

LA CARENZA DI FERRO

Parte II: Clinica, prevenzione e terapia

CALOGERO VULLO

Divisione Pediatrica, Arcispedale "S. Anna", Ferrara

IRON DEFICIENCY. PART 2: CLINICAL MANIFESTATIONS, PREVENTION AND THERAPY (M&B 6, 359-364, 1998)

Key words

Iron deficiency, Anemia, Transferrin, Ferritin, Developmental disorders (and iron deficiency), Learning disabilities (and iron deficiency), Breath holding (and iron deficiency), Spells

Summary

Part II of the review on iron deficiency (ID) is devoted to clinical manifestations, prevention and treatment. Pallor and fatigue are increasingly rare as presenting signs and symptoms of ID in industrialized countries. More subtle conditions such as developmental disorders and learning disabilities may be caused by ID but many other factors may be involved in their etiology. ID may protect the child from infection, and, conversely, iron overload can enhance the virulence of pathogens such as *Yersinia enterocolitica*. Serum iron may be low during infections and chronic diseases even in absence of true ID. Breath holding spells and febrile convulsions have been recently related to ID.

Iron fortification of cereals and follow-up formula are widely used but they do not appear justified in Italy due to the low prevalence of ID. Only preterm infants should be supplemented with iron, with dosage depending on their birth weight. Oral administration of bivalent iron (2-3 mg/kg/day) represent the first choice treatment of ID.

QUADRI CLINICI

Di regola, quando l'anemia non è severa come nella maggior parte dei casi nel nostro paese, il quadro clinico è limitato al pallore accompagnato a irritabilità. Difficilmente è presente una ridotta tolleranza allo sforzo, perché l'aumento compensatorio del 2-3 DPG eritrocitario, e il conseguente spostamento della curva di dissociazione dell'ossigeno, ne consentono una maggiore disponibilità a livello dei tessuti. Se il quadro si aggrava, compaiono geofagia, splenomegalia, ispessimento della diploe simile a quello che si osserva nelle anemie emolitiche. Un ulteriore abbassamento del tasso di Hb può causare dilatazione e scompenso cardiaci. Altre conseguenze della carenza di ferro verranno descritte nei paragrafi seguenti.

Accrescimento

Sono disponibili soltanto pochi dati riguardanti l'effetto della carenza di ferro sull'accrescimento. Moffat e collaboratori¹ non hanno trovato ridotto accrescimento in presenza di carenza di ferro. Al contrario, Aukett e collaboratori² hanno riscontrato un aumento della velocità di accrescimento dopo somministrazione di ferro; questi dati sono stati confermati da ricerche eseguite in Indonesia. D'altronde è difficile pensare che una grave carenza di ferro, che comporta una importante caduta del tasso di emoglobina, possa essere compatibile con un normale ritmo di crescita.

Sviluppo psicomotorio e capacità di apprendimento

È noto da molto tempo che la carenza di ferro si accompagna a disturbi del-

l'umore e del comportamento che regrediscono dopo la somministrazione di ferro, e prima che si abbia aumento del tasso di emoglobina. Tuttavia osservazioni sistematiche riguardanti gli effetti della carenza di ferro sullo sviluppo psicomotorio risalgono soltanto ai primi anni '70, quando Webb e Oski pubblicarono le loro osservazioni³, completate in seguito da risultati di altre indagini, che dimostrarono che:

- i bambini ferro-carenti hanno più basso QI, ridotta attenzione, ristretta percezione e alterata performance dei controlli non carenti;
- gli adolescenti con probabile carenza di ferro avevano un punteggio ridotto ai test di performance accademica, ed erano più irritabili, distruttivi e disattenti.

Alcuni anni più tardi Oski e Honig⁴ dimostrarono che la somministrazione di ferro ai lattanti ferro-carenti era seguita da un miglioramento del punteggio ai test di sviluppo, divenivano più attenti e reattivi e presentavano un miglioramento ai test di coordinazione motoria grossa e fine. Una vasta bibliografia, per la quale si rinvia a recenti rassegne^{5,6,7}, conferma nel suo complesso che la carenza di ferro è causa di numerosi disturbi dello sviluppo psicomotorio e del comportamento.

Queste conclusioni rimangono valide, sebbene non sempre gli studi pubblicati consentano di separare accuratamente gli effetti della carenza di ferro da quelli della cattiva nutrizione o del cattivo ambiente psico-sociale. Del resto è intuitivo che la carenza di ferro sia spesso soltanto uno degli elementi che contribuiscono alla comparsa di difetti dello sviluppo psicomotorio in bambini cresciuti in un ambiente povero e scarsamente stimolo-

lante. Resta da chiarire se i disturbi da carenza di ferro a carico del SNC possano regredire o meno completamente dopo correzione della carenza.

