

THEMA 11

Ferro

Il ferro, peso atomico 55.8, è presente nel corpo umano nella quantità di 4-5 gr, tre quarti dei quali utilizzati per la formazione di emoglobina, metallo-proteina essenziale per il trasporto dell'ossigeno ai tessuti. Viene introdotto nell'organismo con gli alimenti, sia animali sia vegetali, e la vitamina C ne favorisce l'assorbimento.

Il ferro, oltre ad essere un componente essenziale dell'emoglobina, è costituente di molti metallo-enzimi e fra questi ricordiamo:

- la catalasi che ci protegge dal perossido di idrogeno (H₂O₂);
- le aldeidossidasi, necessarie alla ossidazione aerobica dei carboidrati;
- i citocromi, necessari al trasferimento degli elettroni nella catena respiratoria.

La sideremia normale oscilla fra 0,6 e 1,5 mg/ml di siero, ma è suscettibile di variazioni fisiologiche in rapporto a svariate condizioni: età, sesso, gravidanza, lavoro muscolare, ecc. Il fabbisogno giornaliero di ferro si aggira sui 18-20 mg.

Metabolismo del ferro

Il ferro viene ingerito con l'alimentazione, soprattutto con composti di eme e sali organici; è sottoposto all'azione dell'acido cloridrico nello stomaco (pH 1,5) dove tali composti sono scissi a formare ioni ferrici. Gli ioni ferrici reagiscono con gli agenti riducenti e con la gastroferrina. Solo il ferro legato con la gastroferrina può andare incontro ad assorbimento che si ha soprattutto nel duodeno e nella porzione prossimale del digiuno.

La maggior parte di questo ferro si deposita come ferritina soprattutto nel fegato (ma rilevabile anche nel plasma) o viene utilizzato dai mitocondri per le sintesi enzimatiche. Il rimanente viene trasferito al plasma dove si lega strettamente, nello stato ferrico, alla beta 1 globulina transferrina.

Il ferro lascia il plasma soprattutto entrando nella serie eritroide, da cui c'è un considerevole feedback nel plasma, soprattutto attraverso le cellule reticoloendoteliali. Nelle cellule eritroidi in via di sviluppo del midollo osseo, gli ioni ferrosi si combinano con la protoporfirina a formare l'eme.

Il ferro viene eliminato o perso attraverso il normale ricambio dell'emoglobina con l'urina, col sudore, con la desquamazione cutanea, con le feci quanto non assorbito e quanto deriva dalle piccole continue e inapparenti emorragie del tratto gastroenterico, con le mestruazioni.

Iperdosaggio:

Una tossicità acuta marziale è la seconda causa di avvelenamento nei bambini ed è spesso dovuta ad eccessiva somministrazione di supplementi a base di ferro da parte dei familiari.

Il sovraccarico marziale determina:

- emosiderosi, caratterizzata da un aumento tissutale generalizzato di ferro senza alterazioni di tipo fibrotico
- emocromatosi, in cui a livello del fegato, milza e pancreas si determinano alterazioni fibrose.

Il ferro è fondamentale per la vita (serve per il trasporto dell'ossigeno nel sangue, per tenerlo depositato nei muscoli, per l'attività respiratoria cellulare, per la replicazione cellulare e per costruire la struttura di tessuti ed organi). Dall'altra parte il ferro, se in eccesso, è tossico e può essere mortale. Qualsiasi essere vivente, dal batterio all'uomo ha così sviluppato sistemi più o meno raffinati per catturare il ferro dal mondo esterno e utilizzarlo, e dall'altra parte per trasportarlo e tenerlo depositato in una forma non tossica. Oltre al **ferro**, i principali attori protagonisti nel metabolismo del ferro sono l'**intestino**, il **fegato**, i **globuli rossi** e l'**emoglobina**, i **macrofagi** (le cosiddette cellule spazzino dell'organismo), la **transferrina**, la **ferritina**, il **recettore della transferrina**. A questi si sono aggiunti più recentemente altri attori protagonisti quali l'**HFE** (la proteina che determina l'emocromatosi classica, se difettosa), la **ceruloplasmina**, la **DMT1** (la proteina che regola l'assorbimento del ferro), l'**efestina** e l'**IREG1** (proteine che regolano il passaggio del ferro dalla mucosa intestinale al sangue) e infine il **recettore 2 della transferrina**.

