

LA CARENZA DI FERRO

Parte I: Epidemiologia e fisiopatologia

CALOGERO VULLO

Divisione Pediatrica, Arcispedale "S. Anna", Ferrara

**IRON DEFICIENCY. PART 1:
EPIDEMIOLOGY AND PHYSIOPATHOLOGY**
(M&B 5, 293-298, 1998)

Key words

Iron, Iron deficiency, Ferritin, Diet, Serum transferrin receptor

Summary

A comprehensive review of iron deficiency is presented. Current knowledge on physiology of iron metabolism is reviewed and on this basis the particular features of iron control in the neonatal period and of iron absorption are described. Pathophysiology and causes of iron deficiency are illustrated as well as tools for clinical evaluation of erythron function in men, such as serum ferritin and serum receptor for transferrin. Epidemiological features of iron deficiency in Italy are also briefly discussed: the prevalence of iron deficiency decreased over the past decades by more than 50%; recent data show 1,3% prevalence of iron deficiency anemia and 10,3% of iron depletion in infants and young children. In adolescents, especially in females, the prevalence is higher due to the specific features of iron metabolism during accelerated growth and puberty.

Il ferro gioca un ruolo fondamentale in molti processi che hanno grande importanza per l'organismo, come per esempio la moltiplicazione cellulare, il trasporto dell'ossigeno e il metabolismo ossidativo. Quadri patologici diversi possono essere dovuti alla deficienza di ferro o al suo eccesso.

Questa rassegna ha lo scopo di considerare gli aspetti più frequenti della carenza di ferro in età pediatrica, dando un maggiore spazio agli aspetti più recenti o controversi o meno noti.

IL FERRO CORPOREO

Il ferro è presente nell'organismo in due stati di ossidazione stabili: il ferro bivalente (Fe^{2+}) e il ferro trivalente (Fe^{3+}). Questa proprietà gli consente di funzionare come catalizzatore delle reazioni di ossido-riduzione, accettando o donando elettroni. Il Ferro è mantenuto in soluzione dal legame con proteine specifiche, che ne permettono il trasporto nel plasma, l'ingresso nelle cellule e il deposito.

Il ferro corporeo è suddiviso in due compartimenti, cioè il ferro metabolicamente attivo e il ferro di deposito¹. Il ferro metabolicamente attivo è quello che fa parte dell'emoglobina, della mioglobina e dei sistemi enzimatici; il ferro di deposito è costituito dalla ferritina e dall'emoderina.

Nell'adulto il ferro metabolicamente attivo, composto in gran parte dal ferro emoglobinico, che costituisce circa i due terzi del ferro corporeo, si aggira su 35-40 mg/kg, quello di deposito su 0-20 mg/kg di peso corporeo.

IL METABOLISMO DEL FERRO IN EPOCA NEONATALE

Durante la vita intrauterina il ferro è trasferito dalla madre al feto attraverso la placenta. Il trasferimento è un processo attivo, cosicché la quantità di ferro che giunge al feto è sostanzialmente indipendente dallo stato dei depositi di ferro della madre.

Il ferro corporeo del neonato a termine è pari a 75 mg/kg, il 25% dei quali costituiti dal ferro epatico di deposito.

Al momento del parto, un rifornimento di ferro all'organismo del neonato viene effettuato dal passaggio di sangue placentare. L'entità di questo passaggio è condizionata dal momento in cui viene effettuato il clampaggio del funicolo ombelicale.

In caso di clampaggio precoce il volume eritrocitario del neonato all'età di tre giorni si aggira sui 30 ml/kg, in caso di clampaggio tardivo sui 50 ml/kg. Al momento della nascita vi è uno stato di relativa policitemia, dovuto alla relativa ipossia dell'ambiente intrauterino, e il tasso di Hb è pari a 16,5 g/dl.

Subito dopo la nascita, il migliorato stato di ossigenazione conduce a una riduzione dell'eritropoiesi, che dura 6-8 settimane. A causa di questa si ha una caduta del tasso dei reticolociti e dell'emoglobina, che giunge ai 9-11 g/dl. Il ferro derivante dalla degradazione dell'emoglobina, e non utilizzato per la nuova sintesi a causa della ridotta attività eritropoietica, si accumula nel fegato, e resta disponibile per la sintesi emoglobinica nei mesi seguenti.

Dopo le prime 6-8 settimane di vita si ha una riattivazione dell'eritropoiesi, che causa

un aumento del tasso di Hb circolante, che raggiunge un valore medio di 12,5 g/dl, che si manterrà costante per i successivi primi tempi della vita.