I meccanismi attraverso cui la carenza di ferro condiziona lo sviluppo psicomotorio e la capacità di apprendimento sono noti solo in parte. Il ferro fa parte della molecola di enzimi, come la monamino-ossidasi e l'aldeide ossidasi, che hanno un ruolo importante nel metabolismo di alcuni neurotrasmettitori, come le catecolamine e la serotonina. Il tasso di questi enzimi è stato trovato ridotto nella carenza di ferro, sebbene il contenuto in ferro del tessuto nervoso resti entro certi limiti protetto negli stati di carenza marziale. Alcune ricerche dimostrano che, nell'animale da esperimento, dopo somministrazione di ferro il tasso di alcuni enzimi si normalizza, ma vi sono anche dati che indicano che le alterazioni dei meccanismi del tessuto nervoso che sono alterate nella carenza di ferro rimangono invariate nel tempo. Anche i processi di mielinizzazione del tessuto nervoso, che avvengono nei primi tempi della vita, non possono progredire normalmente in carenza di ferro. Vi sono dati che lasciano ritenere che anche i processi di mielinizzazione, se alterati durante la prima infanzia, non si normalizzano nelle epoche successive.

Effetti su tessuti diversi dal nervoso

Il ferro è essenziale per il normale svolgimento dei processi vitali, e pertanto è comprensibile che la sua carenza abbia effetti svantaggiosi per numerosi tessuti e per alcune funzioni organiche⁸. I tessuti interessati comprendono il tessuto muscolare, cardiaco, epatico. È alterata la funzione di termoregolazione.

Ferro e infezioni batteriche

Il ferro è necessario per la moltiplicazione cellulare. La proprietà della transferrina, che lega il ferro e lo rende indisponibile, è ostacolare la crescita batterica in vitro è ben nota ormai da tempo. Pertanto è possibile predire che la scarsa disponibilità di ferro ostacoli, mentre la grande disponibilità favorisca le infezioni batteriche e le parassitosi da organismi unicellulari. Vi sono dati a favore e dati contro questa possibilità.

Carenza di ferro. Il meccanismo attraverso il quale la carenza di ferro eserciterebbe un'azione antinfettiva è stato chiamato "immunità nutrizionale"⁹. Il

ruolo di questa immunità è però contestato. La sua importanza sembra confermata da un lavoro di Murray, che ha riscontrato una minore incidenza di infezioni tra i nomadi somali con carenza di ferro, che nei controlli non ferropri¹⁰, ma vi sono osservazioni che dimostrerebbero che, al contrario, la carenza di ferro favorisce le infezioni. L'infezione da *Candida* sembra essere favorita dalla carenza di ferro nella malattia cronica mucocutanea¹¹. È curioso che nessuno abbia mai fatto notare che l'organismo è povero di ferro nei secondi sei mesi di vita, cioè esattamente nel periodo in cui la protezione proveniente dagli anticorpi trasmessi per via transplacentare è ridotta, mentre i processi di difesa specifici non hanno ancora raggiunto la piena maturità. Non sarà facile dimostrare in modo inequivocabile se la carenza di ferro protegga o meno dalle infezioni, a causa della difficoltà di eseguire ricerche controllate in proposito.

Sovraccarico di ferro. Mentre il ruolo protettivo della carenza di ferro nei riguardi delle infezioni è discusso, la letteratura sembra concorde per quanto riguarda il ruolo proinfettivo del sovraccarico di ferro, sia nelle condizioni in cui è conseguenza di un difetto genetico, cioè nell'emocromatosi idiopatica, sia nelle siderosi secondarie alla terapia trasfusionale, come la talassemia^{12,13}. Negli stati da sovraccarico di ferro la comparsa di infezioni da germi sprovvisti di un proprio sideroforo, come la *Yersinia enterocolitica*, può essere facilitata dalla terapia chelante attuata con la somministrazione di desferrioxamina, che non è altro che un sideroforo batterico che, nel caso specifico, viene a sofferire alle carenze del germe, facilitandone la moltiplicazione e l'aggressività¹⁴.

Somministrazione di ferro e infezioni. Trousseau (citato in Walter e collaboratori¹⁵), nel secolo scorso, ha notato che la somministrazione di ferro a pazienti affetti da tubercolosi era spesso seguita da una ripresa della sintomatologia. Le osservazioni di Trousseau sono state confermate in questo secolo in altre affezioni. Per quanto riguarda l'età neonatale alcuni Autori¹⁶ hanno osservato un impressionante numero di sepsi neonatali (ma i dati non sono stati coinfermati in seguito¹⁷). La somministrazione di ferro per via orale è sembrata anch'essa favorire la comparsa di infezioni¹⁰, ma anche questa osservazione non è stata confermata da indagini eseguite però a Chicago e quindi in un'area in cui il ri-

schio di contrarre infezioni è basso a causa delle buone condizioni di igiene ambientale. Recentemente l'azione proinfettiva della somministrazione di ferro nei riguardi della malaria è stata dimostrata molto bene a Papua Nuova Guinea da Oppenheimer e collaboratori¹⁸, tanto che questi Autori ritengono che «la pratica di trattare l'anemia nelle aree malariche con ferro parenterale deve essere rivista urgentemente», e che è possibile che anche la somministrazione di ferro per via orale nelle stesse aree possa comportare rischi, sebbene ciò debba essere confermato.

