

ANEMIA SIDEROPENICA: UN PROBLEMA NASCOSTO

Laura Forte



Quante volte ci sarà capitato di incontrare qualche vecchio amico e vedendolo dopo un po' di tempo pensare "quanto è pallido, chissà perché, starà poco bene?". Se si riflette un po' su questa osservazione così banale, in realtà si scopre che essa può essere un primo indizio di malattia. Per il medico il pallore può essere il primo indizio di anemia.

Cos'è l'anemia

Il colorito pallido è più evidente nei soggetti caucasici e riflette una carenza di emoglobina o di globuli rossi. L'anemia è una carenza di emoglobina, accompagnata o meno da un ridotto numero di globuli rossi. I suoi sintomi sono costituiti da debolezza, difficoltà a deglutire, perdita di capelli, stanchezza, intolleranza al freddo, irritabilità, suscettibilità alle infezioni. La diagnosi avviene mediante l'esame emocromocitometrico, il dosaggio di transferrina, della sideremia e un test sul siero indispensabile, il dosaggio della ferritina sierica, che rappresenta un ottimo indice delle riserve di ferro (1). La storia clinica e la valutazione dei sintomi guidano il successivo percorso

clinico diagnostico per l'accertamento delle cause e il relativo trattamento. Le principali cause di carenza di ferro e di anemia sideropenica sono costituite da accrescimento corporeo nei giovani, nelle donne da mestruazioni abbondanti, gravidanza e parto, allattamento, fibromi, in uomini e donne da emorragie gastrointestinali, interventi chirurgici, diete squilibrate o carenti, vegetariane, alcolismo, da età avanzata o da patologie quali celiachia, patologie gastroduodenali, gastresezione o bypass intestinale, insufficienza renale. La carenza di ferro lieve o moderata in assenza di anemia è caratterizzata dalla sola ipoferritinemia, e ha una frequenza circa tre volte maggiore dell'anemia sideropenica (1,2).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sancisce che l'anemia è una riduzione del livello di emoglobina sotto a 12 gr/dl. Una successiva classificazione ne definisce la gravità e la suddivide in grado lieve (Hb tra 12 gr/dl e 10 gr/dl), moderato (Hb tra 10 e 8 gr/dl) e severo (< 8 gr/dl) (2,3). L'anemia interessa uomini e donne in tutte le fasce di età. Essa si può presentare

improvvisamente o svilupparsi in modo cronico, lentamente nel tempo. Le cause possono essere congenite o acquisite, primitive o secondarie. Tra le anemie, una forma di tipo secondario acquisito è l'anemia sideropenica o da carenza di ferro (3,4).

Metabolismo del ferro

Il ferro è importantissimo per le funzioni di trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica, il controllo delle infezioni, la produzione dei globuli rossi (4,5). È indispensabile per la sintesi del DNA e il suo fabbisogno cresce per gli organismi in sviluppo, nella gravidanza e allattamento. Il contenuto di ferro nell'organismo varia da 2 a 6 grammi nella donna e nell'uomo. Il fabbisogno normale è di 1-2 mg al giorno e l'assorbimento non supera il 10% del fabbisogno. Il ferro viene assorbito attraverso il duodeno e l'intestino tenue. La regolazione del suo assorbimento avviene attraverso vari meccanismi di controllo: livello dei depositi di ferritina, livello di produzione delle cellule del sangue (emopoiesi), stimolo dell'ormone eritropoietina. Il ferro si trova in forma di deposito nelle cellule e tessuti dove svolge la sua funzione. L'80% del ferro si trova nell'emoglobina, nella mioglobina e negli enzimi provvisti di ferro.

Il ferro assorbito si lega a una proteina, la transferrina. I valori di transferrina sono tra 250 e 400 milligrammi/decilitro. La transferrina legata al ferro si definisce sideremia, i valori normali sono compresi tra 15 e 120 milligrammi su decilitro. La transferrina cede il ferro dove serve per la costruzione di cellule e tessuti. Il ferro di deposito si trova in forma di emosiderina e ferritina. In quest'ultima forma si trova circa il 15% del ferro totale. La ferritina si trova soprattutto nel fegato, nella milza, nel midollo osseo, nei muscoli scheletrici. Accumuli di molecole di ferritina generano l'emosiderina. Se vi è accumulo di ferro, l'emosiderina aumenta. La ferritina si trova anche nel plasma. La quantità presente è un buon indice dell'adeguatezza dei depositi di ferro. In carenza assoluta di ferro, la ferritina sierica è sempre inferiore a 100 µg/l; in presenza di accumulo si può arrivare a 5000 µg/l e oltre. In caso di carenza

funzionale di ferro la ferritina sierica è maggiore di 100 µg/l e si associa a una saturazione della transferrina < 20%. Un contenuto di ferro adeguato nell'organismo corrisponde ad un valore di ferritina compreso tra 100 e 800 µg/l.