I depositi di ferro costituiti durante la vita intrauterina, al momento del parto, se il clampaggio del funicolo ombelicale viene effettuato tardivamente, e nelle prime settimane di vita, grazie alla riduzione dell'eritropoiesi, consentono il mantenimento del fisiologico tasso di emoglobina senza che si abbia una deplezione dei depositi di ferro fino al 4° mese di età, anche se il contenuto in ferro del latte materno e di quello vaccino è basso, pari a 0,5 mg /l, che equivalgono a meno di 1,5 mg di ferro/1000 calorie. Nel caso dell'alimentazione artificiale l'apporto di ferro con l'alimentazione è reso più precario dal fatto che il ferro del latte vaccino è scarsamente disponibile, al contrario del ferro del latte materno.

IL BILANCIO DEL FERRO

Per mantenere il ferro organismico in equilibrio, è necessario che l'apporto di ferro bilanci le perdite obbligate e il fabbisogno per la sintesi emoglobinica. In età evolutiva questo fabbisogno è relativamente maggiore che nell'adulto, perché l'accrescimento si accompagna a un'espansione del ferro organismico.

Le perdite obbligatorie di ferro sono costituite dal ferro che è presente all'interno delle cellule che vengono perdute giornalmente a livello del tubo gastroenterico, della cute e, in misura minore, delle vie urinarie. Nel maschio adulto le perdite sono pari a 14 mg/kg /die² e, pertanto, pari a 0,98 mg/die in un individuo sano di sesso maschile del peso di 70 kg, e a 0,77 mg in una donna adulta del peso di 55 kg (il calcolo non comprende le perdite di sangue mestruale). Questi valori corrispondono a 0,5 mg/m² di superficie corporea. Estrapolando al bambino del primo anno di vita i valori di perdite obbligate osservati nell'adulto, si hanno valori totali di perdite molto bassi in assoluto, pari a 0,2 mg/die. Ma nel bambino le perdite obbligatorie possono avere variazioni più importanti che nell'adulto, soprattutto in rapporto all'alimentazione.

Tenendo conto delle perdite obbligate, del fabbisogno necessario a mantenere il tasso di Hb e l'entità dei depositi intorno a valori normali, in presenza dell'aumento dei volumi dovuto all'ac-

crescimento, il fabbisogno del ferro per l'organismo del lattante viene indicato come pari a 0,8 mg/die. Di essi, 0,2 mg bilanciano le perdite e 0,6 mg le necessità dovute alla crescita.

Nel prematuro il fabbisogno di ferro è maggiore per il relativamente più rapido ritmo di accrescimento e la conseguente maggiore espansione dei volumi. A causa di questo, i depositi di ferro dell'immaturo sono esauriti verso il 2°-3° mese di vita.

I MECCANISMI DI CONTROLLO DEL FERRO CORPOREO

Lo stato del ferro corporeo viene mantenuto in equilibrio attraverso il controllo dei processi di assorbimento del ferro alimentare. Le cellule della mucosa intestinale funzionano come una barriera, e lasciano passare il ferro assorbito soltanto nelle quantità richieste dall'organismo, mentre lo trattengono quando esso non è richiesto. In questo modo, quando le cellule cadranno nel lume intestinale, il ferro non necessario verrà perso. Il sistema di controllo è molto efficace: l'assorbimento del ferro può aumentare di molte volte quando l'organismo è in carenza di ferro, mentre può essere ridotto al minimo quando il ferro non è necessario. Tuttavia il meccanismo di controllo diventa insufficiente quando l'apporto di ferro diventa molto alto, o in presenza di malattie che alterino i passaggi del meccanismo di controllo, come accade nell'emocromatosi idiopatica o nelle affezioni che si accompagnano a eritropoiesi inefficace, come la talassemia, o nella cirrosi alcolica.

IL FERRO DEGLI ALIMENTI

La conoscenza del contenuto in ferro degli alimenti e della sua assorbibilità è importante ai fini della comprensione del metabolismo del ferro. Il latte contiene una quantità di ferro molto piccola ma, in compenso, il ferro del latte materno è assorbito molto bene.

Tuttavia, la sua quantità è così piccola che, una volta che i depositi di ferro epatico che si sono costituiti prima e immediatamente dopo la nascita siano terminati, diviene insufficiente a mantenere lo stato del ferro entro i limiti che vengono considerati ottimali in una larga percentuale di soggetti³.

Il ferro degli alimenti diversi dal latte è co-

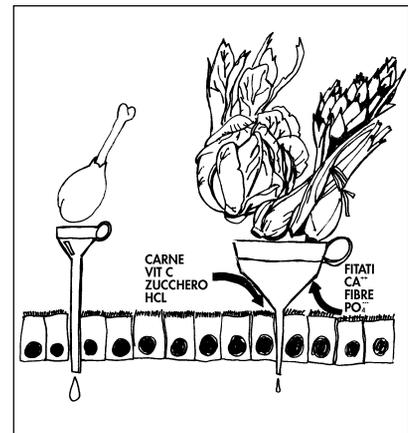


Figura 1. Il ferro eminico si assorbe in maniera scarsamente condizionata dagli altri costituenti della dieta. Il ferro non eminico costituisce il 90% del ferro alimentare ma poco più del 50% del ferro assorbito; il suo assorbimento è condizionato negativamente da calcio, fosfati, fitati e fibre, e positivamente dalla presenza di carne, zucchero, acido cloridrico, acido ascorbico (vit C).