Un aspetto particolare dell'azione antinfettiva delle proteine che legano il ferro è costituito dall'azione della lattoferrina. È noto che il latte umano ha un forte potere batteriostatico sull'*E. coli*, e che esso è annullato dall'aggiunta di ferro¹⁹. Roberts e collaboratori²⁰ hanno osservato che l'aggiunta al latte formulato di lattoferrina bovina, 100 mg/100 ml, è stata in grado di promuovere lo stabilirsi all'età di tre mesi di una flora simile a quella del latte materno nella metà dei bambini ai quali essa è stata somministrata. Tuttavia, l'aggiunta di ferro al latte non sembra avere un'azione proinfettiva²¹.

Ferro e infezioni virali

I dati riguardanti i rapporti tra ferro e infezioni virali sono più recenti di quelli relativi alle infezioni batteriche. Tuttavia sembra ormai chiaro che la disponibilità o meno del ferro modula la gravità delle infezioni da virus a DNA e a RNA.

I dati più importanti sui rapporti tra ferro e infezioni virali sono riportati nella *Tabella I*.

Per quanto riguarda il virus dell'Herpes simplex sembra che la sua sensibilità alla carenza di ferro sia dovuta al fatto che il ferro è necessario per la funzione catalitica della subunità R2 della ribonucleotide-reduttasi virale. Gli agenti che interferiscono nella replicazione virale, rendendo meno disponibile il ferro, sono la lattoferrina, la desferrioxamina e la mimoserina. Quest'ultima è un aminoacido delle piante che può avere un effetto inibente sulla sintesi del DNA di molti virus e sulla replicazione in vitro dell'HSV e del virus vaccino, effetto che scompare dopo l'aggiunta di ferro.

Recentemente, il ruolo del ferro nelle infezioni da HCV è stato ben studiato. Il possibile ruolo del ferro, come elemento in grado di interferire sul decor-

RAPPORTI TRA FERRO E INFEZIONI VIRALI

Agente modulante la disponibilità di ferro	Effetto sui virus a DNA
Lattoferrina	Inibisce la replicazione dell'HSV-1 Inibisce l'infezione oculare nel topo Inibisce la replicazione virale in vitro del citomegalovirus
Mimoserina	Inibisce la replicazione virale in vitro dell'HSV-1 Inibisce la replicazione in vitro del virus vaccinico
Chelanti del ferro	Inibiscono l'attività della ribonucleotide reductasi dell'HSV-1
Effetto sui virus a RNA	
Lattoferrina	Inibisce la replicazione virale dell'HIV Inibisce l'effetto emoagglutinante del virus influenzale

Tabella I

so dell'epatite virale è stato studiato per la prima volta da Blumberg e collaboratori^{22,23}. Questi Autori hanno rilevato che i pazienti in emodialisi che andavano incontro a epatite B avevano livelli sierici di ferro e di ferritina più alti di quelli che riuscivano ad eliminare il virus. De Virgili e collaboratori²⁴ hanno osservato in pazienti affetti da talassemia una correlazione diretta fra gravità dell'epatite cronica attiva, della fibrosi e dei depositi di ferro. Questi Autori ritengono che il deposito di ferro abbia favorito nei loro pazienti l'infiammazione, sebbene i dati possano essere interpretati in senso contrario, cioè che il processo infiammatorio abbia favorito il deposito di ferro.

La letteratura è ricca di osservazioni riguardanti il rapporto tra entità e tipologia del sovraccarico di ferro ed efficacia della terapia dell'epatite cronica con interferone alfa. Le prime osservazioni in proposito sono quelle di van Thiel e collaboratori²⁵ che hanno osservato che il contenuto epatico di ferro era significativamente più basso nei pazienti che avevano risposto che in quelli che non avevano risposto alla terapia.

Queste osservazioni sono state confermate in seguito da numerosi Autori. Il meccanismo con il quale l'entità dei depositi di ferro favorisce la guarigione dell'epatite non è chiaro, ma è possibile ipotizzare che l'eccesso di ferro possa danneggiare la funzione linfocitaria e che la carenza di ferro possa ridurre l'infiammazione inibendo la risposta

proinfiammatoria delle cellule T. Quest'ultima ipotesi è coerente con i numerosi dati della letteratura che dimostrano che l'azione del ferro riduce la risposta infiammatoria in una varietà di situazioni.

