

Carenza di ferro ed anemia ferro carenziale

Corso di Pediatria anno accademico 2010/11

Prof.ssa Mara Ferrara

ANEMIE IPOCROMICHE MICROCITICHE

- DISORDINI DEL
METABOLISMO DEL FERRO

Anemia sideropenica

Ridotto apporto
Alterato assorbimento
Perdite

Anemia da disordine cronico

Malattie infiammatorie
croniche
Malignomi

- DISORDINI SINTESI
DELL' EME

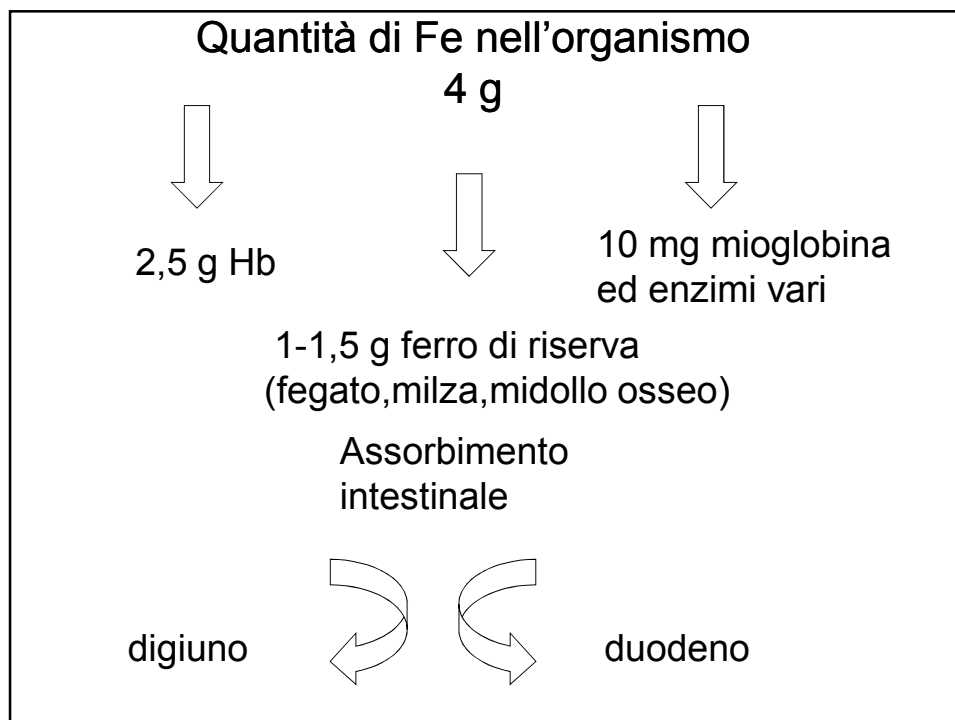
Anemie sideroblastiche

Ereditarie, secondarie
(farmaci, alcool, piombo)
idopatiche

- DISORDINI SINTESI DELLE
GLOBINE

Talassemie

Il **ferro** svolge un ruolo essenziale nei meccanismi vitali per la sua abilità di **accettore e donatore di elettroni**



Fabbisogno di ferro

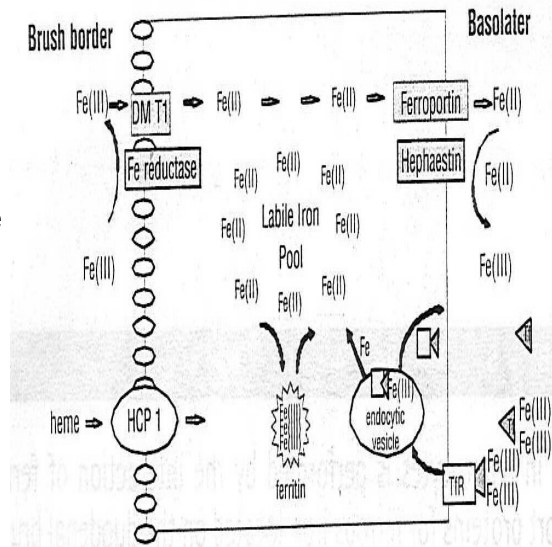
- *I anno di vita* 200 mg/anno
- *Età prepubere* 100 mg/anno
- *Adulto* 170 mg/anno
- *Donne in età fertile* + 0,6 mg/die