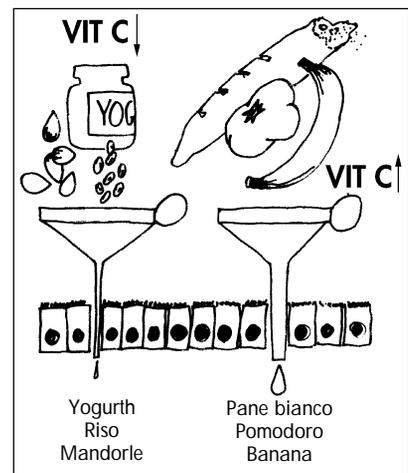


Figura 2. L'acido ascorbico contenuto negli alimenti non carnei è il più potente fattore condizionante l'assorbimento del ferro.

stituito dal ferro eminico e dal ferro non eminico. Il primo comprende soltanto il 10-15% del ferro alimentare, in una dieta di tipo occidentale (ma può essere contenuto in quantità molto minori nei paesi in via di sviluppo) ma, essendo molto meglio assorbito di quello non eminico, rappresenta da un terzo alla metà del ferro assorbito⁴. Di fatto il ferro eminico viene assorbito indipendentemente dalla presenza di altri fattori dietetici. Il ferro non eminico costituisce il 90% del ferro alimentare, ma soltanto il 60% del ferro assorbito.

L'assorbimento del ferro non eminico (Figura 1) è regolato dalla presenza nella dieta

di sostanze che lo facilitano o lo ostacolano. Esso è facilitato dagli acidi organici (acido ascorbico, acido citrico ecc.), da alcuni zuccheri come il fruttosio, da alcuni aminoacidi e da peptidi, dall'alcool. L'acido ascorbico facilita l'assorbimento del ferro formando con esso un complesso, e convertendo il ferro dalla forma trivalente a quella bivalente, che è quella meglio assorbita. L'assorbimento del ferro è invece ostacolato da numerose sostanze, come i fitati, che sono largamente presenti nei vegetali. Pertanto le diete ricche di carne sono allo stesso tempo ricche di ferro facilmente assorbibile e di sostanze che ne facilitano l'assorbimento. Al contrario, le diete povere di carne, oltre a contenere ferro poco assorbibile, sono ricche di sostanze che inibiscono l'assorbimento. Il fattore che principalmente controlla l'assorbimento del ferro non eminico è la ricchezza in vitamina C degli alimenti che lo contengono (Figura 2).

La presenza di sostanze che inibiscono l'assorbimento del ferro negli alimenti di origine vegetale spiega perché l'assorbimento del ferro contenuto nel latte umano peggiora nel passaggio dall'alimentazione esclusivamente latte a quella che comprende farine ecc.

È importante notare che il tè, che viene tanto spesso somministrato ai bambini, è un potente inibitore dell'assorbimento del ferro. Pertanto, l'uso del tè in età infantile non può essere raccomandato.

Il ferro contenuto negli alimenti usati per lo svezzamento è in quantità inferiore a quella necessaria per l'emoglobinogenesi, una volta che i depositi di ferro neonatali siano esauriti. Per garantire all'organismo il fabbisogno di ferro si è ritenuto opportuno fortificare il latte e gli alimenti per la prima infanzia. L'aggiunta di ferro agli alimenti può sortire risultati vantaggiosi se vengono risolti numerosi problemi di ordine pratico, legati al fatto che i composti del ferro che sono meglio assorbiti sono anche quelli che più facilmente causano modificazioni svantaggiose delle qualità organolettiche dei cibi. Il ferro che è più spesso utilizzato per l'arricchimento dei latti formulati è il ferro solfato, nella quantità di 5-12 mg per litro. Il ferro solfato aggiunto al latte è scarsamente assorbito a causa della presenza nel latte vaccino di sostanze che inibiscono l'assorbimento, come il calcio e la caseina. Si è posto rimedio a questo inconveniente aggiungendo, insieme al ferro solfato in quantità elevate, che si aggirano tra i 200 e i 500 mg per chilogrammo di ferro facilmente assorbibile, vitamina C nella quantità di 100-200 mg per litro. Questo

procedimento si è dimostrato in grado di migliorare lo stato del ferro organico (Figura 3).

In alcuni paesi, il ferro è stato aggiunto ad alimenti di largo consumo come il sale (in India), o lo zucchero (in Guatemala), non sempre con successo⁶.