Ferro e processi immunitari

La letteratura riguardante i rapporti tra ferro e processi immunologici è abbastanza consistente. Per quanto riguarda l'immunità cellulo-mediata sono stati riportati una riduzione del numero di linfociti T, una ridotta risposta cutanea agli antigeni nel corso delle infezioni in carenza di ferro e un miglioramento dei reperti in seguito alla somministrazione di ferro. Anche la risposta proliferativa linfocitaria è risultata ridotta in alcune indagini, ma è risultata normale in altre. Tutti questi studi hanno, in termini generali, il difetto che è difficile isolare il contributo della carenza di ferro, come fattore di alterata immunità cellulare, da quello di altri fattori.

Il numero di linfociti B, il tasso di immunoglobuline e la risposta vaccinica sono ritenuti normali in caso di carenza di ferro, sebbene vi sia in letteratura qualche voce discorde.

Altri quadri clinici

Le crisi di arresto del respiro (*spasmi apfettivi*), ben note a tutti i pediatri, vengono comunemente considerate come un disturbo del comportamento senza base organica. Nell'ultima edizione del manuale di pediatria del Nelson²⁶ è detto che «il trattenere il re-

spiro è spesso usato dai lattanti e dai piccoli bambini per controllare l'ambiente che li circonda e coloro che si prendono cura di loro. ... è bene avvisare i genitori di trascurare questo comportamento e di lasciare la stanza come risposta». Tuttavia, Lombroso e Lerman avevano dimostrato che in molti casi le crisi di sospensione del respiro si accompagnano a una importante bradicardia che compare in seguito a stimoli di scarsa importanza. Questo lascia supporre che l'arresto del respiro sia una variante infantile delle sincopi vasovagali e che esso possa essere influenzato favorevolmente dal mettere il bambino in posizione orizzontale. Recentemente sono stati pubblicati dati che sembrano indicare che la carenza di ferro, con o senza anemia, possa influenzare l'attività del sistema nervoso autonomo e favorire la comparsa di crisi di sospensione del respiro. Il significato pratico di queste osservazioni è che, in caso di crisi di sospensione del respiro, vi è indicazione a valutare lo stato dei depositi di ferro e, probabilmente, a eseguire un ciclo di terapia marziale di prova²⁷⁻²⁹.

Recentemente, Pisacane e collaboratori hanno studiato lo stato del ferro nei bambini con convulsioni febbrili, in considerazione del fatto che il ferro gioca un ruolo importante nel metabolismo di alcuni neurotrasmettitori. Questi Autori hanno trovato che la carenza di ferro ha una prevalenza maggiore nei bambini che soffrono di convulsioni febbrili che nei controlli. Un deficit di ferro potrebbe quindi essere un fattore favorente la comparsa di convulsioni febbrili.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Per comodità di trattazione, verranno discusse separatamente le diagnosi differenziali degli stati di carenza di ferro, senza anemia, da quelli con anemia.

A. Stati di carenza di ferro senza anemia. Nell'interpretare i risultati degli esami che vengono eseguiti per la valutazione dello stato del ferro, è necessario tenere presenti le condizioni che possono causare modificazioni dei risultati degli esami, che mimano o nascondono la carenza di ferro. In particolare, è necessario tenere conto del fatto che:

1. La sideremia può essere bassa nel corso delle infezioni o delle malattie croniche, anche in presenza di depositi di ferro normali;
2. La ferritinemia può essere abnormemente bassa in caso di carenza di vitamina C e di ipotiroidismo e abnormemente alta in caso di affezioni epatiche, di infiammazioni e di malattie tumorali;
3. Il tasso del recettore solubile della

transferrina può essere elevato quando vi è espansione del tessuto eritropoietico;

4. L'aumento del tasso della transferrinemia è tipico della carenza di ferro, con l'eccezione dei soggetti in terapia con estrogeni.

B. Stati di carenza di ferro con anemia. Il quadro eritrocitario dell'anemia da carenza di ferro è caratterizzato dalla riduzione del volume eritrocitario medio, con valori inferiori ai 70 fl in età pediatrica, e pertanto la diagnosi differenziale deve essere fatta con le altre condizioni che possono essere causa di anemia microcitica. La prima condizione da prendere in considerazione è la "anemia statistica", cioè un quadro non indicativo di patologia ma semplicemente di valori che sono nei limiti inferiori della norma. Un'altra causa di confusione è l'aver eseguito il prelievo di sangue a poca distanza da un processo infettivo acuto banale. Se queste cause di anemia sono eliminate, devono essere prese in considerazione l'anemia da carenza di ferro, l'anemia delle malattie croniche, la beta e l'alfa-talassemia.