L'eliminazione del ferro, normalmente avviene con feci e urine, il sudore, le cellule morte della parete intestinale, della cute, delle vie urinarie. Nella donna, dopo la menopausa le perdite di ferritina si riducono.

Ruolo dell'alimentazione

Il ferro necessario al mantenimento delle funzioni vitali dell'organismo, si può reperire in natura nell'ambiente attraverso gli alimenti (4, 5). L'alimentazione è la fonte di rifornimento da cui deriva anche la sua regolazione. Infatti il controllo del metabolismo del ferro avviene attraverso la regolazione dell'assorbimento intestinale. L'assorbimento del ferro è diminuito quando i depositi sono abbondanti e aumentato per la produzione delle cellule del sangue. Vi sono condizioni patologiche che ne riducono l'assorbimento come: aumento della motilità intestinale, una dieta povera di ferro, alterazioni dello stomaco, riduzione dell'acidità, sostanze che lo legano nella dieta, riduzione della superficie di assorbimento intestinale, inoltre carenze vitaminiche (ad es. vit. B 12), disordini metabolici. Riguardo agli alimenti che ne contengono di più si trova principalmente nel fegato, nelle carni rosse, nelle ostriche, nei legumi.

L'anemia nel mondo e in Italia

L'anemia sideropenica è la principale causa di anemia nel mondo e nei paesi industrializzati (3). Si stima che ogni anno, essa provochi 800.000 morti, soprattutto in Asia e in Africa. In Italia non sono disponibili dati in merito, ma è documentato che la carenza di ferro sia considerata una delle più importanti sindromi da malnutrizione e sia il principale tipo di malnutrizione presente negli stati industrializzati, tra cui l'Italia. Pertanto la sua identificazione precoce riveste un'importanza notevole dal punto di vista della prevenzione delle sue complicanze. L'anemia sideropenica è codificata secondo l'International Classification of Disease con il codice ICD-9: 280; se non co-

dificata deve essere però individuata dalla presenza contemporanea di anemia (Hb < 12 g/dl nelle femmine, < 13 g/dl nei maschi), microcitosi (MCV < 80 fl) e ipoferritinemia (< 12 ng/ml nelle femmine, < 20 nei maschi). Per anemia “non codificata” s’intendono i casi nei quali il medico registra la patologia “anemia” non utilizzando il codice ICD-9 per la codifica della stessa.

In Italia nel 2011 è stato condotto uno studio mediante Health Search (HS), il data base della medicina generale che raccoglie i dati clinici di 1.000.000 di pazienti che ha evidenziato la prevalenza (numero di casi/popolazione analizzata) dell’anemia sideropenica e ha evidenziato le linee d’indirizzo per la sua riduzione (6). Nel 2011, l’andamento della prevalenza dell’anemia sideropenica si dimostrava crescente all’aumentare dell’età, soprattutto nelle donne fertili (35-54 anni). Anche nella fascia di età anziana il trend era uguale ma la frequenza era maggiore nel sesso femminile. Analizzando i dati concernenti la popolazione con anemia sideropenica si rilevava che il 59% dei soggetti era rappresentato da donne con età inferiore a 55 anni, il 25% da donne con età maggiore di 55 anni e solo il 16% era rappresentato da uomini.

In seguito, un’analisi compiuta sugli stessi dati, utilizzando le linee guida internazionali sull’anemia della British Columbia Medical Association del Canada (7) e della British Society of Gastroenterology (8) evidenziava una sottostima dell’anemia sideropenica nella popolazione analizzata. Infatti, le linee guida internazionali sull’anemia consigliano di prendere in considerazione l’esecuzione di una gastroscopia e una colonscopia, salvo che non vi sia un’anamnesi di estese perdite ematiche non gastrointestinali, in tutti gli uomini e nelle donne dopo la menopausa. È noto che le principali cause di sanguinamento occulto gastrointestinale nei pazienti con anemia sideropenica siano rappresentate, nell’ordine, dall’utilizzo di FANS, dal carcinoma del colon o dello stomaco, dall’ulcera peptica e dall’angiodisplasia (9).

