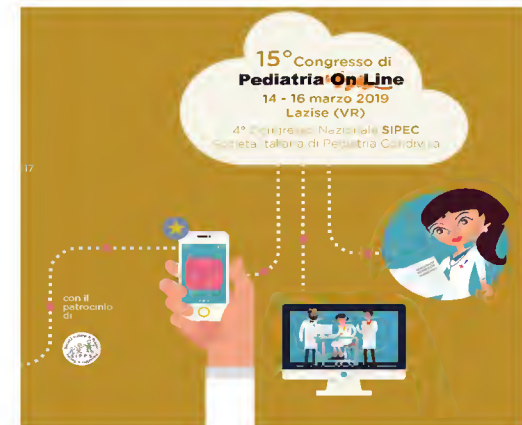


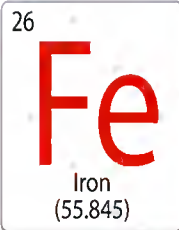
Il Bilancio Marziale

Daniele Zama

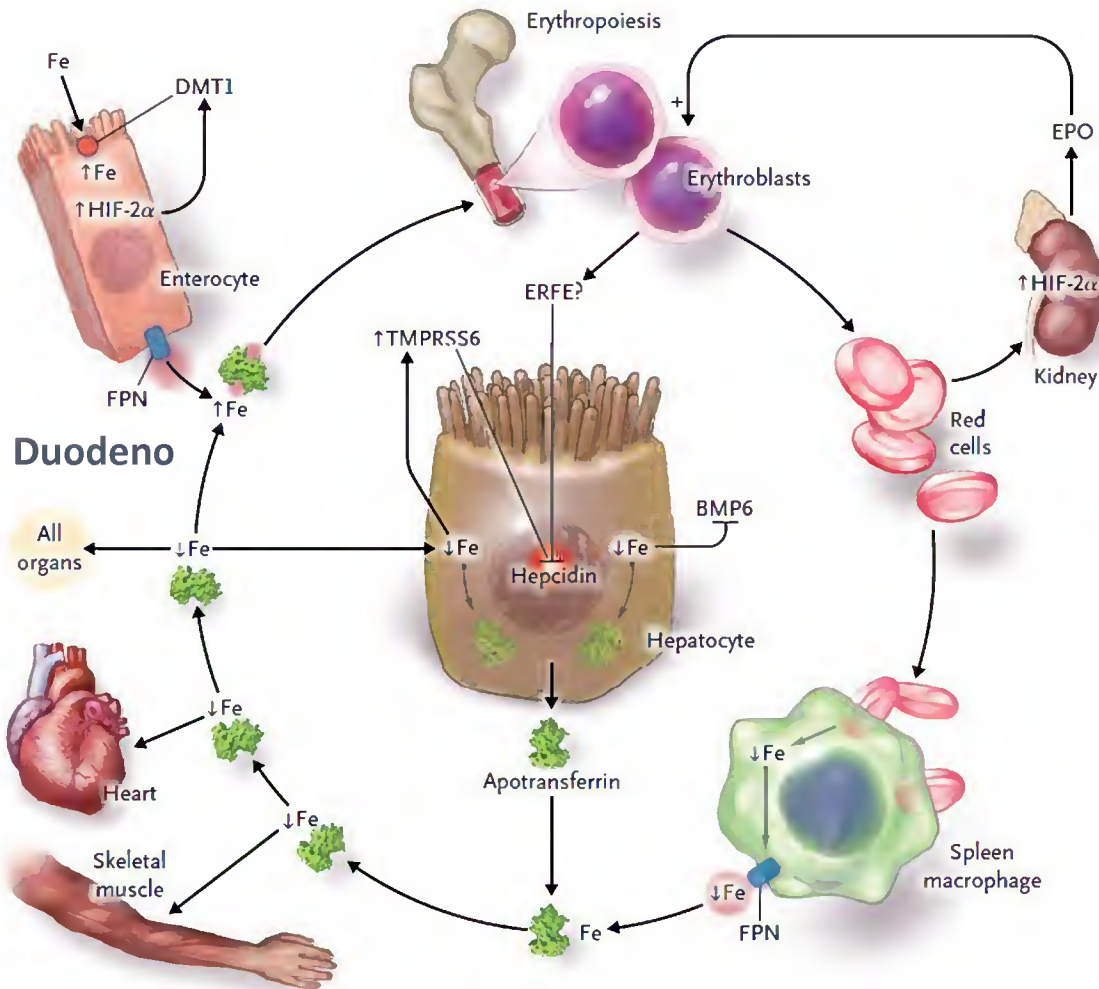
*Programma di Oncologia, Ematologia e Trapianto di CSE
UO Pediatria
Policlinico di S. Orsola - Bologna*



From the bench to the bedside



Complesso



Introduzione

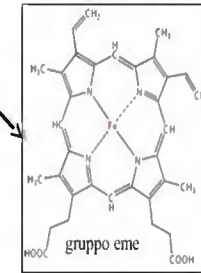
FUNZIONI (QUASI SEMPRE EMICI*)

- Trasporto e scambio ossigeno (*emoglobina nell'eritrone*)
- Sintesi del DNA e collagene
- Deposito O₂ (*mioglobina nel muscolo*)

TOSSICITA'

- Capacità di generare specie reattive dell'ossigeno

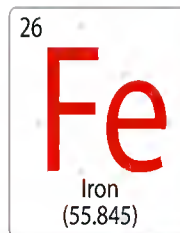
Protoporfirina
(tasca idrofobica)



METABOLISMO E' STRETTAMENTE REGOLATO

Non esiste un processo fisiologico di eliminazione del ferro in eccesso

* EME: NUCLEO TETRAPIRROLICO CON UN ATOMO DI FERRO CAPACE DI LEGARE O₂



Il Ferro nell'organismo

COMPOSTI FUNZIONALI

-EMICI	- EMOGLOBINA	1800 - 2800 mg
	- MIOGLOBINA	300 - 600 mg
	- ENZIMI	6 - 10 mg
-NON EMICI	- PROTEINE, ENZIMI	2 - 4 mg

COMPOSTI DI TRASPORTO

- TRANSFERRINA	2 - 4 mg
----------------	----------

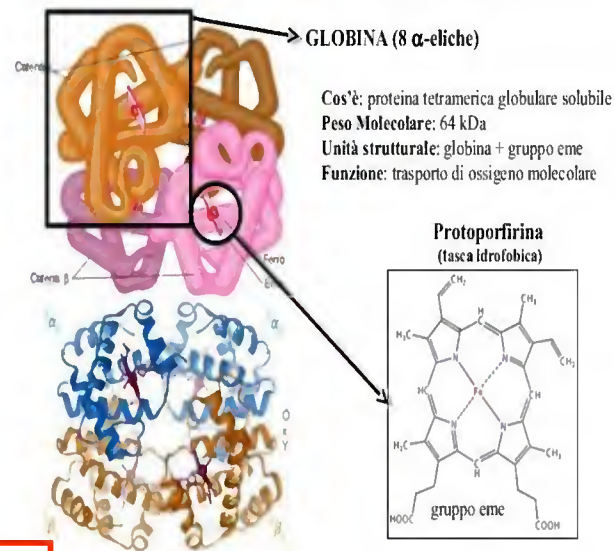
COMPOSTI DI DEPOSITO

- FERRITINA, EMOSIDERINA	200 - 1200 mg
--------------------------	---------------

TOTALE ~ 2300 - 4600 mg

50 mg/Kgt

STRUTTURA dell' EMOGLOBINA (Hb)



26

Fe

Iron
(55.845)

Deposito, Trasporto e Riciclo

Deposito

Ferritina: Conservazione del Fe in forma non tossica nel citosol della cellula.

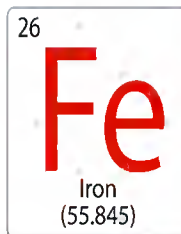
Trasporto

Transferrina:

- Il complesso ferro-transferrina si lega ad un recettore sulle cellule del midollo e viene “internalizzato”. Il ferro viene staccato e utilizzato per la sintesi dell’Hb mentre la transferrina ritorna in circolo.
- *NB*: in condizioni di elevata saturazione, il Fe è presente nel citoplasma non legato alla transferrina (captato direttamente dagli epatociti).

Riciclo

- La maggior parte del Fe → processo di riciclo.
- Nei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale è immagazzinato il ferro derivato dai globuli rossi senescenti (120 gg).



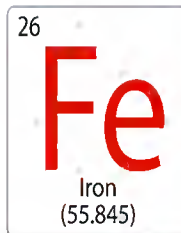
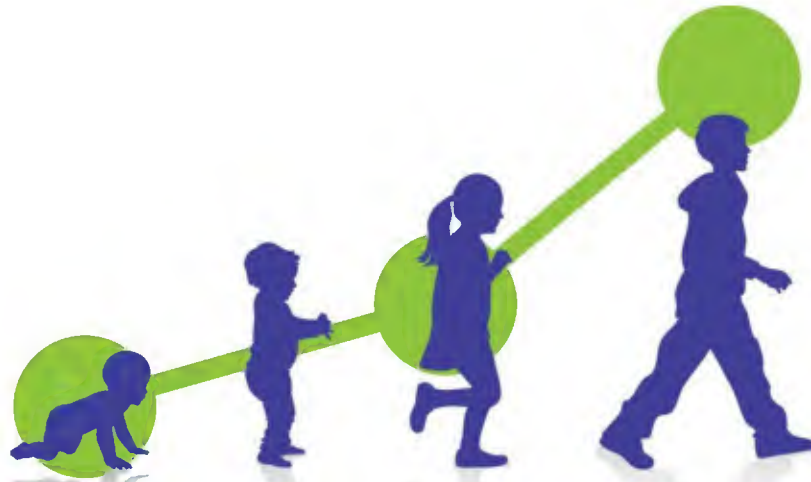
Patrimonio Marziale

Nascita: 300 mg → Adulto 3000-4000 mg

In età pediatrica bilancio sempre positivo! (fino alla pubertà)