FABBISOGNO DI FERRO IN ETA' PEDIATRICA

ETA'(anni)	FERRO (mg/die)		
	Perdite	Accrescimento	Totale
1	0,25	0,75	1
3	0,33	0,30	0,63
7	0,50	0,30	0,80
13 M	0,80	0,80	1,66
13 F	1,25 *	0,80	2,25

* 0,45 per le perdite mestruali

- Il ferro ferrico (trivalente) nel lume intestinale è prima ridotto allo stato ferroso dal citocromo b (Fe reduttasi) e trasportato attraverso l'orletto a spazzola da DMT1. Il ferro dell'eme è trasportato dalla HCP1
- Il ferro esce dalla membrana basolaterale grazie alla FPN, IREG1
- E' ossidato dalla ceruloplasmina o dalla efestina per essere legato alla transferrina circolante



FISIOLOGIA DEL FERRO

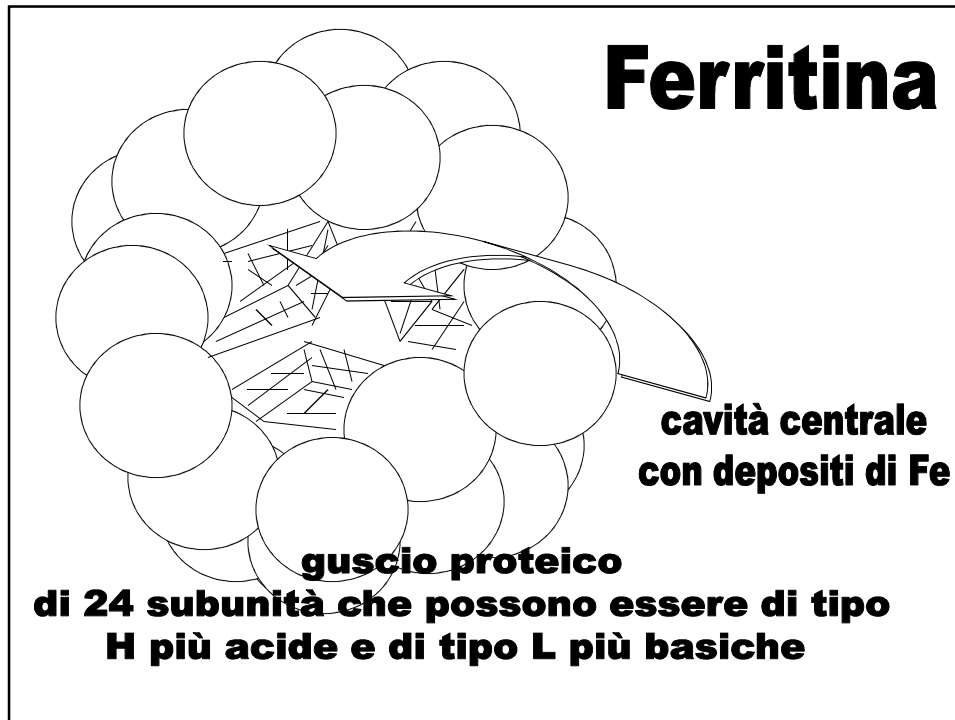
PROTEINE DI TRASPORTO, STORAGGIO E REGOLAZIONE DEL FERRO:

Ferritina subunità H cromosoma 11
subunità L cromosoma 19

Transferrina cromosoma 3 (q21-qter)

Recettore della transferrina cromosoma 3 (q26.2-qter)

Iron Regulatory Proteins IRP1 cromosoma 9
IRP2 ?



