

## Una speciale anemia sideropenica

MIRELLA DAVITTO<sup>1</sup>, GIULIA ANSALDI<sup>1</sup>, ANNA MONDINO<sup>1</sup>, ENZA GIGLIONE<sup>2</sup>, CRISTINA MARIA MADDALENA FIORITO<sup>2</sup>, ANNARITA CONCONI<sup>2</sup>, PAOLA DELBINI<sup>3</sup>, VALENTINA VAJA<sup>3</sup>, ANNAMARTINA FRANZIL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ematologia, Dipartimento di scienze pediatriche, Università di Torino

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, dipartimento materno-infantile, Università degli studi di Novara

<sup>3</sup>Fondazione IRCCS "Ca Granda" Policinico, Università di Milano

Indirizzo per corrispondenza: [annamartina77@yahoo.it](mailto:annamartina77@yahoo.it)

### A case of iron-refractory iron deficiency anemia

[Riassunto](#)  
[Caso clinico](#)  
[Discussione](#)  
[Bibliografia](#)

#### Key words

Microcytic anemia, Abnormal iron absorption and iron utilization, Autosomal recessive inheritance

#### Abstract

*Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) is an autosomal recessive disorder characterized by: congenital hypochromic, microcytic anemia, very low mean corpuscular erythrocyte volume, low transferrin saturation, poor response to oral iron supplementation (abnormal iron absorption) and partial response to parenteral iron therapy (abnormal iron utilization).*

*IRIDA has recently been shown to be caused by mutations in the gene Tmprss6 (located on the chromosome 22), which encodes a transmembrane serine-protease expressed by the liver, which modulates hepcidin. Hepcidin promotes the internalization and degradation of ferroportin in lysosomes. As a consequence, both iron absorption from the intestine and iron release from macrophage stores are inhibited.*

### RIASSUNTO

L'anemia ferro-carente ferro-refrattaria (IRIDA) è un'anemia ipocromica microcitica congenita, a trasmissione autosomica recessiva con MCV molto basso, bassa saturazione della transferrina, scarsa risposta al ferro somministrato sia per via orale sia per via parenterale.

L'epcidina è un peptide, prodotto dal fegato, che controlla il metabolismo del ferro promuovendo l'internalizzazione e la degradazione della ferroportina nei lisosomi; la ferroportina controlla a sua volta l'assorbimento intestinale di ferro e il corretto trasporto del metallo nel macrofago. L'attività dell'epcidina è regolata da una serina proteasi transmembrana, codificata dal gene Tmprss6 (cromosoma 22), che risulta mutato in questa condizione patologica.

### CASO CLINICO

Luca giunge alla nostra osservazione all'età 13 anni per anemia sideropenica "cronica".

All'età di cinque anni un esame emocromocitometrico occasionale evidenzia la presenza di anemia microcitica (Hb: 8 g/dl, MCV:55 fl), con conta reticolocitaria 45000/ul, ferritina 7,3 ng/ml e sideremia 10 µg/dl. Viene avviata supplementazione marziale per via orale senza miglioramento significativo dei parametri ematologici (Hb 8,7 g/dl, HCT 31%, MCV 57 fl, ferritina 59 ng/ml, sideremia 16 µg/dl, transferrina 233 mg/dl, saturazione transferrina 4%). Viene per tale motivo sottoposto a numerosi accertamenti.

Per escludere un'emoglobinopatia, quale concausa della microcitosi, viene eseguita l'elettroforesi dell'emoglobina risultata nella norma.

Vengono avviate indagini volte allo studio del tratto gastrointestinale nell'ipotesi di una perdita cronica

(ricerca di sangue occulto fecale, antigene fecale per *Helicobacter pylori* e Urea Breath Test, colonscopia, esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e scintigrafia intestinale per escludere un diverticolo di Meckel) e di un malassorbimento (tra gli altri screening per la malattia celiaca, coproculture e ricerche parassitologiche nelle feci). In occasione della prima EGDS si dimostra un'infezione da *Giardia lamblia* e si avvia un ciclo eradicante con metronidazolo.

Nel sospetto di un'alterazione congenita dell'emopoiesi viene sottoposto a osteomiobiosi che mostra normale cellularità e maturazione emopoietica.

Per il persistere dell'anemia viene sottoposto a una seconda EGDS, che non risulta dirimente, al pari di tutte le altre indagini.