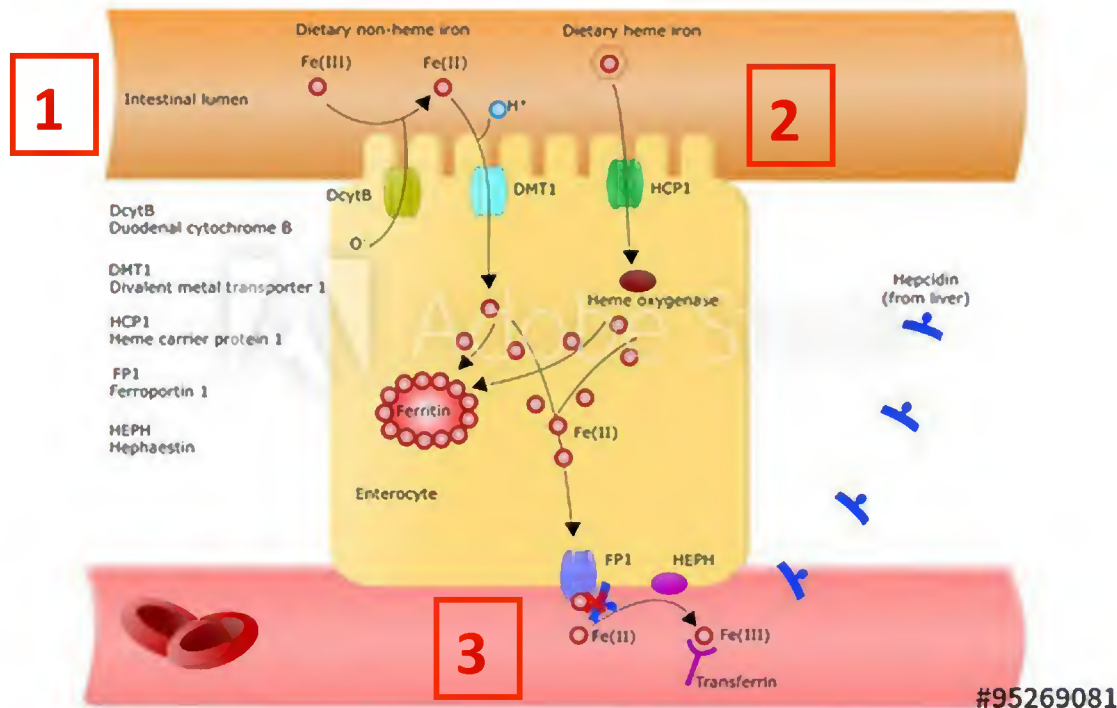
Per le femmine è più difficile (perdite mestruali, gravidanza)

Patrimonio marziale dipende dalla **DIETA**.



Assorbimento

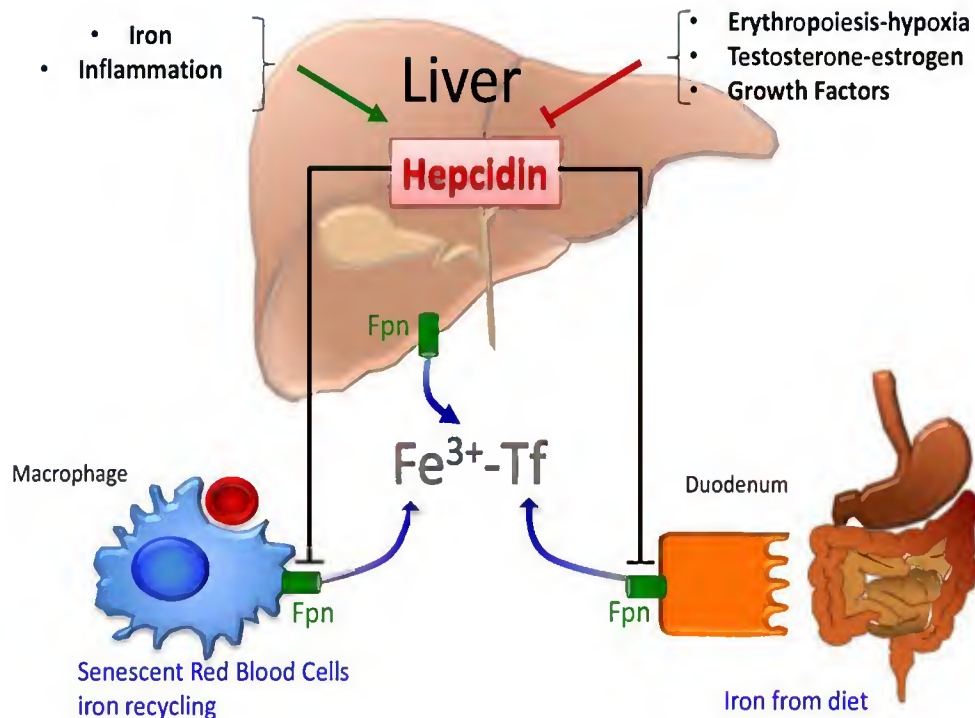
1. **Non - EME:** Fe^{3+} (ferrico) e viene ridotto a Fe^{2+} (ferroso) dall'E ferro reduttasi, (DCYTB). Trasportatore dei metalli divalenti (DMT1)
2. **EME:** Assorbito con efficienza 5 volte maggiore, mecc. meno noto.
3. **Ferroportina** \rightarrow Nuova ossidazione (Fe^{3+}) \rightarrow Trasferrina \rightarrow 80% nel midollo osseo



Regolazione

Epcidina

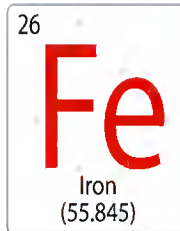
1. Prodotta dal fegato.
2. Regola l'assorbimento di Fe
3. Regola le fluttuazioni di Fe causate dai macrofagi.
4. Aumenta in risposta a alti livelli di Fe e infiammazione.
5. Inibita dalla ferrocarenza e ipossia tissutale.



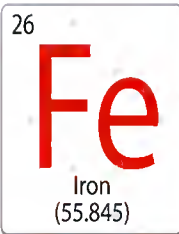
Nel primo anno di vita

Discrepanze Lattante-Adulto

1. Alimentazione a base di latte (basso contenuto di Fe)
2. Trasporto non avviene tramite DMT1, ma tramite il rec Lattoferrina (+ effic.)
3. Epcidina, si attiva dopo il nono mese
 - Nei lattanti non Fe carenti se diamo ferro aumenta l'Hb;
 - Dopo nono mese se diamo Fe a un paziente non ferro carente, non aumenta Hb.



From the bench to the bedside



Patologie del metabolismo del ferro

A) Anemie correlate al metabolismo del ferro

I. Anemia sideropenica

Genetica	IRIDA (mutazioni di TMPRSS6)
Acquisita	anemia sideropenica acquisita <ul style="list-style-type: none">- aumentato fabbisogno- ridotto apporto con la dieta- malassorbimento- perdita cronica di sangue

II. Difetti genetici del trasporto e utilizzo del ferro

Ipotransferrinemia
Deficit di DMT1
Anemie sideroblastiche congenite <ul style="list-style-type: none">- Legata al sesso (mutazioni di ALAS2)- Legata al sesso con atassia (mutazioni di ABCB7)- Recessiva (mutazioni di SLC25A38 o di GLRX5)

III. Difetti del ciclo del ferro

Genetici	Aceruloplasminemia (mutazioni di Cp)
Acquisiti	Anemia dei disordini cronici o dell'infiammazione (AI)

B) Sovraccarico di ferro

Genetico	Emocromatosi ereditaria <ul style="list-style-type: none">- Tipo 1 (mutazioni di HFE)- Tipo 2 o emocromatosi giovanile (mutazioni di HJV o HAMP)- Tipo 3 (mutazioni di TFR2)- Tipo 4 o malattia da ferroportina (mutazioni di FPN)
Acquisito	<ul style="list-style-type: none">- Terapia trasfusionale cronica- Anemie "Iron loading" (talassemie, CDA)- Epatopatie croniche- Sindrome metabolica

C) Iperferritinemia

Genetica	<ul style="list-style-type: none">- Sindrome iperferritinemia-cataratta (mutazioni promotore di L- ferritina)- Iperferritinemia isolata familiare
Acquisita	<ul style="list-style-type: none">- Iperferritinemia associata a sindrome metabolica o epatopatie

IRIDA: iron-refractory iron deficiency anemia

CDA: anemia disentropoietica congenita

ALAS2: Ala-sintetasi 2

ABCB7: ATP-binding cassette, subfamily b, member 7

SLC25A38: trasportatore mitocondriale eritroide-specifico

GLRX5: glutaredoxin 5

A) Anemie correlate al metabolismo del Fe

A) Anemie correlate al metabolismo del ferro

I. Anemia sideropenica

- | | |
|-----------|-------------------------------|
| Genetica | IRIDA (mutazioni di TMPRSS6) |
| Acquisita | anemia sideropenica acquisita |
- aumentato fabbisogno
 - ridotto apporto con la dieta
 - malassorbimento
 - perdita cronica di sangue

II. Difetti genetici del trasporto e utilizzo del ferro

- Ipotransferrinemia
- Deficit di DMT1
- Anemie sideroblastiche congenite
- Legata al sesso (mutazioni di ALAS2)
- Legata al sesso con atassia (mutazioni di ABCB7)
- Recessiva (mutazioni di SLC25A38 o di GLRX5)

III. Difetti del riciclo del ferro

- | | |
|-----------|--|
| Genetici | Aceruloplasminemia (mutazioni di Cp) |
| Acquisiti | Anemia dei disordini cronici o dell'infiammazione (AI) |



Forme ereditarie

1) IRIDA: iron-refractory iron-deficiency anemia

- < 1% dei casi di anemia ferro carenziale
- Trasmissione: AR
- Gene: TMPRSS6 SUL Cr 22 (alterazione del met dell'Epcidina)
- **Refrattarietà**: No risposta dopo 4-6 settimane di Fe (aumento <1 g Hb)
- Incapacità di assorbire il ferro per eccessiva produzione dell'ormone regolatore epcidina.
- L'eccesso di epcidina, promuovendo la degradazione di ferroportina blocca il rilascio di ferro al plasma e dà luogo ad anemia ipocromico-microcitica con saturazione della transferrina estremamente ridotta e con ferritina normale/elevata.
- Crescita e sviluppo psico-fisico normali.