DEFICIENZA DI FERRO

Quando per un qualsiasi motivo le quantità di ferro disponibili per l'organismo sono minori di quelle necessarie, si stabilisce una condizione di carenza di ferro (Figura 4).

Questa condizione si evolve attraverso una serie di eventi che, in senso temporale, sono i seguenti:

1. la riduzione, in un primo tempo, e la scomparsa, più tardi, dei depositi di ferro;
2. la riduzione del ferro circolante e l'iniziale compromissione dell'eritropoiesi, con la comparsa in circolo di emazie che contengono una ridotta quantità di emoglobina;
3. l'ulteriore compromissione dell'emoglobinosintesi, con conseguente comparsa di anemia, cioè con abbassamento del tasso di Hb a valori inferiori a quelli appropriati per l'età e il sesso.

Gli stati del ferro organismico descritti più sopra vengono indicati con diversi termini, ad esempio deplezione dei depositi di ferro, carenza di ferro senza anemia e anemia ferropriva.

La carenza di ferro può essere dovuta a numerose cause, che cambiano nelle diverse epoche della età evolutiva. In epoca neonatale una riduzione dei depositi di ferro è dovuta a emorragie che si

verificano durante la vita intrauterina (emorragia fetto-materna, fetto-fetale, retroplacentare) o al momento del parto o, infine, al precoce clampaggio del funicolo ombelicale.

Superata l'età neonatale, la carenza di ferro può essere riportata ai seguenti meccanismi:

- a) Accrescimento.** L'accrescimento può essere seguito da carenza di ferro quando esso è molto rapido, come si osserva negli immaturi o nella rialimentazione dei bambini in precedenza mal nutriti o nell'adolescenza.
- b) Inadeguata introduzione alimentare di ferro.** Diete povere di ferro possono essere adottate per motivi di costume. È ovvio che nei paesi in via di sviluppo diete povere di ferro sono possibili, visto l'elevato costo degli alimenti contenenti ferro eminico.
- c) Ridotto assorbimento.** Le cause più frequenti di ridotto assorbimento sono costituite dalla malattia celiaca e, limita-

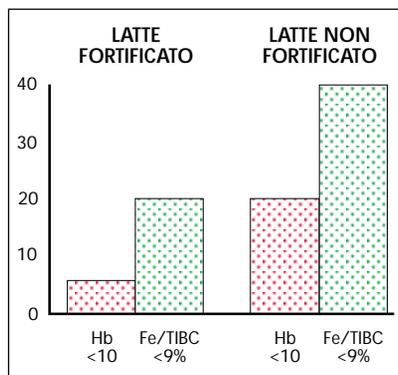


Figura 3. Percentuale di bambini con carenza di Hb (<10) e transferrina iposaturata (Fe/TIBC<9%) a 15 mesi di età, in un regime con latte fortificato e non fortificato con ferro.

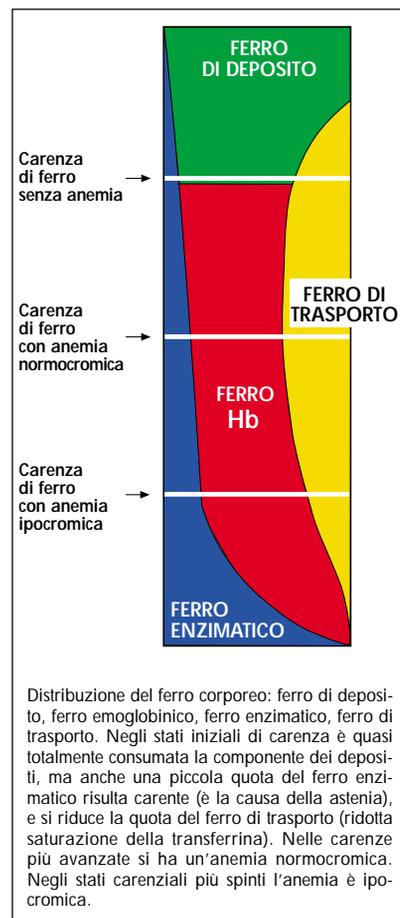


Figura 4

| ESAMI UTILIZZATI PER LA DIMOSTRAZIONE DELLA CARENZA DI FERRO | | |
|--|---|---|
| | Esame | Reperto nella carenza di ferro |
| Valutazione del ferro dei depositi | Biopsia midollare Ferritina sierica | Assenza Riduzione |
| Valutazione del ferro circolante | Sideremia Transferrinemia Saturazione della transferrina Recettore solubile della transferrina | Riduzione Aumento Riduzione Aumento |
| Valutazione della eritropoiesi | Porfirine libere eritrocitarie MCH MCV MCHC Distribuzione dei volumi eritrocitari | Aumento Riduzione Riduzione Riduzione Aumento |
| Valutazione dell'anemia | Emoglobina circolante | Riduzione |

Tabella 1

tamente al primo anno di vita, dalla intolleranza alle proteine del latte vaccino. La terza causa è costituita da una sindrome eterogenea, caratterizzata dalla contemporanea presenza di anemia e di ipoproteinemica⁸, diversa da quella descritta in passato, che era dovuta principalmente all'uso di latte non sottoposto a procedimenti termici⁹.