Intestino: in particolare il primo tratto, chiamato duodeno e digiuno, è la sede principale di assorbimento del ferro. Questo è un meccanismo complesso che vede l'intervento di numerose proteine che regolano l'assorbimento del ferro alimentare (DMT1) e il passaggio del ferro dalla mucosa intestinale al sangue (efestina e IREG1).

Fegato: è la sede principale di deposito del ferro insieme al sistema reticolo-endoteliale. Il ferro, legato alla transferrina, giunge al fegato dopo essere stato assorbito dall'intestino. Dal fegato il ferro può essere nuovamente ceduto alla transferrina in caso di necessità. Proprio per la sua funzione primaria di deposito del ferro, il fegato è l'organo più precocemente coinvolto nelle malattie da sovraccarico di ferro.

Globuli rossi: contengono l'emoglobina tramite cui trasportano l'ossigeno a tutti i tessuti. Ogni secondo il midollo osseo produce oltre 2 milioni di globuli rossi. E' necessario quindi che al midollo osseo giunga regolarmente un'adeguata quantità di ferro per produrre l'emoglobina. I globuli rossi vivono circa 120 giorni e una volta invecchiati vengono distrutti dai macrofagi.

Emoglobina: è la proteina, contenuta nei globuli rossi, che trasporta l'ossigeno dai polmoni a tutti i tessuti permettendone la vita. L'emoglobina è costituita da una parte proteica, la *globina*, e di una parte che contiene ferro, l'*eme*. Senza ferro l'emoglobina non può essere costruita e questa è la ragione per cui, quando manca ferro, si sviluppa l'anemia

Macrofago (sistema reticolo-endoteliale): la sua funzione principale, nell'ambito del metabolismo del ferro, è quella di spazzare i globuli rossi invecchiati. L'emoglobina che si libera con la distruzione dei globuli rossi viene demolita nelle sue due componenti principali, la globina e l'eme. Dall'eme viene liberato il ferro che viene temporaneamente depositato all'interno dei macrofagi e poi rilasciato alla transferrina, che lo trasporterà nuovamente al midollo osseo. Qui il ferro viene utilizzato per produrre nuova emoglobina da incorporare nei nuovi globuli rossi. La restante parte dell'eme viene degradata a bilirubina e trasportata al fegato che provvederà alla sua eliminazione attraverso la bile.

Transferrina: è la proteina che trasporta il ferro all'interno dell'organismo, dai distretti in cui il ferro viene assorbito (intestino) a quelli che lo utilizzano (in particolare il midollo osseo, dove vengono prodotti i globuli rossi) o agli organi di deposito (in particolare il fegato). In caso di necessità, il ferro dagli organi di deposito viene ceduto alla transferrina che provvede al suo trasporto ai diversi tessuti. Ogni molecola di transferrina può legare al massimo due atomi di ferro. La misurazione della *saturazione della transferrina* è un esame molto importante per stabilire lo stato del ferro di un individuo. Infatti se inferiore al 18% è indice di uno stato ferro-carenziale e se superiore al 50% è indice di un sovraccarico di ferro. Livelli molto bassi di transferrina si riscontrano in una rara malattia ereditaria (*ipotransferrinemia congenita*) caratterizzata da una grave anemia da carenza di ferro e un sovraccarico di ferro nei diversi tessuti.

Ferritina: è la proteina che svolge la funzione di deposito del ferro. L'importanza di questa funzione è indicata dal fatto che la ferritina è presente in ogni forma vivente, dai microrganismi all'uomo ed in tutte le cellule. La ferritina è come un guscio in grado di contenere fino a 4500 atomi di ferro e può prendere o cedere il ferro a seconda delle esigenze. La ferritina è anche presente nel sangue in quantità proporzionali al ferro depositato ed è misurabile attraverso un esame specifico eseguibile routinariamente. Bassi livelli di ferritina (< 20 mcg/L) nel sangue indicano l'assenza di ferro nei depositi, condizione che precede lo sviluppo dell'anemia. Alti livelli di ferritina (> 200 mcg/L nella donna, > 300 mcg/L nell'uomo) indicano la possibile esistenza di un sovraccarico di ferro. Per una più specifica trattazione sulle *iperferritinemie*.

Cos'è la ferritina?