TERAPIA:

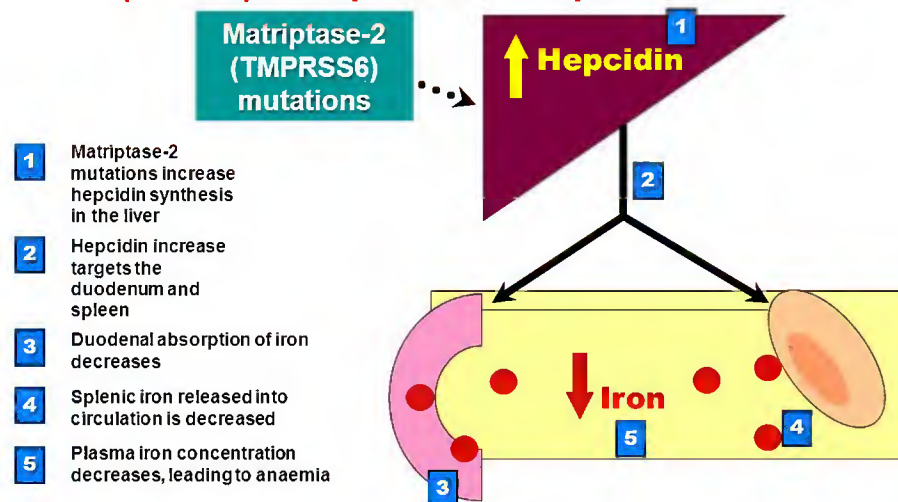
Ferro per via parenterale

Risp parziale al Fe ev

sequestro nei macrofagi:

di qui il termine “ refrattaria al ferro “

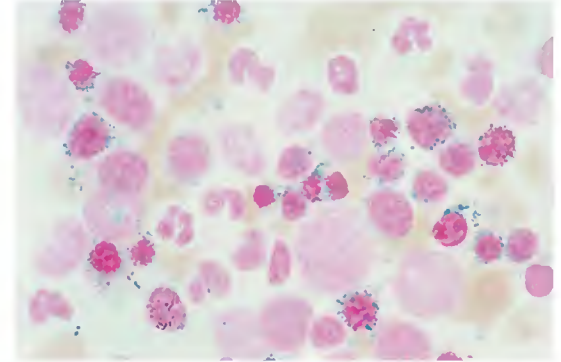
Iron-Refractory Iron-Deficiency Anaemia (IRIDA)—Hepcidin Overproduction



Forme ereditarie

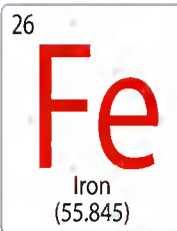
2) An. sideroblastiche congenite

- Segno caratteristico (anello sideroblastico)
- X-linked; Gene: ALAS2 (biosintesi dell'eme) (forma più freq.)
- An. microcitica ipocromica prima dei 40 anni
- Sovraccarico sec. di ferro
- Tp piridossina (risp variabile)



3) Ipotrasferrinemia

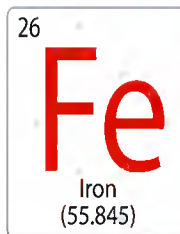
- AR (estremamente rara)
- Estrema riduzione della transferrina
- Carezza di ferro grave a livello del midollo, mentre il ferro non legato alla transferrina viene captato e si accumula nei parenchimi, soprattutto nel fegato, pancreas e cuore, per cui l'anemia si associa a sovraccarico di ferro.
- Sin dalla nascita anemia microcitico-ipocromica grave
- Riduzione della transferrina circolante (<20 mg/dl) e ad aumento della sat. della transf (>100%)
- La sopravvivenza è possibile grazie a infusioni periodiche



Forme ereditarie

4) Anemia da difetto di DMT1 (AR)

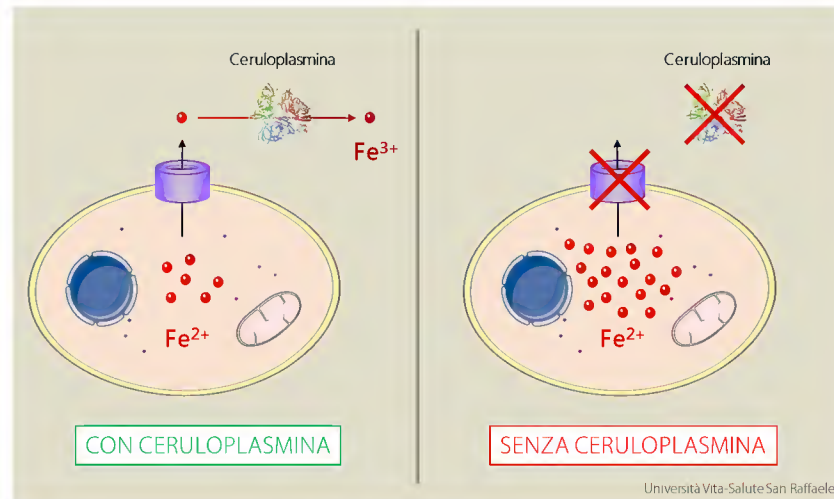
- Mutazioni inattivanti il trasportatore di metalli divalenti, rara. (5 famiglie descritte)
- Il difetto di DMT1 si manifesta prevalentemente nella serie eritroide (non nel duodeno).
- CLINICA: ridotto peso corporeo alla nascita e anemia microcita-ipocromica di varia gravità (supporto trasfusionale nelle prime settimane di vita).
- LABORATORIO: A differenza dell'anemia sideropenica i livelli di ferro, saturazione della transferrina e ferritina sono elevati, mentre il recettore solubile della transferrina (sTfR) è elevato, come nella sideropenia, segno di utilizzo insufficiente di ferro e di eritropoiesi ferro-carente.
- Sovraccarico di ferro epatico è presente in quasi tutti i pazienti noti.
- L'impiego di eritropoietina ricombinante determina incremento dell'Hb e può abolire la necessità trasfusionale.



Forme ereditarie

5) Aceruloplasminemia

- AR (rara); mutazioni della ceruloplasmina, essenziale per mobilizzare il Fe da macrofagi, epatociti e SNC.
- Forma sindromica in cui l'anemia rappresenta un aspetto minore (lieve + sovraccarico Fe).
- Il ferro si accumula nel fegato, pancreas e nuclei della base.
- In età adulta diabete, degenerazione retinica, e progressivi sintomi neurologici (blefarospasmo, tremori, atassia) e psichiatrici (sino alla demenza).
- L'anemia è normocitico-normocromica con ridotta sat. della transferrina e ferritina alta
- La ceruloplasmina è indosabile nel siero.
- Non esiste terapia causale.
- Sono sperimentali i trattamenti con chelanti orali del ferro (deferiprone).



Caso Didattico

M 12 anni - anemia sideropenica "cronica"

- 5 anni: Hb: 8 g/dl, HCT 31%, MCV:55 fl, ret. 45000/ul, ferritina 7,3 ng/ml e sideremia 10 µg/dl, transferrina 233 mg/dl, sat transferrina 4%.
- Fe per os senza miglioramento
- Accertamenti (elettroforesi dell'Hb nn, SOF, *H. pylori* e Urea Breath Test, colonscopia, EGDS e scintigrafia intestinale, celiachia, coproculture e ricerche parassitologiche).
- Biopsia ossea: normale cellularità e maturazione emopoietica

- **Fe ev** (discreto risultato):

prima Hb 9,7 g/dl (MCV 62,2 fl), Hb **dopo** 11,3 g/dl (MCV 69 fl) ma transitorio.

- Ceruloplasmina: nn -> **No** Acerulplasminemia
- Elevata di transferrina (312 mg/dl) -> **NO** Ipotransferrinemia.
- Ricerca di mutazioni a carico delle pr del metabolismo del Fe (DMT1 e TMPRSS6)

di **TMPRSS6 (V736A in omozigosi)**



IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia).
I genitori risultano eterozigoti per la medesima mutazione



1

Decisional tree for the identification of candidate genes in microcytic hypochromic anemia

Biological assays: iron and hematologic status including sTfR

2

Diagnostics to be ruled out:

- Iron deficiency (nutritional, PICA, lead intoxication)
- Hemoglobinopathies
- Spherocytosis, elliptocytosis
- Other hemolytic anemias (RBCs enzyme defect....)
(complementary investigations: haptoglobin and bilirubin assay)
- Atransferrinemia, aceruloplasminemia

3

Bone marrow biopsy

>20-30% ring sideroblasts

No sideroblast

Sideroblastic anemia

Non sideroblastic anemia

Candidate genes: ALAS2, ABCB7, GRX5
Other genes of the ISC assembly?