Anche nel database di HS vi era una correlazione diretta tra farmaci FANS e prevalenza di

anemia sideropenica. Riguardo agli accertamenti solo nel 5% dei casi erano state prescritte una gastroscopia o una colonscopia in prevalenza negli uomini e nella fascia di età tra i cinquantacinque e i settantaquattro anni. Se si osservavano i pazienti con diagnosi di anemia e di anemia sideropenica ai quali era stata prescritta almeno una volta negli ultimi 5 anni una gastroscopia o una colonscopia, le percentuali di casi in terapia con FANS aumentavano in maniera significativa, attestandosi intorno al 30% nei maschi e nelle femmine e intorno al 16-17% nelle femmine in premenopausa. Le linee guida sull’anemia sideropenica indicano inoltre che lo screening sierologico per la celiachia (anticorpi anti-transglutaminasi tissutale) dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti, infatti la probabilità di diagnosi di celiachia è relativamente elevata (intorno al 5%). Al contrario, nel database di HS, la percentuale di casi di celiachia rilevata nella popolazione con anemia sideropenica era sottostimata, probabilmente circostanza dovuta al fatto che il test per la celiachia era eseguito troppo raramente. Riguardo alla cura dell’anemia sideropenica, lo scopo del trattamento è quello di ottenere la normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario e il ripristino delle riserve di ferro nei depositi, oltre che di rimuovere e correggere con un intervento mirato la causa scatenante. La terapia orale è più sicura per il paziente e ha un migliore rapporto costo/efficacia rispetto a quella parenterale. È meglio preferire i composti di ferro allo stato bivalente (ferroso) che sono assorbiti meglio dello ione trivalente, scegliendo il preparato sulla base della tolleranza individuale. La dose terapeutica è compresa tra 100 a 200 mg di ferro elemento al giorno in una o due dosi, preferibilmente a stomaco vuoto. Il controllo della risposta alla terapia richiede l’esecuzione di un esame emocromo dopo 2-4 settimane, che dovrebbe mostrare un incremento dei livelli di emoglobina di 1-2 g/dl. In condizioni normali la correzione dell’anemia può avvenire in 2-4 mesi, anche se è opportuno continuare il trattamento per altri 4-6 mesi, per consolidare le riserve di ferro. I dati di HS evidenziano come spesso sia eseguito un insufficiente

te trattamento del paziente affetto da anemia, che comporta un trattamento inadeguato, sia dovuto a una sottovalutazione dei rischi collegati all'anemia, sia basato su considerazioni riconducibili alla scarsa tollerabilità dei farmaci disponibili in commercio.

Conclusioni

In conclusione, i dati epidemiologici sull'anemia sideropenica e la carenza marziale provenienti dal database HS confermano quelli presenti nella letteratura internazionale. Le raccomandazioni forniteci dalla ricerca epidemiologica HS, in merito alla diagnosi di anemia sideropenica e/o carenza marziale, si possono riassumere in alcuni punti essenziali. Lo scopo del trattamento dell'anemia sideropenica è di ottenere la normalizzazione del livello di emoglobina e del volume eritrocitario e il ripristino delle riserve di ferro nei depositi, oltre che di rimuovere e correggere la causa scatenante. La terapia marziale per os è più sicura per il paziente e ha un migliore rapporto costo/efficacia rispetto a quella parenterale.

Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si dovrebbero preferire i composti di ferro allo stato bivalente

(ferroso), che sono assorbiti meglio dello ione trivalente, scegliendo il preparato sulla base della tolleranza individuale. La dose terapeutica può variare da 100 a 200 mg di ferro elemento al giorno in una o due dosi, preferibilmente a stomaco vuoto. Il problema della scarsa tolleranza alla terapia marziale per os è molto comune e si manifesta con nausea, vomito, dispepsia, che sono dose-dipendenti, oltre a stipsi e diarrea; gli effetti collaterali con il solfato ferroso sono presenti in circa il 32% dei pazienti.

Per ridurre i sintomi è opportuno iniziare con dosaggi più bassi e aumentarli in 4-5 giorni, frazionare il dosaggio giornaliero e/o assumere il ferro ai pasti, anche se ciò determina una riduzione dell'assorbimento. La carenza marziale lieve o moderata in assenza di anemia, caratterizzata dalla sola ipoferritinemia, è più frequente dell'anemia sideropenica conclamata e si accompagna a sintomi come perdita di capelli, affaticamento, intolleranza al freddo, irritabilità.

La terapia marziale deve essere proseguita a lungo (per almeno 4-6 mesi), per cui appare particolarmente importante avere preparati che consentono una maggiore aderenza al trattamento. ■

Bibliografia

- 1) Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF). ILSI Press 1998.
- 2) Ruivard M. Iron deficiency without anemia. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl 1): S19-20.
- 3) Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003;24(4 Suppl):S99-103.
- 4) Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122-128.
- 5) Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:129-35.
- 6) Brignoli O. Anemia e terapia marziale. I dati di Health Search - Società Italiana di Medicina Generale. *Rivista Società di Medicina Generale* 2013;4:33-37
- 7) British Columbia Medical Association guidelines: Iron Deficiency - Investigation and Management. http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron_deficiency.pdf.
- 8) Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al.; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-16.
- 9) Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:265-79.

Presso la BIOS S.p.A. di Roma in via Domenico Chelini 39, la dr.ssa Laura Forte, Medico Chirurgo Specialista in Ematologia, svolge attività di consulenza nell'ambito del servizio di Ematologia.

Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641