- La ferritina è una proteina presente in tutti gli organismi viventi, dalle piante all'uomo. E' contenuta prevalentemente nelle cellule, dove svolge la sua funzione principale che è quella di immagazzinare il ferro, rilasciarlo in caso di necessità o mantenerlo in una forma di deposito.
- E' formata da un complesso di elementi più piccoli (subunità) che si uniscono a formare una specie di guscio all'interno del quale viene immagazzinato il ferro in una forma non tossica (ogni molecola di ferritina può contenere fino ad un massimo di 4500 atomi di ferro).
- Una piccola quota di ferritina è presente anche nel sangue, in quantità generalmente proporzionale alla quantità di ferritina presente nei tessuti, ed è misurabile (ferritina sierica).

Quali sono i fattori che regolano la produzione della ferritina?

- In primo luogo il contenuto di ferro nelle cellule. Se aumenta il ferro, aumenta anche la produzione di ferritina, se diminuisce il ferro diminuisce anche la ferritina. Questa è la ragione per cui il dosaggio della ferritina nel sangue è comunemente utilizzato per identificare gli stati di sovraccarico o di carenza di ferro.
- In secondo luogo la presenza di uno stato infiammatorio (con questo termine intendiamo infezioni più o meno severe, malattie infiammatorie acute e croniche, neoplasie). In questi casi aumenta la produzione di ferritina nei tessuti (e di conseguenza anche nel sangue) indipendentemente dal contenuto di ferro.

Quali sono le condizioni in cui aumenta la ferritina nel sangue?

- Negli stati di sovraccarico di ferro, qualunque ne sia la causa. In questi casi l'incremento di ferritina è spesso preceduto dall'aumento della sideremia (ferro circolante nel sangue) e, soprattutto, della percentuale di saturazione della transferrina. Nei casi iniziali di sovraccarico di ferro è anche possibile osservare valori di ferritina ancora nei limiti di normalità in presenza di una percentuale di saturazione elevata. Esistono alcune eccezioni a questa regola, cioè stati di sovraccarico di ferro caratterizzati da valori di ferritina elevati con una percentuale di saturazione della transferrina normale o bassa. Si tratta di condizioni in cui il ferro viene bloccato all'interno delle cellule (Aceruloplasminemia ereditaria, Sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici).
- Negli stati infiammatori acuti e cronici, infezioni o neoplasie. In questi casi l'incremento della ferritina sierica non è correlato al contenuto di ferro nei tessuti.

- Negli stati in cui estese porzioni di un tessuto muoiono (necrosi). In questi casi la ferritina contenuta nelle cellule viene liberata nel sangue e il valore di ferritina sierica risulta elevato, talvolta in misura rilevante, ma non correlato alla presenza di un reale sovraccarico di ferro. Ciò è particolarmente vero nelle epatiti acute e croniche in conseguenza del fatto che nelle cellule del fegato le concentrazioni di ferritina sono molto elevate per la funzione primaria che ha il fegato come organo di deposito del ferro.

- In alcune rare condizioni in cui è sregolata la sintesi della ferritina per un difetto ereditario. Anche in questo caso l'iperferritinemia non si associa ad un sovraccarico di ferro. Tale malattia si accompagna allo sviluppo di una cataratta precoce (sindrome dell'iperferritinemia e cataratta ereditaria).

Quali esami fare in presenza di una iperferritinemia?

- Indici infiammatori (VES, PCR, ...). Nel caso siano elevati è possibile che ci si trovi di fronte ad una condizione di iperferritinemia associata ad infiammazioni acute e croniche, infezioni o neoplasie. In questi casi bisogna procedere con altre indagini volte a identificare le varie problematiche.

- Transaminasi. Se alterate possono indicare l'esistenza di una sofferenza epatica da sovraccarico di ferro (in questi casi l'incremento non è particolarmente marcato), ma anche l'esistenza di un'epatite virale cronica come causa dell'iperferritinemia (in questo caso è necessario procedere con le dovute indagini).

E poi?

- Analisi delle mutazioni del gene HFE. Permette di stabilire l'esistenza di una forma di emocromatosi correlata al gene HFE.

- Emocromo e reticolociti. Possono indirizzare verso una diagnosi di sovraccarico di ferro associato ad alcune forme di anemia.