Dopo alcuni cicli di supplementazione marziale per via orale, sempre inefficaci, esegue un trattamento con ferro per via parenterale (90 mg di gluconato ferro sodico a cadenza settimanale per 5 settimane) con un discreto risultato: l'emoglobina prima del trattamento è pari a 9,7 g/dl (MCV 62,2 fl), l'emoglobina alla fine del trattamento risulta pari a 11,3 g/dl (MCV 69 fl).

Quando giunge alla nostra osservazione, il ragazzo presenta nuovamente i parametri classici di un'anemia sideropenica: Hb 10,6 g/dl, MCV 63,8 fl, saturazione della transferrina 6%.

Le cause più comuni di anemia sideropenica erano già state indagate. Pertanto, per escludere un'aceruloplasminemia viene eseguito il dosaggio della ceruloplasmina, che risulta normale; il valore elevato di transferrina (312 mg/dl) permette di escludere un'ipotransferrinemia.

Prima di effettuare un nuovo tentativo terapeutico con ferro per via parenterale, si ritiene indispensabile escludere una malattia da accumulo di ferro. La normalità della spirometria e della biosusciometria magnetica SQUID esclude con ragionevole certezza un accumulo polmonare (emosiderosi polmonare) e un accumulo epatico, rispettivamente.

Si ripristina, dunque, il trattamento con ferro sucralfato per via parenterale (100 mg/settimana x 8 settimane) ottenendo un discreto incremento del livello di emoglobina (11,4 g/dl). Purtroppo, Luca ritorna alla nostra attenzione dopo 6 mesi, ancora una volta anemico.

Esclusa nuovamente l'ipotesi di anemia da perdite gastrointestinali, ci si orienta verso la ricerca di alterazioni a carico delle proteine coinvolte nel metabolismo del ferro, in particolare DMT1 e TMPRSS6. L'analisi molecolare evidenzia così una mutazione di TMPRSS6 (V736A in omozigosi), permettendo la diagnosi di IRIDA (*Iron Refractory Iron Deficiency Anemia*). I genitori risultano eterozigoti per la medesima mutazione.

## DISCUSSIONE

L'anemia microcitica è la forma di anemia più comune dell'età pediatrica. Comprende un gruppo molto eterogeneo di patologie che possono sia acquisite che dovute a un difetto congenito.

La presenza di globuli rossi con volume corpuscolare medio (MCV) ridotto è dovuta generalmente a una ridotta sintesi di emoglobina. Essa può essere ricondotta sia a difetti di assorbimento o di disponibilità di ferro, sia a difetti della sintesi globinica (emoglobinopatie) o del gruppo eme.

Tra le forme acquisite, la causa più frequente è la carenza di ferro; secondo le statistiche del WHO, il 43% dei bambini di tutto il mondo sono sideropenici<sup>1</sup> e nei paesi industrializzati il 17% dei bambini sotto i 5 anni soffre di anemia sideropenica<sup>2</sup>.

La carenza di ferro è definita da una saturazione di transferrina <10% e da valori di ferritina <12 mg/l<sup>3</sup>. Le cause della carenza di ferro sono l'apporto insufficiente, il malassorbimento intestinale, la perdita da sanguinamento e l'aumentato fabbisogno ([Tabella 1](#)).

| CAUSE DI CARENZA DI FERRO   |
|---|
| <b>INADEGUATO APPORTO</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Svezzamento tardivo</li> <li>• Prematurità, gemellarità</li> <li>• Dieta priva di carne, malnutrizione</li> </ul>  |
| <b>AUMENTATO FABBISOGNO</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scatto di crescita</li> <li>• Gravidanza</li> <li>• Terapia con eritropoietina</li> </ul>  |
| <b>PERDITA</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menorragia</li> <li>• Sanguinamento gastrointestinale</li> <li>• Emosideruria per emolisi intravascolare</li> <li>• Infezioni da parassiti</li> </ul>  |
| <b>MALASSORBIMENTO INTESTINALE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celiachia</li> <li>• Gastrite atrofica autoimmune</li> <li>• Gastrite da H.Pylori</li> <li>• Infiammazione cronica</li> <li>• Dieta con inibitori dell'assorbimento intestinale di ferro (fitati, proteine del latte vaccino)</li> <li>• IRIDA*</li> </ul> |
| <b>ALTERATO METABOLISMO DEL FERRO</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emosiderosi polmonare</li> <li>• Anemia sideroblastica</li> <li>• Atransferrinemia</li> <li>• IRIDA</li> </ul>   |
| <i>* Iron-refractory iron deficiency anemia</i>   |