FERRITINA

Esplca funzioni protettive e di riserva

Il guscio proteico sferico (apoferritina) può contenere al suo interno da 0 a 4500 atomi di ferro (mediamente 2500-3000)

La comunicazione con l'esterno avviene attraverso 6 canali: il ferro ferroso penetra e viene ossidato a ferro ferrico che da origine a micelle di idrossido ferrico le quali per le loro dimensioni non sono più capaci di riattraversare i canali. La riutilizzazione prevede la riduzione a ferro ferroso

EMOSIDERINA

Si forma mediante l' aggregazione di più molecole di ferritina seguita dalla degradazione del guscio proteico

È caratterizzata da un più elevato contenuto in ferro rispetto alla ferritina (24-45% del peso secco invece del 16-23%)

Il pool di ferro contenuto è più stabile di quello della ferritina e viene mobilizzato solo dopo l'esaurimento di quest'ultimo

TRANSFERRINA RECETTORE DELLA TRANSFERRINA

La transferrina è una proteina che migra nel gruppo delle B1 globuline

Ha la funzione di trasportare il ferro nel plasma e nei fluidi extra cellulari

Possiede una forma bilobata ed ogni lobo può legare un atomo di ferro trivalente

Quando è legata al ferro si lega al recettore della transferrina che la introduce nella cellula

Il recettore della transferrina è un recettore di superficie cellulare costituito da due identiche subunità glicoproteiche transmembrana unite da un ponte disolfuro

TRANSFERRINA RECETTORE DELLA TRANSFERRINA

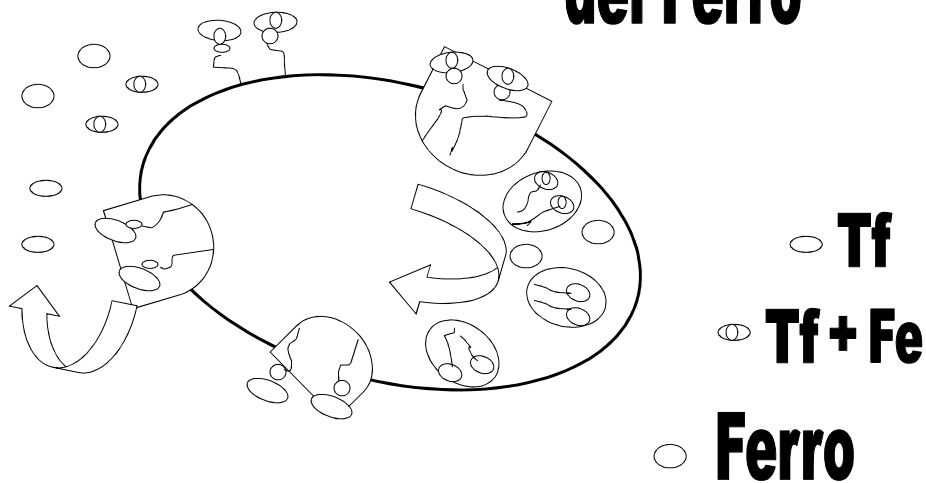
Il complesso transferrina recettore viene internalizzato per endocitosi

L'abbassamento del ph nella vescicola di endocitosi, provocato da pompe di membrana determina la liberazione del ferro

Il complesso transferrina recettore, privo di ferro viene inserito in vescicole di esocitosi e esposto al ph neutro extracellulare

A ph neutro il legame recettore apotransferrina si scioglie e la transferrina ritorna libera in circolo per captare altro ferro

Inclusione Cellulare del Ferro



**PROTEINE REGOLATRICI DEL FERRO
IRON REGULATORY PROTEIN 1 E 2**

Hanno la capacità di regolare la traduzione di mRNA legandosi a sequenze segnale non tradotte (Iron Response Elements – IRE)