- Colesterolo, trigliceridi, glicemia, uricemia. Possono indirizzare verso una diagnosi di sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici. In questo caso anche l'incremento del peso corporeo può indirizzare verso questa diagnosi.

Recettore della transferrina e HFE: il recettore della transferrina è presente su tutte le cellule ed ha la funzione di legare il complesso ferro-transferrina, regolando l'ingresso del ferro all'interno della cellula. Questo processo è a sua volta regolato dalla proteina HFE. Nell'emocromatosi ereditaria classica l'HFE è difettosa o non funzionante e ciò determina l'ingresso di maggiori quantità di ferro nell'organismo.

Recettore 2 della transferrina: scoperto di recente, ha delle funzioni ancora non chiarite. Sono stati identificati rari casi di emocromatosi con caratteristiche simili a quella classica provocati da un difetto di questo gene.

Ceruloplasmina: è la proteina che trasporta il rame. Tuttavia essa ha una funzione determinante nel regolare la fuoriuscita del ferro dalle cellule dei tessuti al sangue. L'assenza di questa proteina riscontrata in rari casi (*Aceruloplasminemia ereditaria*) provoca una malattia da sovraccarico di ferro peculiare accompagnata a basse concentrazioni di ferro nel sangue e a una lieve anemia da carenza di ferro.

IL SOVRACCARICO DI FERRO ASSOCIATO AI DISTURBI METABOLICI

Negli ultimi 15 anni, è cresciuto il numero di persone con ferritina elevata associata a una o più delle seguenti alterazioni metaboliche: sovrappeso o obesità, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia, intolleranza glucidica o diabete in varia combinazione. Tale condizione si differenzia dall'emocromatosi per vari motivi: agli esami del sangue la percentuale di saturazione della transferrina è generalmente normale, all'ecografia si evidenzia un fegato "grasso" (o steatosi epatica), l'analisi delle mutazioni del gene HFE esclude la diagnosi di emocromatosi ereditaria, la biopsia del fegato evidenzia un sovraccarico di ferro generalmente di entità moderata e solo talvolta severo. Di tale condizione, detta **sovraccarico di ferro associato agli stati dismetabolici**, non si conoscono né la causa né i meccanismi di sviluppo. Si ipotizza che il fattore chiave che accomuna i vari disturbi metabolici sopradescritti e il sovraccarico di ferro sia la aumentata resistenza delle cellule all'insulina. Questo significa che le cellule sono meno sensibili all'azione dell'insulina, un ormone prodotto dal pancreas e che svolge una funzione fondamentale nel metabolismo degli zuccheri e dei grassi.

Ciò conferma la stretta associazione tra il metabolismo del ferro e i disturbi metabolici e ci spinge a considerare la terapia dietetica come il primo e più corretto approccio terapeutico in questi pazienti.

Rispetto alla semplice sideremia (poco significativa determinazione quantitativa del ferro nel sangue) si deve rilevare la fondamentale importanza diagnostica della determinazione sia del "ferro attivo" che della "capacità di fissazione del ferro, indice della capacità totale della transferrina di legare il ferro o **TIBC = Total Iron Binding Capacity** (valore normale: 48-66 μmol ferro/litro, oppure 270/370 μmol ferro/dl) che aumenta nella carenza di ferro, mentre diminuisce nelle infezioni, nei tumori, nella carenza di transferrina, ecc.

E' pure importante il valore della capacità latente di fissazione, **LIBC = Latent Iron Binding Capacity**, ossa della capacità libera, non satura, della transferrina di legare il ferro; tale capacità latente aumenta nelle carenze di ferro, ma diminuisce nei casi di sovraccarico scompensato di ferro, nell'emosiderosi, nelle anomalie di sintesi dell'emoglobina, ecc.

La quantità totale di ferro presente negli sportivi si può stimare in circa 4-5 g/soggetto.

Assorbimento ed eliminazione del ferro

Il ferro viene rifornito con l'alimentazione essendo contenuto in misura variabile nelle frattaglie (fegato, milza, reni), nelle carni, nelle uova, nei cefalopodi (polpi, calamari), nel lievito di birra, nelle verdure (spinaci, cardi), nei legumi (fave, lenticchie), nel cioccolato, nella frutta secca (mandorle, pinoli, fichi), ecc.