4

Low serum iron
Low ferritinemia

High serum iron
Normal or elevated liver iron stores (MRI)

No correction by oral iron

Normal or low sTfR

Elevated sTfR

Defective intestinal iron absorption

IRP2

Defective iron acquisition pathway in erythroid cells

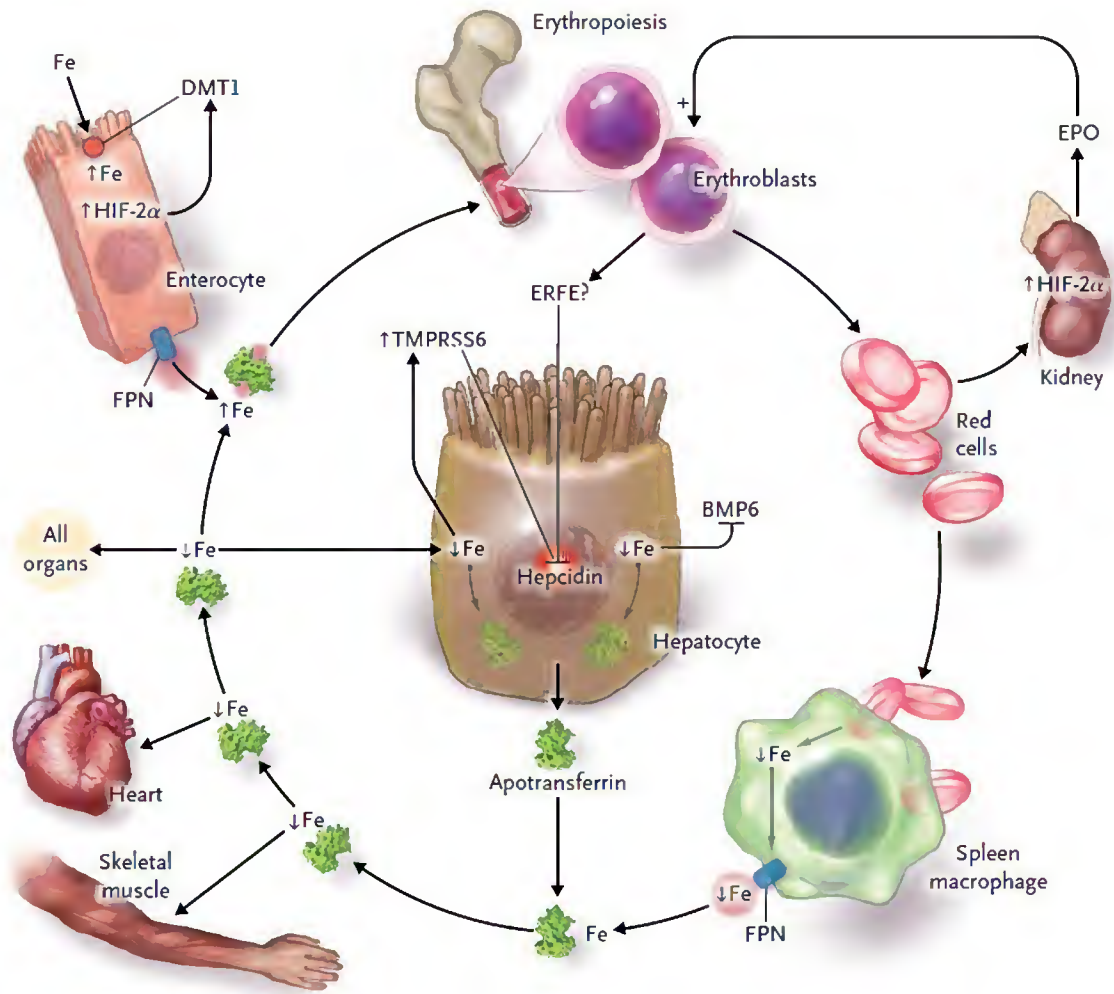
5

DMT1 (exon1A, isoform I)
TMPRSS6
Dcytb (reductase)
Hephaestin
Ferroportin ?

DMT1 (exon 1B, isoform II)
Steap3
Exocyste (sec15L1)
Mitoferrin

Iolascon et al.
Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis
haematologica | 2009; 94(3)





B) Sovraccarico di Fe

	Valori indicativi di sovraccarico
Saturazione della Transferrina	> 45%
Ferritina	>100 ng/ml (femmina, età fertile) >200 ng/ml (femmina, menopausa) > 300 ng/ml (maschio adulto)
LIC (biopsia epatica)	> 3 mg/g tessuto secco
LIC (MRI)	> 36 micromol/g
Fe cardiaco (T2*)	< 20 ms

LIC = Liver Iron Concentration

MRI = Magnetic Resonance Imaging



Forme ereditarie

Emocromatosi

- L'emocromatosi ereditaria è una malattia nota dal XIX secolo, caratterizzata da **accumulo di ferro** a livello dei parenchimi, specialmente del fegato.
- **Radicali liberi dell'ossigeno**, che danneggiano le strutture cellulari, determinando necrosi e sostituzione fibrotica.
- L'emocromatosi in quanto malattia è una patologia rara, mentre sono frequenti il **genotipo a rischio** e la manifestazione biochimica del sovraccarico di ferro, che si traduce in aumento della saturazione della transferrina e della ferritina.



Forme ereditarie

Emocromatosi

4 forme classiche (età adulta)

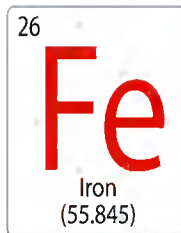
- **Forma classica e più frequente (tipo 1)** AR: mutazioni di HFE, (pr. regolazione dell'assorbimento del Fe, funzione esatta non nota)

I primi segni della malattia si manifestano quando il **Fe > 5 gr**. In genere, nei maschi i primi disturbi compaiono intorno ai 40 anni; più di rado, alcuni manifestano la malattia già intorno ai 20 anni.

- Tipo **giovanile 2** AR: Emocromatosi giovanile, mutazioni di hemojuvelin e, rara, di epcidina.

Grave, insorgenza nella seconda-terza decade in entrambi i sessi, con cardiomiopatia e ipogonadismo. Se non trattata presenta elevata morbilità e mortalità.

- Tipo 3 (rara): mutazioni del secondo recettore della transferrina (TFR2),
- Tipo 4: mutazioni di ferroportina



Forme ereditarie

Emocromatosi

LABORATORIO

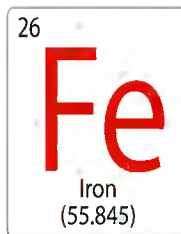
- La saturazione della transferrina >45%, sino al 100 % nei casi più gravi
- **Ferritina** aumenta proporzionalmente all'accumulo di ferro.

IMAGING

- La **RMN T2***: dosaggio non invasivo del Fe epatico, cardiaco, pancreatico e ipofisario
- La **biopsia epatica** documenta il grado di fibrosi e la concentrazione di ferro (LIC).
- Non viene quasi più eseguita, ma solo per ragioni prognostiche se ferritina >1000 ng/ml. In questi casi è indicata una stadiazione della malattia per escludere complicanze d'organo soprattutto cardiache e pancreatiche

TERAPIA

- Inizia con Sat della transferrina > 45% + ferritina > ai valori normali di controllo.
- Ferrodeplezione (salassi)



Sovraccarico di Fe acquisito

- Secondaria a **trasfusioni ripetute** di sangue (es. la beta-talassemia).
- 1ml di emazie= circa 1 mg di ferro, (20 U di emazie raddoppia il Fe tot dell'organismo).
- **“iron loading anemias”¹**, anemie caratterizzate da eritropoiesi inefficace (es. Talassemia non trasfusione dipendente, anemia diseritropietica congenita, anemia sideroblastica). Il midollo eritroide sopprime la produzione di epcidina, attraverso il rilascio di molecole, direttamente prodotto dagli eritroblasti
- Un sovraccarico di ferro modesto può essere secondario all'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali, (es. soggetti maschi di mezza età in corso di sindrome metabolica).

Manifestazioni cliniche: cardiomiopatia, cirrosi, ipogonadismo, diabete, endocrinopatie e pigmentazione cutanea.



C) Iperferritinemia

C) Iperferritinemia

- | | |
|-----------|--|
| Genetica | - Sindrome iperferritinemia-cataratta (mutazioni promotore di L- ferritina
- Iperferritinemia isolata familiare |
| Acquisita | - Iperferritinemia associata a sindrome metabolica o epatopatie |



Iperferritinemia

Iperferritinemia isolata familiare

Casi familiari di iperferritinemia isolata con normale saturazione della transferrina, assenza di sovraccarico di ferro e di sintomatologia clinica.

Questi pazienti devono essere riconosciuti per essere informati della situazione benigna e per evitare esami inutili e costosi e lunghi follow-up non necessari.

Iperferritinemia-cataratta

- AD (rara)
- Mutazioni della L-ferritina. Traduzione della proteina costitutiva e ferro-indipendente.
- **Elevati di ferritina con sideremia e saturazione della trans. nn**
- No accumuli di ferro.
- La ferritina in eccesso si deposita elettivamente nel cristallino, causando **cataratta** bilaterale congenita o ad esordio precoce.
- I pazienti non presentano altri sintomi e spesso la diagnosi viene posta tardivamente in età adulta.
- L'intervento oculistico è l'unico presidio terapeutico.



Caso Didattico

M 3 anni

- per inappetenza-> esami ematici.... **Ferritina 600 μ g/L, (vn 15-120)**
- 6 anni Ferritina 1039 μ g/L, Ferro 198 μ g/dL (vn 65-160) e transferrina 243 mg/dL (vn 200-360).
- dopo 5 e 6 mesi ferritina 1126 μ g/L e 1247 μ g/L

Trasferimento al centro Ematologico di riferimento:

- normale sviluppo fisico e neuro cognitivo
- emocromo, marker infiammatori, fx tiroidea, fx epatica, ecografia addome: nn
- eterozigosi per la mutazione H36D del gene HFE (emocromatosi fam.)
- The SQUID: No accumulo marziale.



forme genetiche di iperferritinemia, senza sovraccarico marziale



Caso Didattico

Anamnesi Familiare

mamma e 3 parenti della madre (nonna, zia, zio) avevano cataratta bilaterale e elevati livelli di ferritinemia (2 sottopost a intervento a 46 anni e 30 anni)