Tabella 1. Cause di anemia sideropenica

La causa più frequente di anemia sideropenica in età pediatrica è l'inadeguato apporto marziale da svezzamento tardivo<sup>4</sup>. Secondo le linee guida WHO nei neonati sani, nati a termine di gravidanza, l'allattamento materno esclusivo deve essere mantenuto fino al sesto mese di vita; l'Accademia Americana di Pediatria (AAP) lo raccomanda almeno per quattro mesi ma comunque preferibilmente fino a sei mesi. Un neonato "normale" in allattamento materno esclusivo ha riserve di ferro solo sino al raddoppio del peso neonatale: le scorte fisiologiche si esauriscono, infatti, tra il quarto e il sesto mese di vita. L'allattamento al seno se viene mantenuto esclusivo oltre il sesto mese di vita è associato a un aumentato rischio di anemia sideropenica a nove mesi di vita<sup>5</sup>.

Durante l'infanzia il ferro è necessario sia per l'espansione della massa eritrocitaria che per l'accrescimento staturò-ponderale, nell'adulto invece il ferro è utilizzato esclusivamente per l'emopoiesi; questo spiega la maggiore gravità dell'anemia nell'età infantile rispetto all'età adulta.

Proseguendo nella disamina diagnostica, occorre indagare i casi da causa non chiarita e/o non responsivi al trattamento marziale per alterazione di proteine implicate nel metabolismo del ferro dovute a un difetto genetico.

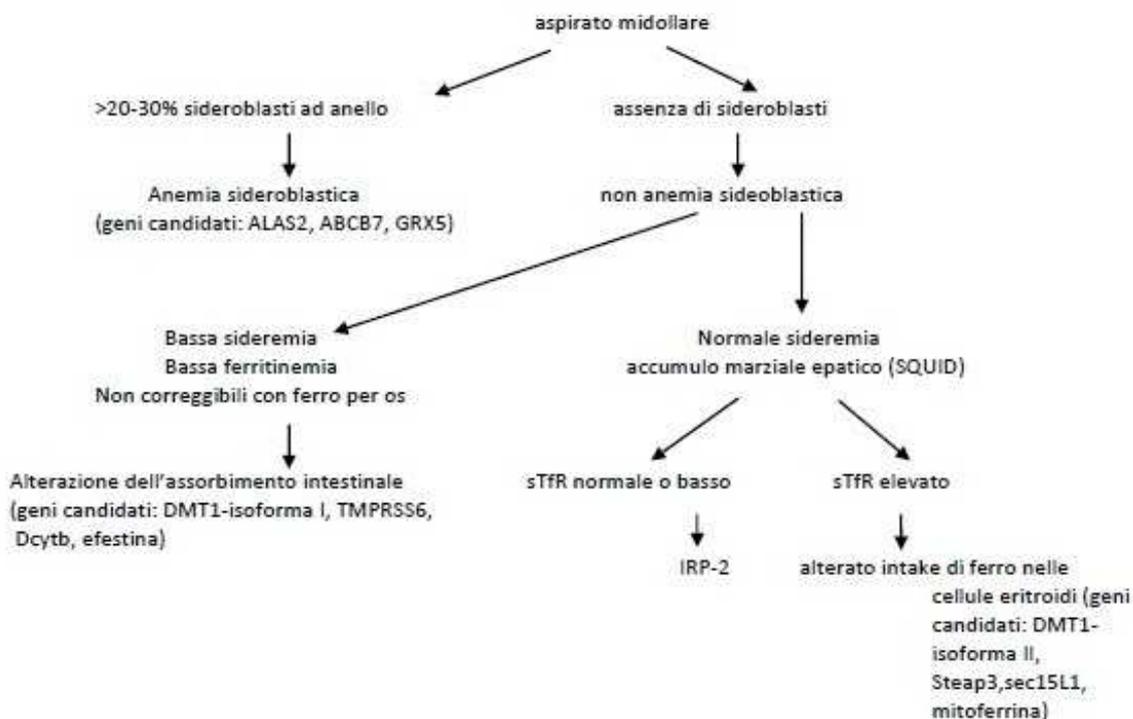
Per identificare i geni potenzialmente mutati nell'anemia ipocromica microcitica, si propone la [Figura 1](#)<sup>6</sup>