A seconda dell'acidità gastrica, il ferro viene variamente assorbito anche grazie ad un sistema di trasporto unidirezionale sito nella mucosa del duodeno e del digiuno (intestino \rightarrow sangue della vena porta).

Nei soggetti normali il 5-10% e nei soggetti ferro-carenti il 20-30% del ferro ingerito viene assimilato come ferro trivalente (Fe^{3+}) ed in forma di complessi, anche se il ferro in forma bivalente (Fe^{2+}) risulta meglio assorbibile, per cui la contemporanea ingestione di riducenti (ad es., vitamina C) favorisce l'assorbimento del ferro stesso.

Una volta passato nel circolo sanguigno, il ferro si lega alla transferrina (valore normale nel siero: 2-4 g/litro, pari a circa lo 0.1% del ferro) e trasferito come "ferro funzionale" sia negli enzimi e nella mioglobina (circa 10-16% del ferro totale) che nell'emoglobina (circa il 58-68% del ferro totale) e, se non risulta immediatamente necessario, viene accumulato come "ferro di deposito" nel sistema reticolo-endoteliale, legato in particolare a ferritina ed emosiderina (circa il 18-22% del ferro totale).

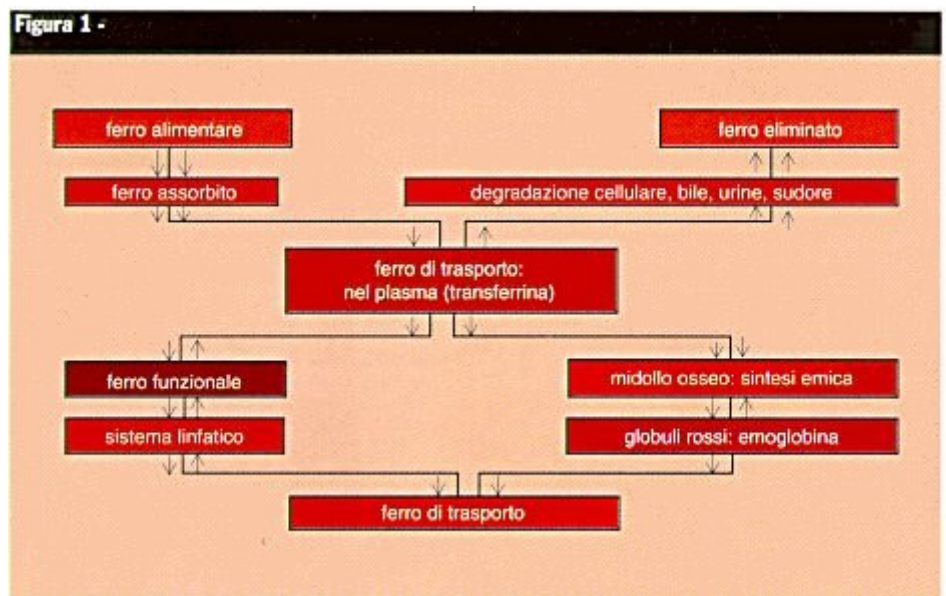
Molto importante è il trasporto del ferro nei globuli rossi in fase di maturazione mediante passaggio del ferro stesso a mezzo della transferrina ai recettori specifici sulla membrana eritrocitaria. Una volta legato a tali recettori, il ferro non è facilmente staccabile dalla membrana dei globuli rossi e passa negli eritrociti ove, mediante l'intervento della ferritina, partecipa alla sintesi dell'emoglobina.

La ferritina si trova anche nel siero (30-120 ng/ml nei maschi; 30-260 ng/ml nelle femmine) con tendenza alla diminuzione nell'anemia ferropriva ed all'aumento nell'emocromatosi, nelle affezioni epatiche, nei tumori, ecc. Poiché la ferritina è in parziale equilibrio con quella tessutale, si può effettuare la determinazione diagnostica del rapporto "ferritina/recettore solubile della transferrina" che tende ad aumentare nel caso di una stimolazione endogena od esogena della formazione dei globuli rossi.

Il ferro che viene liberato dalla distruzione giornaliera dei globuli rossi viene quasi integralmente recuperato e reincorporato nell'emoglobina.

