MB. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007; 370:511-20. 4. Lopez A et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387:907-16. 5. Auerbach M et al. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016; 91:31-8. 6. Low MS et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Apr 18;4:CD009747. 7. Guida all'uso dei farmaci. AIFA 2008; pag.16. 8. Ajmera AV et al. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. *Am J Ther* 2012; 19:185-9. 9. Lam JR et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology* 2017; 152:821-9. 10. *Ferinject*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.