C. I valori degli esami che vengono eseguiti per la diagnosi di carenza di ferro, al di sotto dei quali questa diagnosi deve essere considerata, sono riportati nella *Tabella II*.

Un confronto delle modificazioni degli esami nell'anemia ferropriva, nell'anemia delle malattie croniche, nella beta e nell'alfa-talassemia, è riportato nella *Tabella III*.

Osservazioni. RST indica il recettore solubile della transferrina. Le indicazioni relative a questo parametro devono essere prese con riserva, perché mancano dati nella letteratura relativi, ad esempio, alla talassemia eterozigote.

Per quanto riguarda le talassemie, le indicazioni riguardano la beta-talasse-

mia eterozigote, l'alfa1 e l'alfa2-talassemia.

Le variazioni della ferritinemia non correlate con lo stato del ferro sono state ricordate più sopra, lo stesso vale per la necessità di modificare il valore soglia della ferritina in presenza di anemia delle malattie croniche o in pazienti in emodialisi. Per quanto riguarda i valori ottenuti con il contatore elettronico, bisogna considerare che: a) l'MCHC è un dato molto preciso perché ottenuto dalla divisione del valore dell'emoglobina per quello dell'ematocrito. Questo ha però il difetto di essere alterato solo piuttosto tardi; b) i valori di MCV e di MCH sono i più importanti riferimenti, ma la loro riduzione non è specifica; c) l'RDW è un indice di anisocitosi molto precoce nell'anemia ferropriva; d) un importante aumento delle porfirine eritrocitarie è tipico dell'intossicazione da piombo.

Cause meno frequenti di anemia normo o microcitica sono l'intossicazione da piombo, la carenza di rame e l'anemia sideroblastica. Nei soggetti provenienti dal meridione e negli extracomunitari africani o del medio e dell'estremo oriente è necessario prendere in considerazione le emoglobinopatie. Il tasso di emoglobina degli africani sani sembra essere inferiore a quello riscontrato nelle altre popolazioni di 0,3-1 g/dl.

La diagnosi differenziale tra anemia ferropriva, anemia delle malattie croniche e talassemie è di regola facile. Le cose possono diventare difficili in particolari situazioni, ad esempio quando vi è la coesistenza di due condizioni, come carenza di ferro e malattia cronica. In questa situazione, il valore di ferritinemia considerato indicativo di carenza di ferro è di 60 mg nell'adulto e di 25 mg nel bambino. La carenza di ferro può

determinare una riduzione del tasso di HbA2; pertanto, quando si sospetta la coesistenza di carenza di ferro e di beta-talassemia eterozigote, gli esami vanno ripetuti dopo che i depositi di ferro sono stati ristorati. La diagnosi differenziale può essere difficile anche nel caso di beta-talassemia atipica, con HbA2 normale.

Infine deve essere ricordato che un banale processo infettivo acuto può dare un quadro ematologico che può durare alcune settimane, del tutto simile a quello che si riscontra nelle malattie croniche³⁰.

PROFILASSI

In paesi nei quali la prevalenza della carenza di ferro è molto alta sono stati varati programmi di profilassi, basati sullo screening della popolazione a rischio e sulla fortificazione di alimenti di largo consumo. Nel nostro paese programmi di questo tipo non sono giustificati e, pertanto, la profilassi della carenza di ferro in età evolutiva è basata sull'educazione alimentare e sull'uso dei lattini formulati arricchiti di ferro, invece che del latte vaccino.

Secondo le raccomandazioni ESPGAN i lattini adattati devono contenere fra 0,7 e 1,4 mg e i lattini di seguito fra 7 e 14 mg di ferro per litro di latte ricostituito. Sono attualmente comparsi sul mercato lattini indicati per il consumo durante il secondo anno di vita, anch'essi addizionati di ferro. Nel nostro paese non è invece entrato in uso l'arricchimento dei cereali, pratica corrente negli Stati Uniti.

Un problema a parte è costituito dalla prematurità. Nei prematuri le riserve di ferro disponibile per l'emoglobinogenesi sono di regola esaurite verso il 2-3 mese di vita, a causa delle peculiarità dell'immaturità già ricordate in precedenza, cioè modestia dell'entità dei depositi, rapido accrescimento con importante aumento dei volumi, eventuali prelievi di sangue per esami, che nel prematuro rappresentano dei veri e propri salassi. Un fattore di variabilità nel fabbisogno è costituito dal peso alla nascita. Questo fattore diventa progressivamente più importante man mano che aumenta la percentuale degli immaturi di peso molto basso che sopravvivono.