La perdita media di ferro in soggetti maschi adulti si aggira su 0.5-1 mg/die (pari a circa 9-18 μmol ferro/die) che negli sportivi sottoposti a significativi allenamenti e prestazioni può salire sino a 1.5-2 mg/die (pari a circa 27-36 μmol ferro/die) data una certa maggior perdita del ferro per la profusa sudorazione, per lo sfaldamento cellulare della cute e per la reiterata pressione sul microcircolo plantare dovuta all'intenso contatto ed impatto del piede sul terreno di gioco. Considerato che in condizioni normali l'assorbimento del ferro è di circa il 5-10% di quello rifornito con l'alimentazione, si può valutare che il fabbisogno alimentare di ferro di un calciatore sia di circa 5-15 mg/die che può essere di norma rifornito dalla tipica alimentazione mediterranea. Inoltre va rilevato che, qualora nel calciatore si instauri la tendenza ad aumentare le perdite di ferro, la percentuale di assorbimento del ferro tende ad incrementare per cui, in presenza di una corretta alimentazione, si instaura un meccanismo autoregolativo di compensazione.

Il metabolismo del ferro è sinteticamente espresso nello schema della figura 1.



Basi diagnostiche della carenza di ferro e dell'anemia ferropriva

Va enfatizzato che, in generale, la carenza di ferro o l'anemia sono più un sintomo che una malattia, per cui diventa essenziale il riconoscimento delle cause da correggere con interventi specifici e non con acritiche somministrazioni di preparati a base di ferro.

D'altra parte, la normale produzione di globuli rossi richiede la presenza di un'adeguata e costante disponibilità non solo di ferro, ma anche di varie vitamine (tra le quali, la cianocobalamina e gli acidi folici) e di alcuni oligoelementi (quali il rame, lo zinco, il cobalto).

Ai fini diagnostici sono molto importanti le variazioni longitudinali dei parametri clinicoematologici che si verificano nello stesso soggetto, sia in tempi medio-lunghi (alcuni mesi) che in tempi brevi (alcune settimane). In un atleta si può, cioè, verificare un evento patologico e/o farmacologico che porta ad una notevole variazione dei suoi valori ematologici i quali, tuttavia, possono restare entro quelli che sono considerati i piuttosto ampi "limiti della norma" che caratterizzano la popolazione in genere.

Questo si applica bene, ad esempio, alle variazioni del valore dei globuli rossi, dei reticolociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito (che rappresenta la percentuale complessiva del volume dei globuli rossi nel sangue e che viene espresso come valore percentuale). Nella popolazione che non attua sistematicamente una attività motoria il valore dell'ematocrito, ad esempio, oscilla all'incirca fra il 37 ed il 49 % nei maschi ed il 36 ed il 46 % nelle femmine, anche se su questi valori non vi è un completo accordo in campo medico. Nei soggetti che praticano sistematicamente un efficace allenamento motorio, specie se comprende anche esercitazioni di resistenza, tali valori sono mediamente più bassi (circa 36-44 %, nei maschi).

In un' atleta, ad esempio, si può instaurare una situazione patologica e/o farmacologica che porti ad una notevole variazione dei suoi valori di ematocrito: questi possono restare entro i citati ampi limiti della norma. Tuttavia, una variazione di oltre 3 oppure 4 punti percentuali rispetto ai valori consuetudinari del soggetto richiede sia una accurata riconferma laboratoristica del dato che un accurato controllo clinico perché rappresenta un campanello di allarme circa l'instaurarsi dell'evento patologico o farmacologico di cui sopra.

Quindi, quello che conta ai fini diagnostici è la variazione nel tempo dei valori clinico-laboratoristici relativi al singolo atleta in esame.

L'allenamento, specialmente se include esercitazioni di resistenza, tende a diminuire significativamente i valori dell'ematocrito.

Va infine sottolineata l'importanza della determinazione integrata anche del numero dei reticolociti e della concentrazione di emoglobina. Infatti, quando ci si riferisce alle variazioni patologiche della crasi rossa i valori vengono espressi sia in concentrazione di emoglobina (sottolineando così la carenza del veicolo di ossigeno) che con il valore di ematocrito (sottolineando così l'aumento della viscosità e del rischio trombotico, trombo-embolico, ecc.).