Questa sindrome non si associa ad alterazioni istologiche della mucosa intestinale e risponde molto bene alla somministrazione di ferro. Malassorbimento di ferro può aversi anche quando la carenza di ferro è grave¹⁰.

Recentemente sono state identificate nuove cause di malassorbimento del ferro. Una di esse è costituita dall'infezione da *Helicobacter pylori* che si è dimostrata in grado di causare anemia sideropenica refrattaria alla somministrazione di ferro per via orale¹¹. Il meccanismo con il quale l'infezione da *Helicobacter pylori* interferisce con l'assorbimento del ferro rimane da chiarire.

Un'altra causa è costituita dall'infezione da HIV¹².

Nei paesi in via di sviluppo la causa più frequente di aumentate perdite è costituita dalle parassitosi intestinali, da organismi uni o multicellulari. Nei paesi a elevato standard economico una causa frequente di aumentate perdite di sangue durante il primo anno di vita è costituita dall'alimentazione con latte vaccino, che comporta un incremento delle perdite di sangue occulto, soprattutto se esso non è sottoposto a trattamento termico o ad altri procedimenti¹³.

Numerose sono le condizioni che possono accompagnarsi ad aumentata perdita di sangue, occulto o macroscopico. È importante ricordare che qualsiasi stato di carenza di ferro che non è spiegato da altre cause deve far ricercare attentamente le perdite di sangue a livello del tubo gastroenterico.

Una menzione a parte merita la malattia infiammatoria intestinale cronica, in considerazione del suo progressivo aumento di frequenza e del fatto che la malattia di Crohn può presentarsi all'inizio con il quadro di una anemia da carenza di ferro che non risponde alla terapia. È anche degno di nota il fatto che l'assunzione di aspirina, anche a piccole dosi, comporta un aumento delle perdite di sangue occulto oltre al rischio di perdite importanti in caso di lesioni macroscopiche della mucosa gastrica¹⁴.

d) Perdite eccessive di sangue. Nei soggetti di sesso femminile in età adolescenziale la causa più importante di aumentata perdita di sangue è costituita dalla emorragia uterina disfunzionale. Questa condizione è caratterizzata da intervalli mestruali inferiori ai 21 giorni, da una durata del ciclo mestruale superiore a 7 giorni e dall'impiego di un numero di assorbenti inzuppati maggiore di 8 nelle 24 ore.

e) Deficienza funzionale di ferro. Questo termine è stato coniato per indicare una situazione nella quale i depositi di ferro sono normali o anche aumentati, ma il rifornimento di ferro al tessuto eritropoietico è inferiore a quello richiesto.

Questa situazione può verificarsi in seguito alla somministrazione di eritropoietina, in seguito alla quale si ha una espansione dell'attività eritropoietica che non trova un parallelo nell'accelerazione dell'apporto di ferro¹⁵.

VALUTAZIONE DELLO STATO DEL FERRO CORPOREO

Gli esami che permettono di valutare lo stato del ferro organismico sono riportati nella *Tabella 1*. Oltre che con gli esami riportati, la valutazione del ferro corporeo può essere fatta per mezzo di indagini strumentali, come la biosusciometria o la risonanza magnetica nucleare.

Tuttavia, questi esami, dei quali la biosusciometria sembra essere il più preciso, sono utili per valutare l'eccesso di ferro, ma non sono utili in caso di carenza. Altrettanto vale per la biopsia epatica e per la determinazione del ferro urinario dopo iniezione di desferrioxamina.

Il ricorso alla biopsia midollare, come mezzo di valutazione dei depositi di ferro, sembra essere più frequente in altri paesi che nel nostro e nella pratica internistica piuttosto che in quella pediatrica. Personalmente ritengo che in età pediatrica il ricorso alla biopsia midollare sia indicato soltanto quando la valutazione dello stato del ferro non è stata possibile impiegando tutti gli altri mezzi dei quali si dispone.

Attualmente questa è una evenienza molto rara.

Un commento più esteso meritano la determinazione della ferritina e quella del recettore solubile della transferrina. Negli individui sani il tasso di ferritina sierica si è dimostrato strettamente correlato alla quantità di ferro mobilizzato con il salasso, al ferro colorabile dei macrofagi del tessuto eritropoietico, alla concentrazione del ferro non eminico e della ferritina del midollo osseo. Pertanto, la determinazione della ferritina sierica è divenuta l'esame di riferimento per la valutazione dello stato dei depositi di ferro, dopo che, nel 1972, Addison e collaboratori hanno descritto per la prima volta un metodo di determinazione¹⁶.