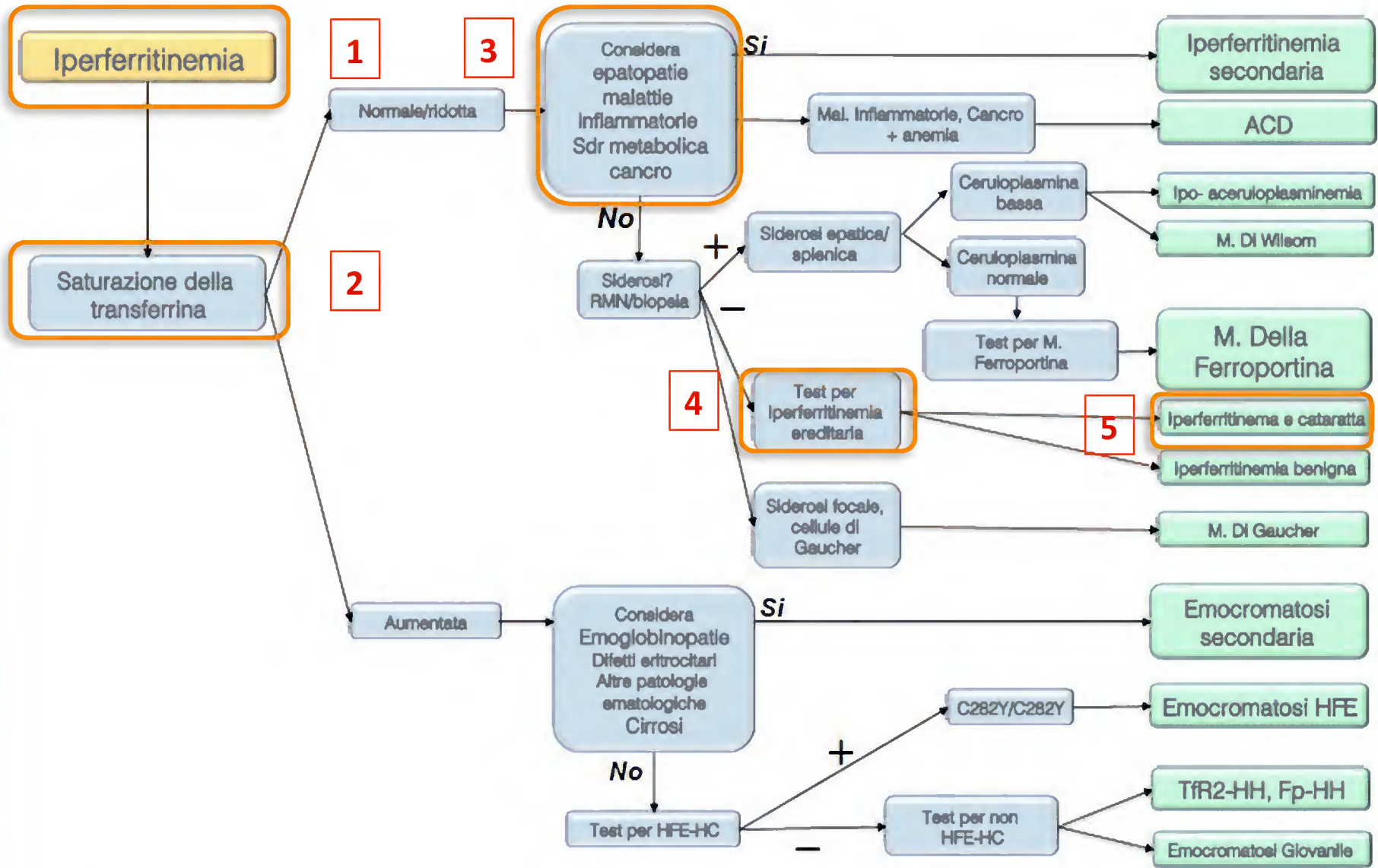
Genetica

mutazione in eterozigosi A37C nel promotore del gene della ferritina

Punti Chiave:

- Anamnesi
- Iperferritinemia senza sovraccarico marziale





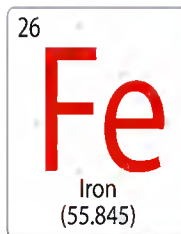
Forme Secondarie

FERRO CARENZA

- Il più comune disordine nutrizionale a livello mondiale
- Prevalenza intorno al 5% (paesi occidentali)
- Due picchi 1-3 anni; pubertà

Cause:

- *Paesi in via di sviluppo:*
apporto dietetico inadeguato, perdite di sangue dall'intestino (colonizzazione da vermi).
- *Paesi ad alto reddito:*
abitudini alimentari, condizioni patologiche (perdita, malassorbimento)

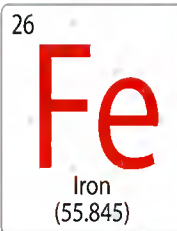


Ferro carenza

Cause

Diminuite riserve alla nascita

prematurità, gemellarità, trasfusioni feto-fetale, exanguino-trasfusione, anemia sideropenica della madre



Ferro carenza

Cause

Diminuite riserve alla nascita

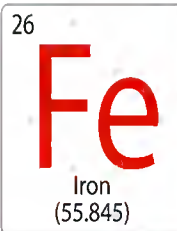
prematurità, gemellarità, trasfusioni feto-fetale, exanguino-trasfusione, anemia sideropenica della madre

Inadeguato apporto

Svezzamento tardivo e/o dieta incongrua.

Aumentato fabbisogno

rapido accrescimento staturo-ponderale quali IUGR, prematurità ed adolescenza, cardiopatie cianotizzanti



Ferro carenza

Cause

Diminuite riserve alla nascita

prematurità, gemellarità, trasfusioni feto-fetale, exanguino-trasfusione, anemia sideropenica della madre

Inadeguato apporto

Svezzamento tardivo e/o dieta incongrua.

Aumentato fabbisogno

rapido accrescimento staturo-ponderale quali IUGR, prematurità ed adolescenza, cardiopatie cianotizzanti

Ridotto assorbimento

Celiachia, MICI, resezioni intestinali, antiacidi ed PPI, *H. pylori*, parassitosi intestinali, obesità.

Perdite croniche di sangue:

- *Gastrointestinali*: APLV, diverticolo di Meckel, ernia iatale, varici esofagee, MICI, polipi ed emorroidi, parassitosi intestinali, uso prolungato di aspirina, cortisonici, fans.
- *Apparato genito-urinario*: mestruazioni abbondanti e/o frequenti, IVU croniche.
- *Altre sedi*: epistassi frequenti, numerosi prelievi di sangue (neonato, lattante), anomalie vascolari.

Forme ereditarie

Deficit di DMT1, deficit di transferrina e le anemie ferro carenti refrattarie (IRIDA).

Malattie polmonari croniche: Emosiderosi polmonare, fibrosi cistica, displasie broncopolmonari

Il Ferro nell'organismo

COMPOSTI FUNZIONALI

-EMICI	- EMOGLOBINA	1800 - 2800 mg
	- MIOGLOBINA	300 - 600 mg
	- ENZIMI	6 - 10 mg
-NON EMICI	- PROTEINE, ENZIMI	2 - 4 mg

COMPOSTI DI TRASPORTO

- TRANSFERRINA	2 - 4 mg
----------------	----------

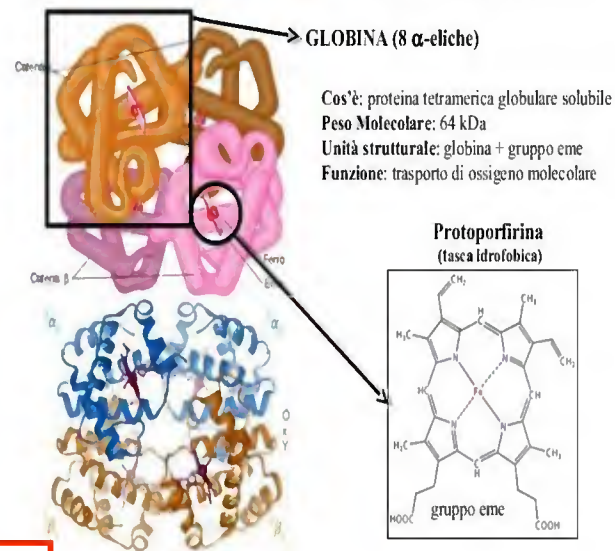
COMPOSTI DI DEPOSITO

- FERRITINA, EMOSIDERINA	200 - 1200 mg
--------------------------	---------------

TOTALE ~ 2300 - 4600 mg

50 mg/Kgt

STRUTTURA dell' EMOGLOBINA (Hb)



26

Fe

Iron
(55.845)