Anche nel caso del doping del sangue, attuato nel tentativo di migliorare le prestazioni, si devono considerare sia il trasporto di ossigeno (il cui incremento può essere vantaggioso) che la viscosità ematica (il cui aumento è pericoloso). Tuttavia l'incremento del potere aerobico massimale per grammo di incremento di emoglobina rimane invariato sino a concentrazione di emoglobina di circa 20 g/dl, mentre l'aumento dell'ematocrito (con elevazione accentuata e pericolosa della viscosità) incide sul trasporto di ossigeno per valori di ematocrito maggiori del 50 %.

Dato che il rischio reale per l'atleta è rappresentato dall'aumento abnorme della viscosità, in questo caso l'attenzione diagnostica si riferisce all'ematocrito piuttosto che all'emoglobina.

La variazione nel tempo di un singolo parametro ematologico non può essere considerata sufficiente per formulare la diagnosi di carenza di ferro e/o di anemia ferropriva.

Ad esempio, i bassi valori di ferritina (indice di una diminuzione delle riserve tissutali di ferro) associati alla normalità di altri parametri ematologici possono rappresentare il primo segnale dell'instaurarsi di una carenza di ferro. In tal caso, i valori della concentrazione di emoglobina, la concentrazione emoglobinica media ed il contenuto emoglobinico medio presenteranno una progressiva riduzione. Se la carenza di ferro persiste, il quadro ematologico sarà poi caratterizzato sia dalla presenza di eritrociti piccoli (microcitosi), poveri di emoglobina (ipocromia), con forme anomale (poichilocitosi) e dimensioni variabili (anisocitosi), sia da incremento della transferrina e da diminuzione della ferritina.

I bassi valori di ferritina non giustificano invece la diagnosi di carenza di ferro o di anemia sideropenica se l'ematocrito si mantiene normale o tende ad aumentare e, nel contempo, la concentrazione dell'emoglobina, il numero dei globuli rossi, la concentrazione emoglobinica media ed il contenuto emoglobinico medio sono normali o tendono ad aumentare mentre, nel contempo, sono assenti i fenomeni di microcitosi, anisocitosi, poichilocitosi, ecc.

In tal caso, la persistenza di bassi valori di ferritina deve essere prontamente e molto accuratamente indagata poiché può essere dovuta a (1) cause primitive, quali alcune forme patologiche di policitemia (ad es., da alterazioni polmonari, da ipossia renale, da tumori renali produttivi); oppure a (2) cause secondarie, quali le forme indotte dalla aumentata produzione endogena di eritropoietina (ad es., da tumori renali), oppure le forme indotte dalla somministrazione, in tempi brevi, di farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ad es., eritropoietina, somatotropina, steroidi anabolizzanti, ecc.). Al contrario, in caso di protratta somministrazione di ferro e di tali sostanze per tempi lunghi, si può notare la normalità oppure l'aumento dei valori di ferritina.

Basi fisiopatologiche del trattamento con ferro

La carenza di ferro porta, inizialmente, ad una diminuzione dei depositi organici e origina una serie di disturbi, mal definiti e soggettivi, quali astenia, anoressia, vertigini, palpitazioni ecc., in assenza di alterazioni ematologiche, a prescindere da una certa diminuzione della ferritinemia.

Se perdura il deficit di ferro, le alterazioni ematologiche si concretizzano nel quadro della anemia sideropenica (detta anche anemia ferropriva, oppure anemia da carenza di ferro) caratterizzata sia dalla presenza di eritrociti piccoli (microcitosi), poveri di emoglobina (ipocromia), con forme anomale (poichilocitosi) e dimensioni variabili (anisocitosi), sia da incremento della transferrina e da diminuzione della ferritina. In tale forma patologica, la somministrazione farmacologica di ferro rappresenta il trattamento terapeutico di elezione.

Nel caso di alterata utilizzazione del ferro assorbito a livello intestinale si può concretizzare la anemia sideroacrestica, caratterizzata dalla comparsa nel midollo osseo di sideroblasti anulari, ossia di eritroblasti contenenti granuli di ferritina libera oppure ispessiti ed inclusi in vacuoli (siderosomi) a forma di anello intorno al nucleo.

Questo tipo di anemia è per lo più sostenuta da una carenza di vitamina B₆ e, in tal caso, non risponde alla somministrazione farmacologica di ferro che rappresenta un trattamento improprio.