La supplementazione di ferro non può essere iniziata troppo precocemente nei prematuri, perché essa potrebbe essere causa di anemia emolitica da pe-

VALORI SOGLIA DEGLI ESAMI PER LA DIMOSTRAZIONE DELLO STATO DI CARENZA DI FERRO IN ETÀ EVOLUTIVA

Età (anni) e sesso (ng/ml)	Ferritina sierica (%)	Saturazione transferrina (µg/dl/GR)	Protoporfirine eritrocitarie	Hb (g/dl)	Htc (%)	MCV (fl)	MCH (pg)
0,5-4	<10	<12	>80	<11	<32	<72	<24
5-10	<10	<14	>70	<11	<33	<75	<25
11-14	<10	<16	>70				
femmine				<11,5	<34	<78	<26
maschi				<12	<35	<79	<27
15-19	<12	<16	>70				
femmine				<12	<35	<79	<27
maschi				<13	<39	<79	<27

Tabella II

MODIFICAZIONI DEGLI ESAMI DI LABORATORIO IN ALCUNE ANEMIE MICROCITICHE

Esame	Anemia sideropenica	Anemia delle malattie croniche	beta-talassemia	alfa-talassemia
Sideremia	diminuita	diminuita	normale	normale
Transferrinemia	aumentata	normale	normale	normale
Saturazione transferrina	diminuita	normale	normale	normale
Porfirine eritrocitarie	aumentate	lievemente aumentate	normali o liev. aumentate	normali
Ferritina	diminuita	aumentata	normale	normale
RST	aumentato	normale	normale	normale
Fe colorabile nei macrofagi	assente	aumentato	normale	normale
HbA2	normale o diminuita	normale	aumentata	normale
HbF	normale	normale	normale o aumentata	normale

Tabella II

rossidazione degli acidi grassi di membrana, dovuta alla povertà dei depositi di vitamina E. L'anemia emolitica compare più facilmente se la dieta è povera di vitamina E e ricca di acidi grassi insaturi. Tenendo conto delle peculiarità del prematuro, viene raccomandato, in accordo con G. Faldella e R. Alessandrini, il seguente programma di profilassi. Per i neonati di peso inferiore ai 1000 grammi alimentazione con latte materno o di donna o con latte formulato per prematuri non fortificato fino al terzo mese di vita, seguito dalla somministrazione di latte fortificato con 6 mg/l di ferro fino a 5-6 mesi di vita e di latte formulato contenente 12 mg di ferro/l fino a tutto il primo anno. Inoltre, dal terzo mese fino all'anno di vita devono essere somministrati 2 mg/kg/die di ferro medicinale. Per i neonati di peso compreso fra i 1000 e i 2500 grammi vale lo stesso regime alimentare, ma la dose di ferro deve essere ridotta a 1 mg/kg/die, fra il sesto mese e l'anno di età, nei neonati di peso compreso fra 1000 e 1500 grammi, e alla dose di 1 mg/kg/die dal terzo al sesto mese nei neonati di peso compreso tra i 1500 e i 2000 grammi.

TERAPIA

La terapia della carenza di ferro è basata sulla somministrazione di preparati di ferro, raramente dalla trasfusione di globuli rossi. La terapia marziale viene eseguita utilizzando di regola la via orale. In questo caso bisogna considerare gli aspetti seguenti.

□ Il preparato da somministrare: i preparati di ferro bivalente sono quelli assorbiti meglio e, di regola, sono anche i meno costosi. Pertanto, la scelta deve

cadere verso un sale ferroso, come il solfato, il fumarato o il gluconato.

□ La modalità della somministrazione: il ferro viene meglio assorbito se somministrato nell'intervallo fra i pasti o al mattino a digiuno, meglio se assieme a una bevanda ricca di vitamina C.

□ La dose: in passato veniva consigliato di somministrare 2 mg/kg di ferro, tre volte al giorno. Mi sembra che attualmente sia più diffuso il costume di somministrare 3 mg/kg/die in dose unica al mattino. In ogni caso la terapia va proseguita due mesi dopo la normalizzazione del tasso di emoglobina, per ripristinare i depositi.

□ Il controllo dell'efficacia: la somministrazione di ferro, se il preparato è bene assorbito, è seguita entro poche ore dal miglioramento dello stato di irrequietezza del bambino; dopo 72-96 ore compare reticolocitosi; aumento del tasso di Hb può essere osservato a partire dal 4° giorno. Nell'adulto il tasso di Hb aumenta di 0,1 g/dl/die, nel bambino l'aumento è più consistente e può raggiungere i 0,4-0,5 g/dl/die.

□ Effetti collaterali: il ferro può causare annerimento transitorio dei denti - che si evita facendo sciacquare la bocca al bambino dopo la somministrazione del ferro - e delle feci, e può dare stitichezza. Se la somministrazione del ferro causa disturbi gastrici, il preparato può essere dato a stomaco pieno.