Nei maschi adulti sani il tasso di ferritina sierica è compreso tra 15 e 300 ng/ml; nelle femmine in età feconda il tasso è più basso a causa delle perdite di sangue mestruale. In età evolutiva i valori della ferritina presentano ampie variazioni.

In termini generali, i depositi di ferro sono fisiologicamente minori nell'età evolutiva che nell'adulto e quindi, mentre in quest'ultimo viene considerato indicativo di deficienza di ferro un tasso di ferritina inferiore ai 12 ng/ml, nel bambino viene considerato indice di carenza di ferro un tasso di ferritina inferiore ai 10 ng/ml.

Vi sono condizioni nelle quali la correlazione tra tasso della ferritina sierica e stato dei depositi di ferro è perduta.

Ridotti valori di ferritina sierica, rispetto a quelli attesi in base all'entità dei depositi, si hanno nella carenza di vitamina C e nell'ipotiroidismo. Valori abnormemente elevati si hanno nelle malattie epatiche, in alcune malattie tumorali e nelle infiammazioni, nelle quali l'aumento del tasso di ferritina è dovuto alla deviazione del ferro nel tessuto reticoloendoteliale. Il tasso di ferritina plasmatica può mantenersi elevato per alcune settimane dopo la guarigione del processo infiammatorio.

I bambini vanno incontro frequentemente a processi infiammatori che, anche se acuti e di breve durata, possono essere causa di aumento della ferritinemia. In considerazione di questo, è necessario seguire delle norme di cautela, cioè eseguire i prelievi di sangue per il controllo del quadro ematico e dello stato del ferro a buona distanza dai processi infiammatori, e aumentare a 25 ng/ml il valore soglia per la diagnosi di carenza di ferro quando la presenza di processi infiammatori è documentata dal quadro clinico o da altri esami di laboratorio.

Nei pazienti con insufficienza renale, nei quali la dialisi comporta una perdita di sangue e quindi lo stabilirsi inevitabile di una carenza di ferro, la somministrazione profilattica di ferro è indicata quando la ferritinemia scende al di sotto di 50 ng/ml.

Infine, la correlazione lineare tra tasso della ferritina sierica ed entità dei depositi di ferro manca quando questi sono molto aumentati.

IL RECETTORE SOLUBILE DELLA TRANSFERRINA SIERICA

Le funzioni di trasporto e deposito del ferro sono effettuate da 3 proteine, cioè:

- la transferrina, che è la sola proteina in grado di trasportare il ferro all'interno delle cellule;
- il recettore della transferrina, che è il solo meccanismo fisiologico che permette il trasporto all'interno della cellula del ferro legato alla transferrina;
- la ferritina, che è la proteina di deposito.

Recentemente è stata descritta una nuova classe di proteine, dette IRP1 e IRP2 (dove IRP sta per *iron regulatory protein*) che coordinano la sintesi intracellulare del recettore della transferrina e della ferritina.

La dimostrazione che il ferro transferrinato è il solo ferro che potrà essere utilizzato dalle cellule eritroidi per la sintesi dell'eme è confermata da numerosi dati in vitro e in vivo e dalla osservazione che i soggetti con attransferrinemia ereditaria presentano una grave anemia ipocromica. Il passaggio del ferro dalla transferrina sierica all'interno della cellula avviene attraverso l'interazione della transferrina sierica con il recettore della transferrina. Il complesso transferrina-recettore della transferrina viene portato per mezzo di una vescicola endocitica all'interno della cellula, dove esso viene dissociato. Il ferro rimane nel citosol, il complesso recettore-transferrina viene riportato alla superficie della cellula per essere riciclato (Figura 5).

Tutte le cellule presentano sulla loro superficie il recettore per la transferrina, in numero inversamente proporzionale alla disponibilità di ferro. Questo significa che la carenza di ferro è seguita da una immediata induzione della sintesi

del recettore della transferrina.

Nel siero è presente una forma solubile del recettore della transferrina, sotto forma di complesso transferrina-recettore. Poiché la concentrazione del recettore solubile della transferrina dipende dalla concentrazione di membrana, e poiché la concentrazione di quest'ultimo dipende, come si è detto precedentemente, dalla disponibilità di ferro, il dosaggio del recettore solubile è stato proposto come un mezzo semplice e non invasivo per la diagnosi della carenza di ferro¹⁷. Anche l'espansione del tessuto eritropoietico midollare, che si osserva nelle anemie emolitiche, e la megaloblastosi si accompagnano ad aumentati tassi plasmatici di recettore solubile della transferrina. Questo può essere un elemento di confusione, sebbene la presenza di anemia emolitica e di megaloblastosi sia facilmente evidenziata.