1) Normalità

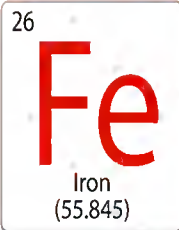
Fe di deposito



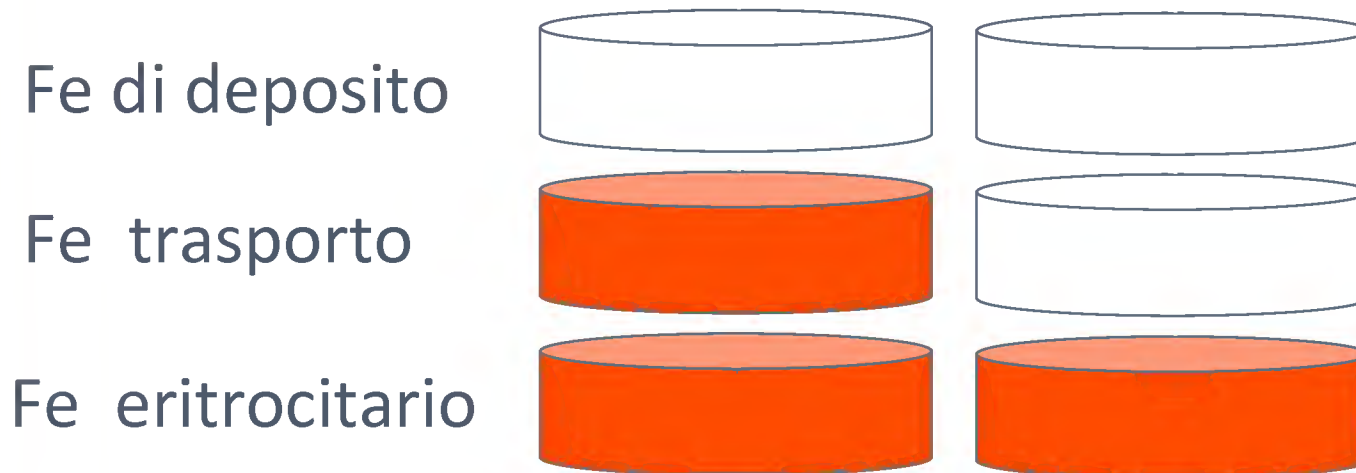
Fe trasporto



Fe eritrocitario



2) Carenza Marziale



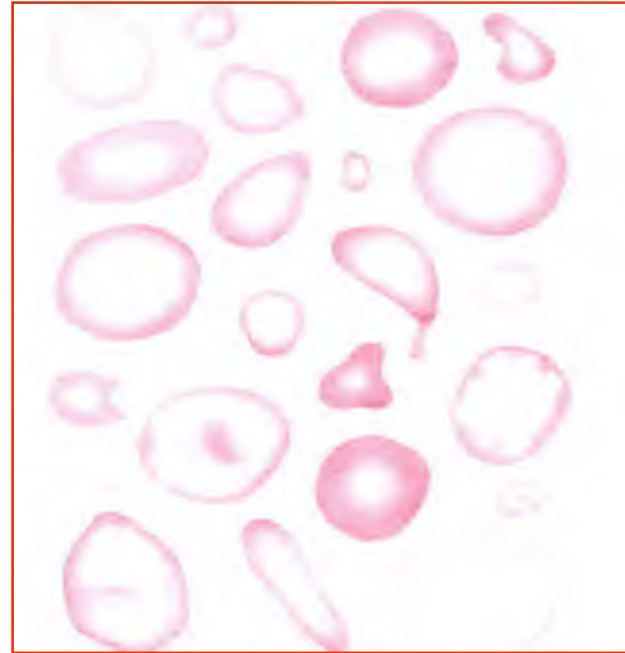
NELL'ORGANISMO NON C'E' PIU' FERRO NEI DEPOSITI, C'E' POCO FERRO DISPONIBILE PER LA MIOGLOBINA E GLI ENZIMI EMICI, MA C'E' ANCORA FERRO A SUFFICIENZA PER SINTETIZZARE Hb

26

Fe

Iron
(55.845)

3) Anemia Sideropenica

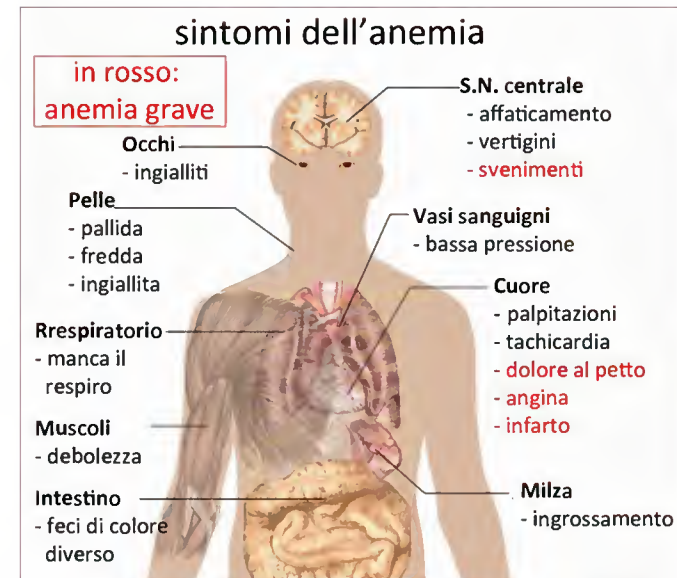


NON C'E' PIU' NEANCHE FERRO A SUFFICIENZA PER LA SINTESI DELL' Hb

Clinica

PECULIARITA' PEDIATRICHE

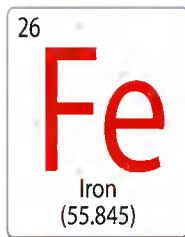
- **Compenso** fino a Hb: 7 g/dl senza manifestazioni cliniche.
- **Età prescolare** inappetenza, scarsa voglia di giocare, irritabilità.
- **Bambino più grande**: astenia, cefalea e ridotta performance scolastica.
- **Carenza marziale cronica e compromissione SNC.**
deficit intellettivi, dell'attenzione, della memoria...
- **Forme severe**: picacismo e geofagia. (manifestazione rara è la "pica", che si esprime con la necessità di mangiare sostanze non edibili come terra, gesso, argilla, ghiaccio)



Laboratorio



1) EMOCROMO:





Riduzione (<2 DS) della quantità totale di Hb circolante nel sangue periferico all'interno dei GR

APPENDIX 11. Normal Hematologic Values in Children*

Age	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)		Red Cell Count ($10^{12}/L$)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD	Mean	-2 SD
Birth (cord blood)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1 to 3 days (capillary)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 week	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 weeks	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 month	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 months	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3 to 6 months	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5 to 2 years	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2 to 6 years	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6 to 12 years	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12 to 18 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Male	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18 to 49 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

*These data have been compiled from several sources. Emphasis is given to studies employing electronic counters and to the selection of populations that are likely to exclude individuals with iron deficiency. The mean ± 2 SD can be expected to include 95% of the observations in a normal population.

From Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1111.

ANEMIA: CARATTERIZZAZIONE

Indici eritrocitari

MCV = volume corpuscolare medio
Valore medio pediatrico 70-84 fl

MCH = emoglobina corpuscolare media
Valori medi pediatrici 26-28 pg

MCHC = concentrazione corpuscolare media Hb
Valori medi pediatrici 33-35 g/dl

RDW = indice di distribuzione dei volumi eritrocitari
Espresso come coefficiente di variazione = deviazione standard della
distribuzione volume eritrocitario
Valori normali 12-16%

Definisce la
“citosi”



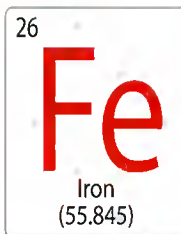
Definiscono la
“cromia”

Indice
automatizzato di
ANISOCITOSI

ANEMIE: MICROCITICHE

<i>Categoria</i>		<i>Patologie</i>
<i>Denominazione</i>	<i>Valori critici</i>	<i>in grassetto le forme prevalenti</i>
Anemia Microcitica Ipocromica	MCV < 76 fl MCH < 26 pg	Anemia sideropenica
		Talassemie
		Anemia da malattia cronica *
		Anemia sideroblastica congenita
		Anemia da carenza di rame
		Anemia da intossicazione da Pb

* L'anemia da malattia cronica è per il 25% microcitica e ipocromica e per il 75% normocitica e normocromica.

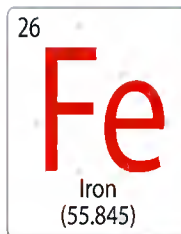


Laboratorio



1) EMOCROMO:

- Riduzione di Hb, numero di GR e dell'Ht.
- Riduzione del MCV, del MCH e del MCHC.
- Striscio di sangue periferico: emazie ipocromiche con tendenza alla microcitosi.
- Diminuzione del CHr <27,5 pg.
- Aumento dell' RDW > 15% .



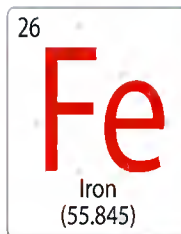
Laboratorio



1) EMOCROMO:

- Riduzione di Hb, numero di GR e dell'Ht.
- Riduzione del MCV, del MCH e del MCHC.
- Striscio di sangue periferico: emazie ipocromiche con tendenza alla microcitosi.
- Diminuzione del CHr <27,5 pg.
- Aumento dell' RDW > 15% .

2) BILANCIO MARZIALE:



Sideremia

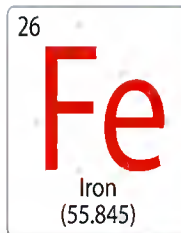


Si riduce con depositi depleti e prima ↓Hb

Limiti:

- Ampie variazioni infra-circadiane (fino al 100%) con ↑ alla sera
- **Mancanza di specificità**

(bassi valori dopo donazioni, emorragie, gravidanza, infezioni, flogosi acute e croniche, shock, febbre; aumento dopo ferro orale e ingestione di carne)



Transferrina



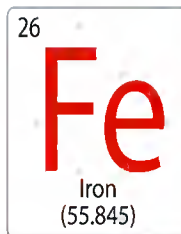
La sintesi è regolata dallo stato marziale:

- AUMENTO nelle deplezione dei depositi
- RIDUZIONE quando i depositi aumentano

Limiti

- **Poco sensibile:**

(infiammazioni, epatopatie, neoplasie, sindrome nefrosica, malnutrizione, aumenta in corso di terapia con contraccettivi orali)



Saturazione Transferrina

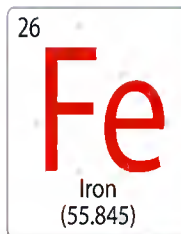


Sat Transferina: Sideremia/transferrina x 1,25

Deficit funzionale di ferro: <16% adulti e <10% bambini

Pregi: utile nell'escludere la sideropenia

Limiti: Ridotta nelle malattie infiammatorie



Ferritina



- **Marcatore dei depositi di ferro**

» Se ridotta (<12-15 ng/ml) → deficit marziale (alta specificità)

- **Proteina della fase acuta**

» aumenta nelle flogosi e infezioni, (ma anche ipertiroidismo, tumori, contraccettivi orali...)

» PCR aumentata il cut-off della è a 30-40 ng/ml, (predittività > 90%).