□ Nel caso in cui la somministrazione per via orale non sia possibile, è necessario ricorrere alla terapia parenterale. In questo caso è necessario controllare che il preparato sia utilizzabile anche nell'infanzia (preparati di ferro per via parenterale, contenenti alcol benzilico, non devono essere utilizzati in bambini di età inferiore ai 2 anni). La dose da somministrare può essere calcolata se-

condo la seguente formula, che tiene conto della necessità di ristorare i depositi:

$$(\text{Hb normale} - \text{Hb del paziente}) / 100 \times \text{volume ematico (80 ml/kg)} \times 3,4 \times 1,5 = \text{mg di ferro da iniettare.}$$

La terapia trasfusionale è indicata quando il tasso di Hb è inferiore ai 4 g/dl. La dose di globuli rossi al 100 per cento da somministrare lentamente è pari a 2-3 ml per chilogrammo di peso del ricevente, la trasfusione deve essere preceduta dall'iniezione di furosemide. Nei casi nei quali è presente scompenso cardiaco, l'exsanguiotrasfusione è preferita alla trasfusione.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il ferro gioca un ruolo fondamentale in numerosi processi che hanno grande importanza per l'organismo. La carenza di ferro è la carenza alimentare più frequente; in età evolutiva la sua comparsa è facilitata dallo scarso contenuto in ferro del latte e dall'accrescimento.

La carenza di ferro nei primi tempi della vita può condizionare lo sviluppo psicomotorio e la capacità di apprendimento, ciò che più tardi può risultare molto dannoso sul piano sociale.

D'altra parte, la carenza di ferro può essere vantaggiosa nei paesi ad alta endemicità malarica e in altre situazioni, come nelle infezioni da virus dell'epatite B e C.

Pertanto, mentre l'indicazione alla profilassi e alla terapia della carenza di ferro è precisa nei paesi occidentali, altrettanto non è vero in paesi nei quali vi è un alto rischio di contrarre malaria e, forse, infezioni batteriche. Inoltre la carenza di ferro può modificare in senso vantaggioso il decorso di alcune infezio-

ni virali. L'entusiasmo per la prevenzione e per la terapia della carenza di ferro deve essere temperato dalla nozione che non sappiamo ancora se sono reali i rischi prospettati da alcuni Autori, consistenti in aumento dell'incidenza di aterosclerosi³¹ e di cancro³² nei soggetti con più alti depositi di ferro. È possibile che questa facilitazione inizi nell'infanzia, così come inizia in questa epoca della vita la facilitazione dell'aterosclerosi conseguente alle diete improprie?