## ALBERO DECISIONALE PER L'IDENTIFICAZIONE DEI GENI CANDIDATI NELL'ANEMIA IPOCROMICA

## MICROCITICA

Esclusione diagnostica di:

- Sideropenia
- Emoglobinopatie
- Sferocitosi, ellissocitosi
- Avvelenamento con metalli pesanti
- Atransferrinemia, aceruloplasminemia



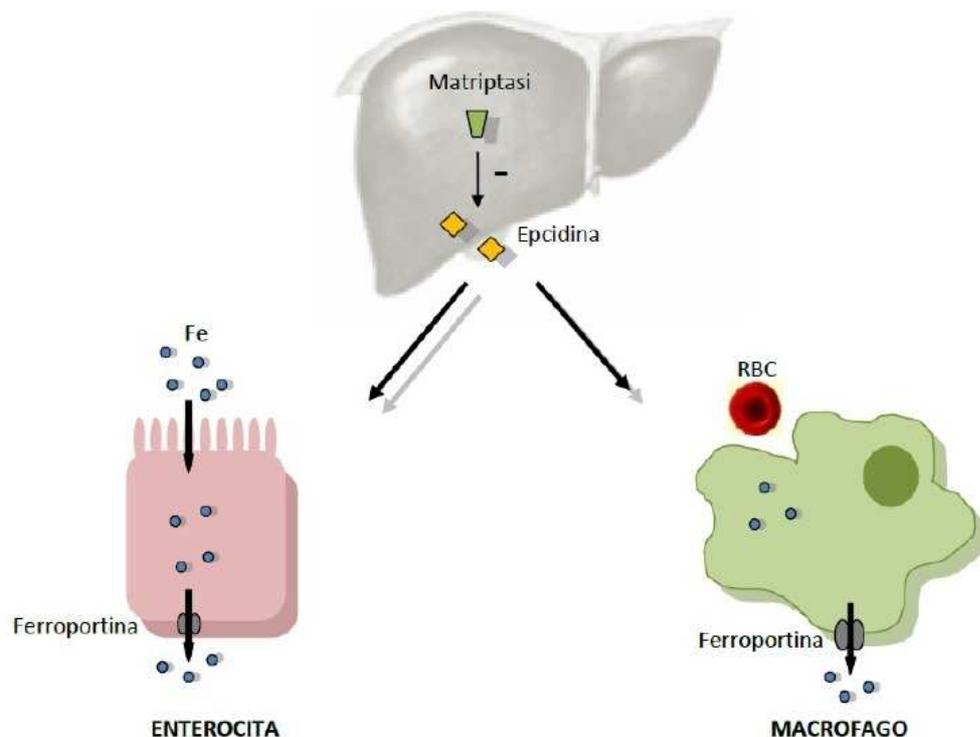
**Figura 1.** Albero decisionale per l'identificazione dei geni candidati nell'anemia ipocromica. Adattato da Iolascon, et al. 20096.

Nel caso di Luca, numerosi test diagnostici hanno escluso cause acquisite di carenza marziale quali perdite ematiche gastroenteriche, malattie infiammatorie croniche, sindromi malassorbitive e cause ereditarie di microcitosi.

Così com'è avvenuto per Luca, i casi di anemia sideropenica non responsivi al trattamento di ferro per os e solo parzialmente al ferro parenterale devono essere indagati per IRIDA.

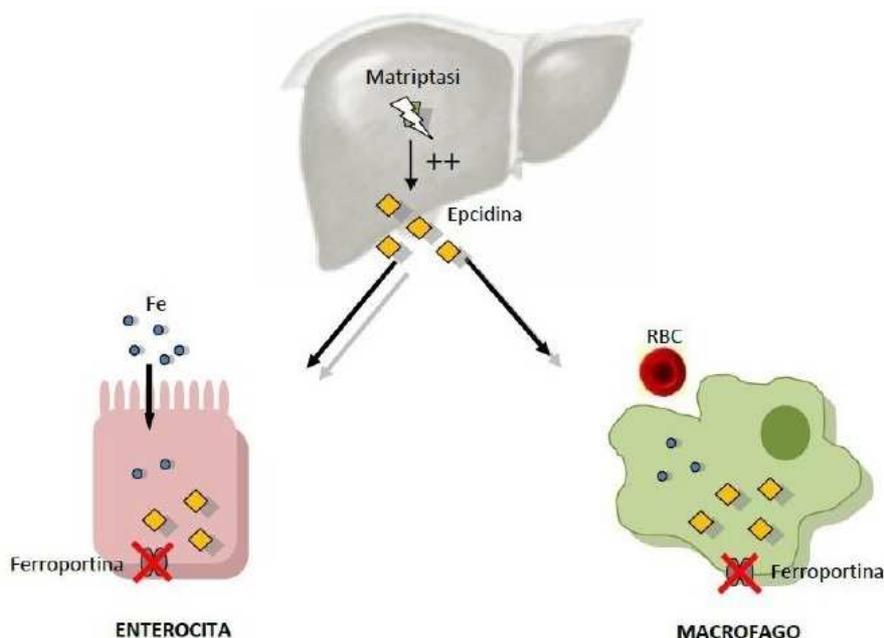
L'IRIDA è un'anemia da alterato assorbimento e utilizzo di ferro<sup>7</sup>, dovuta a una mutazione del gene Tmprss6, presente sul cromosoma 22, codificante per la proteina matriptasi-2 (serina proteasi transmembrana) prodotta dal fegato, la quale inibisce l'espressione di epcidina.