Assetto marziale:

- 3 parametri (sideremia, transferrinemia e ferritinemia).
- Da soli: poco specifici e sensibili per carenza di ferro, o addirittura fuorvianti

26

Fe

Iron
(55.845)

Laboratorio

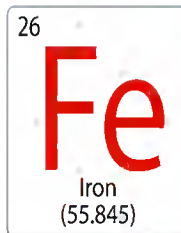


1) EMOCROMO:

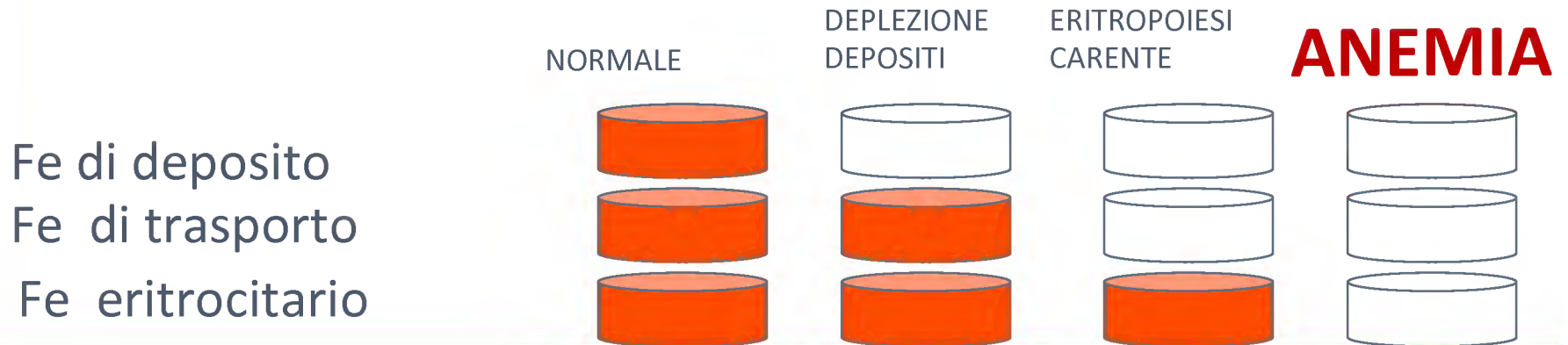
- Riduzione di Hb, numero di GR e dell'Ht.
- Riduzione del MCV, del MCH e del MCHC.
- Striscio di sangue periferico: emazie ipocromiche con tendenza alla microcitosi.
- Diminuzione del CHr (contenuto di emoglobina dei reticolociti) <27,5 pg.
- Aumento dell' RDW > 15% .
- Il dosaggio del recettore solubile della transferrina (sTfR) è elevato in condizioni di sideropenia e normale /ridotto in infiammazione.
- Il rapporto sTfR/log ferritina è stato proposto per l'identificazione della coesistenza di sideropenia nel contesto di infiammazione (tests meno disponibili e scarsamente utilizzati)

2) BILANCIO MARZIALE:

- Diminuzione della sideremia <30 µg/dl.
- Aumento della transferrinemia totale (o espressa come TIBC) > 350 mg/dl.
- Diminuzione dell'indice di saturazione della transferrina <16/10%%.
- Diminuzione della ferritinemia < 12-15 ng/ml. (30-40 in caso di PCR alterata).



Riassumendo



Ferritina ($\mu\text{g/l}$)	N	↓	↓	↓
Sideremia ($\mu\text{g/dl}$)	N	N	↓	↓
Transferrina (mg/dl)	N	N	↑	↑
Sat. Transferrina (%)	>20	>20	<16	<10
Eritrociti	N	N	N	Ipo - Micro

Anemia della infiammazione

ANEMIA NORMOCROMICA, NORMOCITICA DI GRADO MODERATO

- 8-10 gr/dL, quando persistente microcitica e ipocromica (25% casi circa)
- Infezioni croniche/acute, patologie autoimmuni/reumatologiche, neoplasie, IRC, obesità.
- *FISIOPATOLOGIA:*
 - Ridotta increzione eritropoietina, soppressione eritropoiesi ad opera di citochine infiammatorie (IL-1beta; TNF alfa), lieve emolisi, sequestro macrofagico del Fe, incremento epcidina
 - Patologia da maldistribuzione del Fe (Fe to nell'organismo normale)
- *DIAGNOSI:*
 - La valutazione clinica del singolo pz + test di lab resta essenziale
- *TERAPIA:* Rimuovere la causa, Futuro -> Ac o molecole anti-epcidina



Diagnosi Differenziale

Indici	Anemia ferro-carenziale	α o β talassemia eterozigote	Infezioni malattie croniche
Globuli rossi	↓	↑	↓
MCV	↓	↓	Normale
MCH	↓	↓	↓
RDW	↑	Normale	Normale
Sideremia	↓	Normale	↓
Transferrinemia TBIC	↑	Normale	↓
IS	↓	Normale / ↑	Normale
Ferritinemia	↓	Normale / ↑	↓ / Normale / ↑
Altro	Confermata dalla risposta dopo terapia con ferro	Confermata dagli studi sull'Hb A	VES e PCR

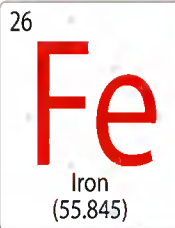


Trattamento

Eziologico : correzione delle cause della carenza

Dietetico: aumentare l'apporto di ferro (soprattutto ferro emico)

Farmacologico : preparati per os o ev



Ferro negli alimenti



FERRO EMICO

CARNE DI MAIALE	2 – 6 mg
DI MANZO	3 – 6 mg
DI VITELLO	2 – 4 mg
DI CONIGLIO	2 – 3 mg
PESCE	1 – 3 mg

FERRO NON EMICO

FEGATO	5 – 15 mg
LATTE	0,5 mg
FORMAGGIO	0,5 - 2 mg
UOVA	2,5 mg
PANE/PASTA	1 – 2 mg
RISO	< 0,5 mg
FARINA DI SOIA	10 - 12 mg
VERDURA (SPINACI)	5 mg12 mg

IL FERRO NEGLI ALIMENTI CONTENUTO IN FERRO PER 100 g

Il ferro eme deriva dalle molecole di emoglobina e mioglobina responsabili del trasporto di ossigeno e della conservazione nel sangue e nei muscoli, rispettivamente. Una volta rilasciata dalla matrice alimentare, la molecola eme agisce come un anello protettivo attorno all'atomo centrale di ferro. In tal modo, protegge il ferro



Ferro negli alimenti



FERRO EMICO

FERRO NON EMICO

Il **FERRO EME** deriva dalle molecole di emoglobina e mioglobina responsabili del trasporto di ossigeno e della conservazione nel sangue e nei muscoli, rispettivamente. Una volta rilasciata dalla matrice alimentare, la molecola eme agisce come un anello protettivo attorno all'atomo centrale di ferro. In tal modo, protegge il ferro dall'interazione con altri componenti alimentari, lo mantiene solubile nell'intestino ed è assorbito intatto attraverso un sistema di trasporto specifico sulla superficie delle cellule intestinali.

Al contrario, il **FERRO NON EME** è scarsamente solubile a livello intestinale e facilmente influenzato da altri componenti della dieta, perciò solo una piccola parte viene assorbita dalle cellule.



Ferro negli alimenti



Accorgimenti dietetici :

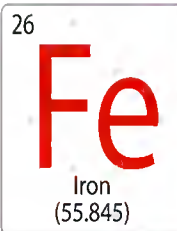


Tè e caffè, fitati e ossalati inibiscono l'assorbimento del ferro se consumato con un pasto o subito dopo il pasto.



Vitamina C (acido ascorbico) potente esaltatore di assorbimento del ferro dagli alimenti non carnei se consumato con un pasto.

L'entità dell'effetto della vitamina C sull'assorbimento del ferro aumenta con la quantità di vitamina C nel pasto.



Ferro per os



Semplice, poco, costoso, poco tossico, **EFFICACE**

Chi trattare:

- Pazienti con anemia!
- Pazienti con ferro carenza: beneficio incerto

Dose: 3-6 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni (60-120mg/die nei soggetti adolescenti) in dosi refratte, lontano dai pasti.

Durata:

Dopo normalizzazione dei parametri ematologici, proseguire per 2-3 mesi per i depositi



Ferro per os



Assorbimento:

- Max 20-40%
- Varia in base al tipo di sale (> ferrosi), alla presenza di cibo (a digiuno > 20-30%)
- Nell'anemia sideropenica marcata, per il basso livello di epcidin, il ferro farmacologico viene assorbito facilmente (Proporzionale al grado di anemia).
- Eccezione i pz con malassorbimento o in trattamento con PPI, *H. pylori* o con epcidina elevata (ad esempio IRIDA) -> refrattari al trattamento per os.

- Blood¹: 60 mg di Fe solfato al giorno in singola somministrazione nelle 24 ore sia la più efficace in termini di assorbimento rispetto a dosi più elevate e alle dosi refratte.

- La somministrazione a giorni alterni² sembra più efficace della somministrazione giornaliera, in quanto supera il problema dell'aumento di epcidina indotto dalla prima dose somministrata (studio relativo a donne sideropeniche ma non anemiche, a cui questo tipo di approccio può essere raccomandato)

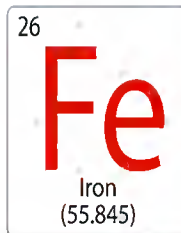


Ferro per os

Sale ferroso 2⁺ Vs Sale ferrico 3⁺

- Ferroso > Migliore assorbimento (*gold standard*).
- Ferroso > grado di disturbi a livello GI (epigastralgia, nausea, vomito, stipsi, diarrea).
- Effetti GI provocati dal Fe non assorbito che potrebbe danneggiare la mucosa per le sue proprietà antiossidanti.
- Dose unica serale o la riduzione della dose giornaliera.

- Diverse **formulazioni**: solfato, fumarato, gluconato, pidolato, bisglicinato e liposomiale.
- Glicinati/liposomiale: rivestimento aminoacidico/liposomiale ottimizzano assorbimento e tolleranza (minori effetti collaterali)
- Assorbimento Epcidina indipendente
- Ferro bisglicinato chelato ed il liposomiale: dosi pari ad un terzo-un quarto



Ferro ev

Preparato	Dose x infusione	
	Standard	Massima
Ferro gluconato	125mg/10-60 min	250 mg/60 min
Ferro saccarato	100-400mg/2-90 min	400 mg /90 min
Ferro destrano*	100 mg /2 min	1000 mg /1-4 h
Ferrocabossimaltoso	1000 mg/15-30 min	1000 mg/15-30 min
Isomaltoside ^o)	20mg/Kg/15 min	20mg/Kg/15 min

*Basso peso molecolare. °) indicato nell'anemia della insufficienza renale cronica
Modificata da Camaschella C. NEJM 2015; 372(19):1832-43



Trasfusione di Globuli Rossi

Indicazioni molto limitate:

- pazienti sideropenici instabili o con sanguinamento importante in atto.