Bibliografia

1. Moffat MEK, Longstaffe S, Besant J, et al: Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 125, 527-534, 1994.
2. Aukett MA, Parkes YA, Scott PH, et al: Treatment with iron increases weight gain in psychomotor development. *Arch Dis Child* 76, 144-147, 1986.
3. Webb W, Oski EA: Iron deficiency anemia and scholastic achievement in young adolescents. *J Pediatr* 82, 827, 1973.
4. Oski FA, Honig AS: *J Pediatr* 92, 21-25, 1978.
5. Parks YA, Wharton BA: Iron deficiency and the brain. *Acta Paediatr Scand Suppl* 361, 71-77, 1989.
6. de Andra I, Castillo M, Walter T: Psychomotor development and behavior in iron deficient anemic infants. *Nutrition Reviews* 55, 125-131, 1997.
7. Pollit E: Iron deficiency and education deficiency. *Nutrition Reviews* 55, 133-140, 1997.
8. Herchberg S, Galan P: Biochemical effects of iron deprivation. *Acta Paediatr Scand Suppl* 361, 63-70, 1989.
9. Weinberg ED: Iron and susceptibility to infectious disease. *Science* 184, 952-956, 1984.
10. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, et al: Adverse effect of iron repletion on three course of certain infections. *BMJ* ii, 1113-1115, 1978.
11. Higgs JM, Wells RS: Chronic mucocutaneous candidiasis: new approaches to treatment. *Br J Dermatol* 89, 179-90, 1973.
12. Modell B, Berdoukas V: *The clinical approach to thalassaemia*. Grune and Stratton ed, London 1984.
13. Di Palma A, Gamberini NM, Vullo C: Infezioni e Malattia di Cooley. *Riv It Ped* 12, 776, 1986.
14. Gallanr T, Freedman M, Vellend H, et al: *Yersinia* sepsis in patients with iron overload treated with deferoxamine. *N Engl J Med* 314, 1643, 1986.
15. Walter T, Olivares M, Pizarro F, et al: Iron, anemia and infection. *Nutrition Reviews* 55, 119-124, 1997.
16. Barry DMJ, Reeve AW: Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 60, 908-912, 1977.
17. Cantwell RJ: Iron deficiency anemia of infancy. Some clinical principles illustrated by the clinical response of Maori infants to neonatal parenteral iron administration. *Clin Pediatr* ii, 443-449, 1972.
18. Oppenheimer SJ: Iron and infection: the clinical evidence. *Acta Paediatr Scand Suppl* 361, 62, 1989.
19. Bullen JJ, Rogers HJ, Leigh L: Iron binding protein in milk and resistance to *Escherichia coli* infections in infants. *BMJ* 1, 69, 1972.
20. Roberts AK, Chierici R, Sawatzki G, et al: Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 1. Effect on infant flora. *Acta Paediatr* 81, 119-24, 1992.
21. Andelman MB, Sered BR: Utilization of dietary iron by term infants: a study of 12.048 infants from a low socioeconomic population. *Arch Dis Child* 111, 45-55, 1966.
22. Blumberg BS, Lustbader ED, Whitford PL: Changes in serum iron levels due to infection with hepatitis B virus. *Proc Nat Acad Sci USA* 78, 3222-4, 1981.
23. Lustbader ED, Hann HL, Blumberg BS: Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection. *Science* 220, 423-5, 1983.
24. De Virgili S, Cornacchia G, Sanna G, et al: Chronic liver disease in transfusion-dependent thalassemia: liver iron quantitation and distribution. *Acta Haematologica* 65, 32-9, 1981.
25. van Thiel DH, Friedlander L, Fagioli S, et al: Response to interferon a therapy is influenced by the iron content of the liver. *J Hepatol* 20, 410-5, 1994.
26. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, et al: *Nelson textbook of Pediatrics*. WB Saunders Co. Philadelphia, 15° edit. 1996, pag 88.
27. Hannon DH: Breath-holding spells: waiting to jnhale, waiting for systole or waiting for iron therapy. *J Pediatr* 130, 510-2, 1997.
28. Daoud AS, Batihea A, Al Sheyyab M, et al: Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 130, 547-50, 1997.
29. Tan DA, Rash TC: Breath holding spells in a patient with transient erythroblastopenia of childhood. *J Pediatr* 130, 651-3, 1997.
30. Rweeves JD, Yip R, Kiley VA, et al: Iron deficiency in infants. The influence of mild antecedent infection. *J Pediatr* 105, 874, 1984.
31. Solonen JT, Myssonen K, Korpela H, et al: High iron stored levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. *Circulation* 86, 803-11, 1992.
32. Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, et al: Body iron stores and the risk of cancer. *N Engl J Med* 319, 1047-52, 1988.



ARP - Aggiornamento e Ricerca in Pediatria, con il patrocinio dell'ACP - Associazione Culturale Pediatri, del CESPES, della Società Italiana di Pediatria (sez. Veneto), dell'Ordine dei Medici di Vicenza

LO SCREENING DELLA CELIACHIA: DUBBI E CERTEZZE

28 novembre 1998 - Alfa Hotel, Vicenza

I SESSIONE (moderatori: F. Zacchello, L. Zancan, Padova)

- 9.00 La celiachia "dentro e fuori l'intestino" - A. Ventura, Trieste
- 9.30 La celiachia nel Veneto - G. Guariso, Padova
- 10.00 Dalla teoria alla pratica: l'esperienza dell'ARP - Vicenza
F. Andreotti, A. Baggiani, Vicenza

II SESSIONE (moderatori: G. Mastella, Verona - F. Panizon, Trieste)

- 11.00 TAVOLA ROTONDA: lo screening della celiachia
Screening e celiachia G. Magazzù, Messina

Le ragioni del medico dell'adulto - C. Ciacci, Napoli
Costi-benefici dello screening della celiachia e scelta del metodo - L. Greco, Napoli

SESSIONE POMERIDIANA (moderatore: M.G. Santangelo, Vicenza)

- 14.00 Le conclusioni di G. Mastella e F. Panizon
- 14.30 Per un rinnovato ruolo delle associazioni celiaci e spunti operativi - F. Donzelli, Mestre; G. Torre, Trieste; A. Pardi, Presidente Associazioni Celiaci

Segreteria scientifica:

A. Ventura, Trieste - F. Fusco, Valdagno (fuscosam@primopiano.it), E. Benetti, R. Salvadori, Vicenza

Segreteria organizzativa:

SYNTHESYS s.c.r.l., via Genova 12, Mestre (VE)
Tel / Fax: 041-5311460

Iscrizione: L. 150.000 (IVA compresa)

L'iscrizione dà diritto: alla seduta scientifica, al kit congressuale, all'attestato di partecipazione, al coffee break e alla colazione di lavoro.

Modalità di pagamento:

Quota d'iscrizione e prenotazione alberghiera pagabili a SYNTHESYS o il giorno del congresso