Il rapporto recettore solubile della transferrina/logaritmo del tasso della ferritina sembra essere un indice più preciso dello stato dei depositi di ferro, permettendo così la differenziazione tra l'anemia da carenza di ferro e l'anemia delle malattie croniche, che sono la più frequente causa di confusione¹⁸. I tassi del recettore solubile della transferrina nel siero sono di circa 6 mg/ml. È possibile che i valori varino in rapporto al metodo adottato. Non risulta dalla letteratura che siano disponibili valori di riferimento per il recettore solubile della transferrina specifici per l'età evolutiva.

IL METABOLISMO DEL FERRO NELL'ADOLESCENTE

Lo sviluppo puberale comporta un aumentato rischio di carenza di ferro per varie cause:

- la diluizione del ferro organismico do-

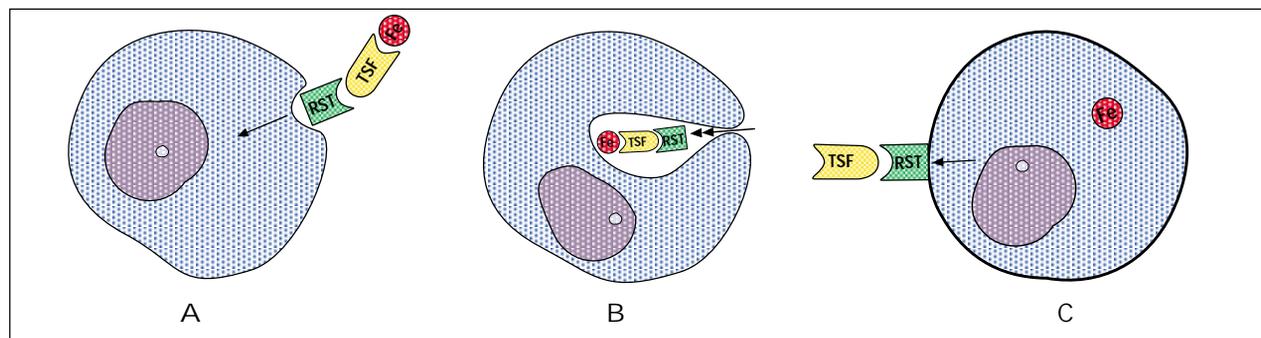


Figura 5. Il complesso ferro+transferrina (Fe+TSF) si lega al recettore solubile per la transferrina (RST) sulla superficie cellulare (A), entra nella cellula per endocitosi (B) e poi ritorna libero lasciando il ferro a disposizione del metabolismo cellulare (C).

vuta al rapido accrescimento;

- le maggiori richieste a seguito dell'attivazione dell'eritropoiesi;
- le perdite dovute, nelle femmine, dallo stabilirsi dei flussi mestruali;
- le peculiari abitudini alimentari.

Un ulteriore fattore che può facilitare la carenza di ferro è costituito dal possibile inizio dell'attività sportiva di tipo agonistico, che può accompagnarsi ad aumentate perdite di ferro attraverso il sudore, al danno meccanico eritrocitario e all'ematuria¹⁹.

Il fabbisogno di ferro degli adolescenti è stato valutato in maniera diversa negli USA e in Europa. Negli USA, nel 1989, è stato calcolato che durante il periodo di accrescimento rapido puberale il fabbisogno giornaliero di ferro è pari a 12 mg nei maschi e a 15 mg nelle femmine mestruate. Nel 1992 il comitato scientifico per i cibi della UE ha calcolato che l'apporto raccomandato di ferro nella banda di età compresa fra gli 11 e i 14 anni è pari a 10 mg nei maschi e a 22 mg nelle femmine, mentre nella banda di età compresa fra i 15 e i 17 anni è pari a 13 mg nei maschi e a 21 mg nelle femmine. Nel nostro paese, Salvioli e collaboratori²⁰ hanno riscontrato negli anni 80 che il 10% dei maschi e il 16,5% delle femmine di età compresa tra i 12 e i 14 anni erano sideropenici.

La crescita in epoca puberale provoca il maggiore fabbisogno di ferro sia nei maschi che nelle femmine, a causa della maggiore espansione della massa magra. I maschi che hanno uno sviluppo al 50° percentile hanno bisogno di 42 mg di ferro per kilogrammo di peso acquisito, mentre le femmine ne richiedono 31. Le differenze nel ritmo di crescita possono condizionare notevolmente il fabbisogno. È stato calcolato che il fabbisogno di ferro di un adolescente che abbia un accrescimento al 97° percentile è doppio di quello di un soggetto di pari età, il cui accrescimento si collochi al 3° percentile.