L'epcidina è un peptide prodotto anch'esso dal fegato, che controlla il metabolismo del ferro inducendo la degradazione della ferroportina, la proteina responsabile del rilascio del ferro dalla cellula al sangue. La ferroportina, presente sia sulla membrana basale dell'enterocita che sulla membrana macrofagica controlla l'assorbimento intestinale di ferro e il corretto trasporto del metallo a livello macrofagico (Figura 2).



**Figura 2.** Situazione fisiologica: attraverso l'enzima matriptasi, il fegato regola la sintesi di epcidina: man mano che il ferro si riduce, nell'organismo viene inibita la sintesi di epcidina, aumenta la ferroportina ed elevate quantità di ferro transitano dall'intestino al lume vascolare attraverso l'enterocita (si apre la "porta del ferro").

Nell'IRIDA la mutazione di *TMPRSS6* comporta un aumento dell'espressione di epcidina che, inibendo la ferroportina sia livello macrofagico sia a livello enterocitario, determina un mancato assorbimento intestinale di ferro e il suo alterato trasporto all'interno del macrofago ([Figura 3](#)).



**Figura 3.** IRIDA. La matriptasi mutata non controlla più la sintesi di epcidina. Il suo livello aumenta anche in carenza di ferro, la ferroportina viene degradata e il transito del ferro è impedito.

Il quadro clinico dell'IRIDA è quello classico dell'anemia sideropenica: anemia ipocromica, volume corpuscolare medio eritrocitario inferiore ai limiti di norma e bassa saturazione di transferrina. È caratterizzata, inoltre, da alterato assorbimento di ferro (come evidenziato dal mancato miglioramento dei parametri ematologici in seguito al trattamento con ferro orale), alterato utilizzo di ferro (come evidenziato dalla risposta lenta e incompleta al ferro parenterale) e un pattern ereditario compatibile con una trasmissione autosomica recessiva.

Il caso di Luca evidenzia che talora l'IRIDA non presenta solo deficit di assorbimento intestinale, ma anche alterato metabolismo del ferro, con la possibilità di ripresentare anemia anche in assenza di perdita.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Afzal M, Qureshi SM, Lutafulah M, Iqbal M, Sultan M, Khan SA. Comparative study of efficacy, tolerability and compliance of oral iron preparations (iron edetae, iron polymatose complex) and intramuscular iron sorbitol in iron deficiency anaemia in children. *J Pak Med Assoc* 2009;59:764-8.
2. Pinsk V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. *Isr Med Assoc J* 2008;10:335-8.
3. Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, Chen JS, Lin CH. The etiology and treatment outcome of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:282-5.
4. Dallman PR. Nutritional anemias in childhood: iron, folate and vitamin B12. In: Suskind RM, Lewinter-Suskind L eds. *Textbook of Pediatric Nutrition*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press 1993:91-105.
5. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
6. Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica* 2009;94:395-408.
7. Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol* 2009;46:378-86.

Vuoi citare questo contributo?

*M. Davitto, G. Ansal, A. Monno, E. Giglione, C. Maria Maddalena Fiorito, A. Conconi, P. Delbini, V. Vaja, A. Franzil. UNA SPECIALE ANEMIA SIDEROPENICA. Medico e Bambino pagine elettroniche* 2011; 14(8) [http://www.medicoebambino.com/?id=CCO1108\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=CCO1108_10.html)