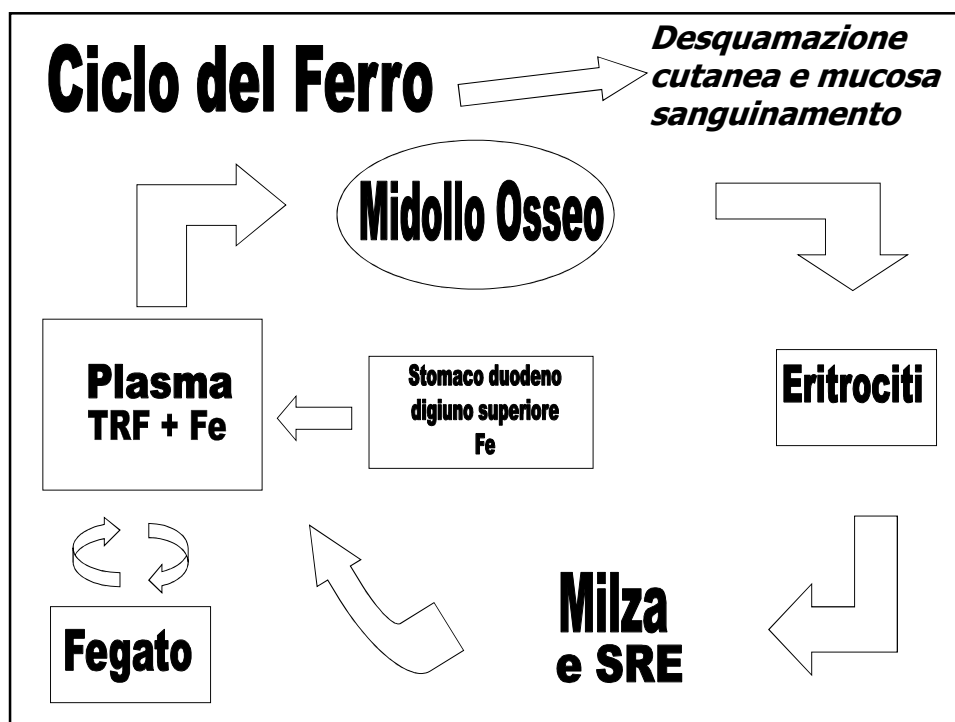
In carenza di ferro il legame con l'mRNA inibisce la sintesi della ferritina e incrementa la sintesi del recettore della transferrina impedendo la degradazione del mRNA stesso

In eccesso di ferro l'IRP 1 e IRP 2 sbloccano l'inibizione della sintesi di ferritina e non impediscono più la degradazione dell'mRNA del recettore della transferrina

In relazione all'azione di IRP 1 e IRP 2 quindi, in carenza di ferro viene stimolata l'introduzione dello stesso nelle cellule (+ tfr e – ferritina), mentre in eccesso di ferro viene stimolato l'immagazzinamento del ferro (- tfr e + ferritina)

MECCANISMI DEPUTATI ALL'OMEOSTASI DEL FERRO

- Riutilizzazione continua del Ferro liberato dal catabolismo cellulare.
- Presenza di una specifica proteina di deposito.
- Modulazione dell'assorbimento del Ferro in rapporto allo stato marziale.



• Il **ferro** nella dieta è presente in forma ***inorganica o eminica***

• Nella carne il 50% del ferro è eminico e il 15-35% è biodisponibile. Al contrario la maggior parte del ferro contenuto nella dieta è inorganico ed il suo assorbimento varia dal 2 al 12%.

• L'assorbimento del ferro non eminico è facilitato da apporto di carne ed acido ascorbico; è inibito da fitati, da alcune fibre, dai polimeri fenolici e dal calcio.

EPIDEMIOLOGIA

Deficit di ferro  Prevalenza in donne e bambini

- Donne gravide di basso tenore socioeconomico: I trimestre 9%
 - Allattati al seno 15-20% I trimestre 14 %
 - Allattati con latte vaccino o formula non integrata con ferro 20/40% III trimestre 37%
- Donne 16-49 aa 11% deficit di ferro, 3-5% anemia
- Donne 16-19 aa 19%
- Donne gravide dei paesi in via di sviluppo
 - Dopo I 24 mesi più raro in relazione a carenze alimentari, m.intercorrenti ecc.
 - In tutto il mondo 49% bambini <5 aa deficit di ferro 56% anemia

ETIOLOGIA DEGLI STATI FERROCARENZIALI

- INSUFFICIENTE APPORTO ALIMENTARE
- PERDITE EMATICHE
- ALTERATO ASSORBIMENTO

ALTERAZIONI DA DEFICIT DI FERRO

- **Anemia**
- **Ritardo di crescita e di sviluppo intellettuale**
- **Alterazioni del tratto GI (*stomatiti, glossiti*
*sindrome di Plummer-Vinson)***
- **Alterazione degli annessi**
- **“Pica”**
- **Trombocitosi**