I DATI ITALIANI SULLA CARENZA DI FERRO IN ETÀ EVOLUTIVA

I dati relativi alla carenza di ferro nella popolazione italiana in età evolutiva indicano che essa ha una elevata prevalenza, che è però minore negli anni più recenti che in passato. Cataldo e collaboratori nel 1993 hanno studiato un gruppo di 556 bambini palermitani di età compresa fra i 9 e i 36 mesi, e hanno riscontrato carenza di ferro nel 48, nel

44 e nel 27% dei bambini di età compresa rispettivamente fra i 9 e i 15, fra i 16 e i 24 e fra i 25 e i 36 mesi. Gli Autori ritengono che l'alta prevalenza della carenza di ferro possa essere dovuta a errori nell'alimentazione (breve durata dell'allattamento materno, precoce inserimento di farine nella dieta, precoce uso di latte vaccino non fortificato)²¹.

Salvioli e collaboratori, più recentemente, hanno confrontato lo stato del ferro organismico in due gruppi di bambini bolognesi, di età compresa fra i 9 e i 36 mesi nel 1983 e fra i 9 e i 15 mesi nel 1992. Gli Autori hanno trovato che, nel 1983, il 5% dei bambini esaminati erano anemici, e il 20,7% aveva carenza di ferro senza anemia, mentre nel 1992 i valori corrispondenti erano pari all'1,3% e al 10,3%. Gli Autori attribuiscono il miglioramento dello stato del ferro a diversi fattori, il più frequente e più prolungato dei quali risulta essere il ricorso all'alimentazione latte materna, e il più diffuso impiego dei latti formulati fortificati²². Un calo della prevalenza di carenza di ferro è stato riscontrato in altre aree dell'occidente²³, ma vi sono eccezioni²⁴.

Bibliografia

1. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA: *Iron Metabolism in Man*. Blackwell Scientific, Oxford.
2. Green R, Chalton R, Seftel H, et al: Body iron excretion in man. A collaborative study. *Am J Med* 45, 336-353, 1968.
3. Pisacane A, De Vizia B, Valiante A, et al: Iron status in breast-fed infants. *J Pediatr* 127, 429-31, 1995.
4. Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L, Isaksson B, et al: Food iron absorption in man. Application of two-pool extrinsic tag method to measure heme and non heme iron absorption from the whole diet. *J Clin Invest* 53, 247-255, 1974.
5. Oski FA e Landaw SA: Inhibition of iron absorption from human milk by baby food. *Am J Dis Child* 134, 459-460, 1980.
6. Hurrell RI: Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutrition Reviews* 55, 210-222, 1997.
7. Chierici R, Sawatzki G, et al: Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin. 2. Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr* 81, 475-9, 1992.
8. Lindstrom U, Perkkio M, et al: Iron deficiency anemia with hypoproteinemia. *Arch Dis Child* 58, 438, 1983.
9. Wilson JF, Lahey, et al: Studies on iron

metabolism. V. Further observations on cow's milk-induced gastrointestinal bleeding in infants with iron-deficiency anemia. *J Pediatr* 84, 355, 1974.

10. Kimber C, Weintraub LR: Malabsorption of iron secondary to iron deficiency. *N Engl J Med* 279, 453, 1968.

11. Dufour C, Brisigatti M, Fabretti G, et al: *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 17, 225-227, 1993.

12. Cataldo A, Tarallo L, Palomba E, et al: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 22, 359, 1996.

13. Fomon SJ, Ziegler EE, et al: Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr* 98, 540, 1981.

14. Person RN Jr, Holt PR, et al: Aspirin and gastrointestinal bleeding. Chromate 51 blood loss studies. *Am J Med* 31, 259, 1961.

15. Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C: Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood* 89, 4248-67, 1997.

16. Addison GM, Bneamish MR, Hales CN, et al: An immunoreactive assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 25, 326-329, 1972.

17. Cazzola M, Beguin Y: New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Br J Haematol* 80, 278, 1992.

18. Punnonen K, Iyala K, E Rajamaki A: Serum receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 89, 1052-57, 1997.

19. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, et al: Iron state in female adolescents runners. *Am J Dis Child* 146, 803-5, 1992.

20. Salvioli GP, Faldella G, Alessandrini R, et al: Prevalenza della carenza marziale nell'adolescenza. *La Clinica Pediatrica* 66, 103-10, 1984.

21. Cataldo E, Paternostro D, Trippicedi MA, et al: La carenza marziale nel bambino sano: prevalenza, suoi rapporti con le abitudini alimentari e possibilità di prevenzione. *Rivista Italiana di Pediatria* 19, 477-83, 1993.

22. Salvioli GP, Faldella G, Alessandrini R, et al: Iron nutrition and iron status changes in Italian infants in the last decade. *Ann Istit Super Sanità* 31, 455-59, 1995.

23. Sdherry B, Bister D, Yip R: Continuation of decline in prevalence of anemia in low income children. The Vermont experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151, 928-30, 1997.

24. Folen AM, Mir MA: Iron deficiency in 1 to 3 year-old children. A pediatric failure? *Arch Pediatr Adolesc Med* 151, 986-8, 1997.