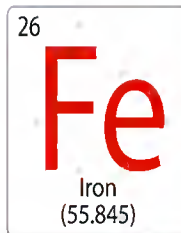


Mancata Risposta

(No aumento Hb dopo 4 sett)

- Compliance (età, costo, eff. collaterali)
- Tipo di ferro somministrato
- Interazioni con altri trattamenti (PPI)
- Dose giornaliera e timing della somministrazione
- Durata della terapia

- Presenza di cause patologiche non identificate



Caso Didattico - 1

F 4 anni

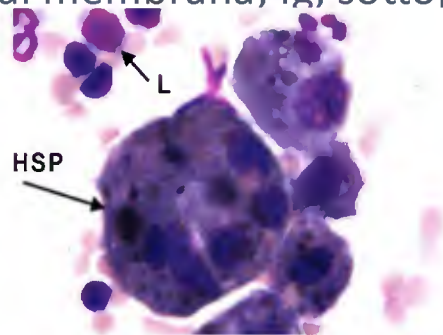
Giunge in Osp. per anemia sideropenica persistente, non responsiva al trattamento marziale

Anamnesi Patologica: : nata prematura, broncodisplasia del pretermine, sindrome da distress respiratorio, sepsi neonatale, diversi ricoveri per broncopolmoniti e bronchiti asmatiche

Esami ematici:

- Hb 4,1 g/dl, MCV 67 fl, sat. transferrina 4%, reticulociti 237.000/ mm³ , aptoglobina 0,5 mg/dl, lieve aumento di LDH e bilirubina indiretta.
- Emocromo qualche anno prima Hb:13,5 g/dl

Eseguiti: celiachia, esame urine, SOF, EGDS, test di Coombs diretto e indiretto, elettroforesi Hb, G6PDH, ROE e PINK test, test di li di membrana; Ig, sottopop linf.



Alveolite emorragica



Caso Didattico - 1

L'alveolite emorragica è una sindrome clinicopatologica rara, potenzialmente fatale, caratterizzata da accumulo intra-alveolare di globuli rossi.

Si distingue in:

- forma primitiva (emosiderosi polmonare idiopatica),
- forme secondarie, associate a vasculiti, alla sindrome di Goodpasture, a patologie cardiovascolari, ma anche a celiachia, farmaci, agenti tossici e allergeni.

CLINICA: triade (anemia sideropenica, emottisi e infiltrati alveolari multipli al rx)

DIAGNOSI: BAL e colorazione di Perls.

TERAPIA: prima linea dall'utilizzo di corticosteroidi, a seguire immunosoppressori



Caso Didattico - 2

F 12 anni

Emocromo:

Hb 7,4 g/dl, MCV 60,3 fl, RDW 18,8%, MCH 19 pg; reticolociti 54,5 x 1000/mmc; sideremia 14 µg/dl; transferrina 4,08 g/l; sat della transferrina 2%; ferritina 12 µg/l.

celiachia e SOF: neg

Emocromo qualche anno prima Hb:13,5 g/dl

AN. PATOLOGICA:

- EO: piccoli elementi maculari blu-nerastri fronte e avambraccio sx
- 11 mesi, x malformazione vascolare molto vistosa a carico della tibia, (consistenza tesoro-elastica), -> intervento chirurgico di resezione.
- episodi di picacismo dall'età di 7 anni

TERAPIA:

Buona risposta alla terapia marziale x os con normalizzazione



Caso Didattico - 2

Nell'anno successivo ulteriore episodio di anemizzazione:

Hb 7,4 g/dl, MCV 60,3 fl, RDW 20,9%, sideremia 10 µg/dl, ferritina 2 µg/l

DIAGNOSTICA:

- Indici di emolisi, piombiuria, *Helicobacter pylori*, elettroforesi delle Hb, ceruloplasmina nn
- EGDS e colonscopia, scintigrafia con tecnezio pertechnetato, videocapsula endoscopica nn
- Negative la radiografia del torace e la spirometria in merito all'ipotesi di emosiderosi polmonare

TERAPIA

terapia marziale con ferro endovena e successivamente per os con il progressivo incremento dei valori di Hb, fino a normalizzazione.



Caso Didattico - 2

Passano ulteriori 4 mesi e ci risiamo.

Astenia, picacismo... valori di Hb di nuovo molto bassi (6,1 g/dl).

Non sanguinamento macroscopico fecale.

Scintigrafia con emazie marcate: dopo circa 4 ore dalla marcatura delle emazie, comparsa di un'area di iperfissazione suggestiva per una verosimile enterorragia a carico di un'ansa nel quadrante inferiore destro.



LA “BLUE RUBBER BLEB NEVUS SYNDROME

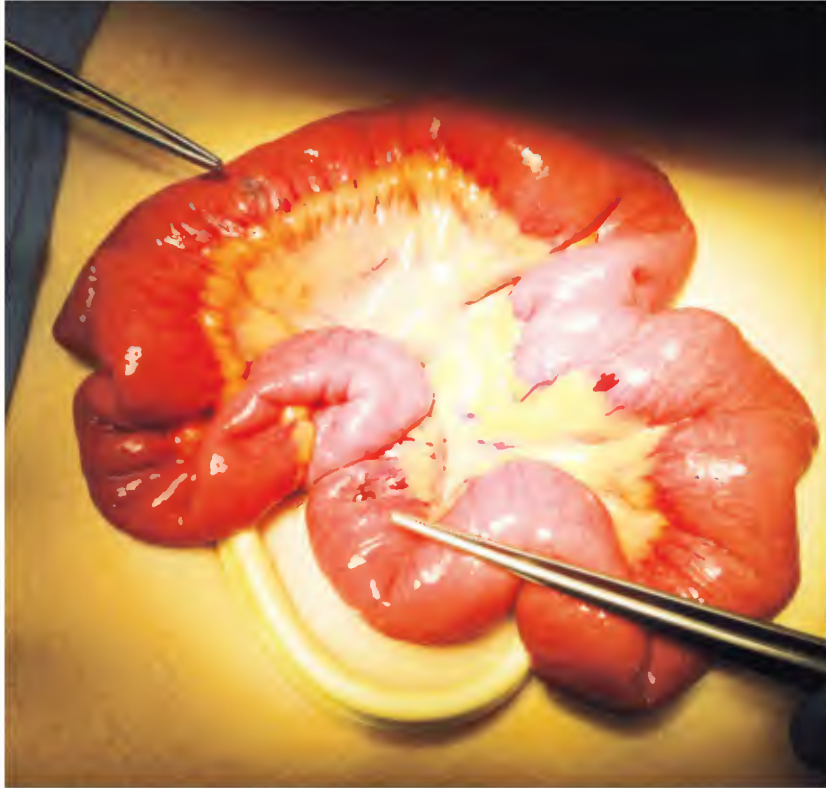


Figura 2. Presenza di due formazioni angiomatose di 1,1 e 0,8 cm di diametro, rilevate, con aspetto macroscopico centralmente bluastro.



Anello di piccolo intestino di 2,2 cm di diametro e 0,8 cm di spessore, comprendente neoformazione nodulare ombelicata, centralmente brunastra, di aspetto spugnoso al taglio.

Tratto di piccolo intestino di 4,5 x 1 cm centrato da neoformazione nodulare ombelicata di aspetto spugnoso al taglio.



Neonato

Di solito le scorte di un nato a termine (75 mg/kg di ferro) adeguate a supportare la crescita fino al 6° mese,

- latte materno (forniti 0,27 mg/die di ferro) ELEVATA BIODISPONIBILITA',
- una formula lattea (solitamente ferro pari ad almeno 4 mg/l).

FATTORI DI RISCHIO PER CARENZA MARZIALE DEL NEONATO

- Carenza marziale materna (specialmente per i Paesi a risorse limitate)
- Prematurità: il rischio è maggiore per età gestazionali basse (< 32 settimane post-concezionali) e per un peso alla nascita < 1500 g (VLBWI)
- Trasfusione feto-fetale
- Emorragie perinatali
- IUGR (ritardo di crescita intrauterino)
- Diabete materno mal controllato
- Fumo materno
- Prelievi ematici ripetuti
- Infezioni



Neonato Pretermine

Tra il 25% e l'85% dei pretermine sviluppa carenza marziale, e rispetto ai neonati a termine lo fa più precocemente



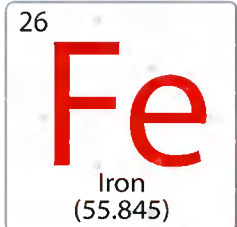
80% del ferro viene acquisito dal feto durante l'ultimo trimestre di gravidanza



Rapida crescita di recupero nei primi mesi di vita



Ripetuti prelievi ematici



Neonato Pretermine

RACCOMANDAZIONI DELLE SOCIETÀ SCIENTIFICHE SULLA SUPPLEMENTAZIONE DI FERRO NEL NEONATO PRETERMINE PER PREVENIRE LA CARENZA MARZIALE

Riferimento bibliografico	Dose di ferro (mg/kg/die)	Inizio	Fine	Commento
<i>American Academy of Pediatrics (AAP)</i> 2004 ²⁷ 2010 ⁴	2 (1-4)	4 settimane	12 mesi	Impiego solamente di formule lattee arricchite di ferro, comunque abbinando una supplementazione marziale Dosi fino a 6 mg/kg/die, in terapia con eritropoietina
<i>Canadian Pediatric Society (CPS)</i> 1995 ²⁶	2-3 se PN ≥ 1000 g	6-8 settimane	12 mesi di età corretta	PN ≥ 1000 g: bastano le formule arricchite di ferro
	3-4 se PN < 1000 g			PN < 1000 g: va aggiunta anche supplementazione di ferro
<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)</i> 2010 ²⁸	2-2,5	2-6 settimane <4 settimane se PN <1000 g	6-12 mesi (in base a dieta)	Posticipare la supplementazione nei politrasfusi Evitare dosi > 5 mg/kg/die in corso di eritropoietina

Grazie per l'attenzione

daniele.zama@aosp.bo.it