DIAGNOSI



Tabella Inquadramento diagnostico dei vari stadi ferrocarenziali

Stadio della malattia	Parametri alterati
1° Stadio Deplezione dei depositi	Ferritina sierica < 20 µg/dl TIBC > 360 µg/dl
2° Stadio Eritropoiesi carente	Sideremia < 60 µg/dl Saturazione della transferrina < 15% FEP > 70 µg/dl eritrociti MCV 80-83 µ ³
3° Stadio Anemia conclamata	Hb < 12 g/dl MCV < 80 µ ³ MCH < 27 pg

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ANEMIE MICROCITICHE

Stato marziale	Anemia sideropenica	Anemia da disordine cr.	Avvelenamento da Pb	Sindromi talassemiche
- Sideremia	↓	↓	↑	N ↑
- Transferrina	↑	N ↓	↓	N ↓
- Transferrina sat. (%)	↓	N ↓	↑	N ↓
- Ferritina	↓	↑	N ↑	N ↑
- Zn-Protoporfirina	↑	N ↑	↑↑↑	N
- Recettore solubile della transferrina	↑	N	N	N ↑

Il ferro rappresenta un elemento indispensabile per la sopravvivenza dell'organismo umano quale componente dell'emoglobina e di enzimi vitali che giocano un ruolo essenziale anche nei processi di ossidoriduzione

La **carezza di ferro** è la più frequente causa di **anemia ipocromica microcitica** nelle varie età ed evolve attraverso 3 fasi ben individuate,
dalla **carezza pre-latente** alla **latente**, all'**anemia franca**

Cause più comuni di stato ferrocarenziale in età pediatrica sono

- Basso peso alla nascita
- Inadeguato apporto nutrizionale
- Ridotto assorbimento gastroenterico
- Perdite ematiche

Nonostante i meccanismi efficienti per una normale omeostasi del ferro, **l'anemia da deficit di ferro rappresenta ancora oggi uno dei problemi nutrizionali più diffusi nel mondo**

Un **incremento delle richieste da parte dell'organismo si verifica in alcuni periodi della vita** caratterizzati da un aumentato accrescimento quali

- La prima infanzia
- L'adolescenza
- La gravidanza

*Umbreit J, Am J Hematol, 2005
Hershko C, EHA, 2007*



RACCOMANDAZIONI DEL COMITATO DELLA NUTRIZIONE DELL'ACCADEMIA AMERICANA DEI PEDIATRI

- Quando possibile l'allattamento al seno dovrebbe essere protratto per lo meno per i primi 6 mesi di vita; una supplementazione di 1 mg/kg/die di ferro dovrebbe essere garantita per la povertà in ferro del latte materno.
- I bambini non allattati al seno dovrebbero essere alimentati con una formula arricchita (per lo meno 12 mg/L) fino al primo anno.
- Cereali arricchiti in ferro dovrebbero essere introdotti con i primi alimenti solidi.
- Il latte vaccino dovrebbe essere evitato per tutto il primo anno di vita per la prevenzione del sanguinamento occulto.
- Il prematuro dovrebbe ricevere supplementazione in ferro precocemente.

ASSORBIMENTO DEL FERRO : DIFFERENZA FRA LATTE MATERNO E LATTE VACCINO

Costituenti	Effetto	Latte materno	Latte vaccino
Ferro (mg/dl)		0,5	0,5
Caseina (g/dl)	-	3,7	25,0
Lattoferina (g/dl)	+	1,7	0,01
Lattosio (g/dl)	+	71,0	47,0
Ac.ascorbico (mg/l)	+	55,0	11,0
Fosforo (mg/dl)	-	140,0	900,0
Calcio (mg/dl)	-	270,0	1040,0

ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO MARZIALE

- Emoglobina, MCV, MCH, RDW
- Protoporfirina eritrocitaria
- Sideremia, transferrinemia
- TIBC, indice di saturazione della transferrina (I.S.)
- Recettore solubile della transferrina