Molti atleti sono sottoposti a trattamenti ripetuti e sistemici non tanto con corticosteroidi (ad es., desametasone, betametasone, cortisone, corticosterone) quanto, più frequentemente, con farmaci anti-infiammatori non-steroidi o FANS (ad es., diclofenac, ketoprofene, tolmetin, indometacina) i quali riducono il processo infiammatorio osteo-mi-articolare inibendo la sintesi delle prostaglandine le quali, tuttavia, hanno fisiologicamente un notevole effetto gastroprotettivo.

I trattamenti ripetuti con i corticosteroidi (ad es., con il Bentelan) e, soprattutto, con i FANS (ad es., con il Voltaren) comportano un forte rischio di insorgenza di lesioni gastroenteriche, la cui facile subcronicizzazione o cronicizzazione può indurre reiterati fatti microemorragici concretizzantesi con quadri anemici.

In tal caso risulta indispensabile un accurato esame del tubo digerente (osservazioni radiologiche, ricerca del sangue occulto nelle feci, valutazioni funzionali, ecc.), mentre è assolutamente errato un trattamento "alla cieca" con ferro, poiché potrebbe non essere in linea con il quadro diagnostico e produrre gli effetti collaterali legati alla somministrazione di preparazioni orali di ferro, dati i loro ben noti effetti lesivi gastroenterici che si sovrappongono a quelli analoghi indotti dai citati antiinfiammatori (trattamento dannoso).

Somministrazione farmacologica del ferro

Il ferro rappresenta la terapia di elezione dell'anemia sideropenica in cui vengono di preferenza usati i sali ferrosi anziché quelli ferrici in quanto i primi sono più facilmente assorbiti. Nella terapia della anemia sideropenica risulta indispensabile stabilire il dosaggio ottimale per ogni singolo soggetto dato che, in condizioni di stimolazione della sintesi dei globuli rossi, l'emoglobina può essere formata, ad esempio, al ritmo di 3 g/die/litro di sangue.

Poiché la concentrazione di ferro nell'emoglobina è dello 0.34 %, considerando che il calciatore anemico abbia un volume ematico di circa 5.5 litri, sono necessari 56 mg/die di ferro per mantenere l'efficienza eritropoietica. Quindi, nei caso di un trattamento farmacologico orale con solfato ferroso, se il soggetto anemico assorbe il 25 % del solfato ferroso stesso, bisogna somministrarne 225 mg/die per mantenere il ritmo della sintesi emoglobinica.

Si deve comunque tenere conto che, nel tempo, la sintesi dell'emoglobina non si stabilizza ai citati livelli e che l'assorbimento difficilmente si mantiene al di sopra del 20 % della dose di ferro somministrata.

Dopo circa una settimana di trattamento marziale dell'anemia sideropenica, la risposta ematologica si evidenzia con un aumento del numero dei reticolociti che raggiunge il massimo in seconda settimana, per poi tornare alla norma entro la terza settimana. Dopo la prima settimana comincia ad aumentare il ritmo della sintesi dell'emoglobina, con un ripristino dei valori normali entro 4-8 settimane.

L'insuccesso della terapia marziale può dipendere da: (1) erronea diagnosi di anemia ferropriva; (2) microemorragie cronicizzate di consistenza superiore al ritmo della sintesi emoglobinica; (3) ridotta percentuale di assorbimento intestinale del ferro somministrato; (4) coesistenza di infezioni, infiammazioni, uremia, neoplasie, ecc., inibenti l'utilizzazione del ferro assorbito; (5) mancata osservanza dello schema terapeutico.

Per quanto riguarda la percentuale di assorbimento dei preparati di ferro per uso orale, si può formulare la seguente classifica: solfato ferroso = glicinsolfato ferroso > glutamato ferroso = gluconato ferroso > tartrato ferroso = citrato ferroso = pirofosfato ferroso > colinisocitrato ferrico = solfato ferrico = citrato ferrico > versenato ferrico.

Il preparato più usato per via orale risulta essere il solfato ferroso.

Esiste anche la possibilità di trattare i soggetti affetti da anemia sideropenica con preparati di ferro per uso parenterale, quali ferrodextrano, ossido di ferro saccarato, destriferone e complesso ferro-sorbitolo-acido citrico. Il trattamento parenterale (per lo più per via endovenosa) deve essere riservato oculatamente solo ai casi di malassorbimento intestinale o di gravi alterazioni del tubo gastroenterico.

Effetti collaterali e tossici indotti dal trattamento con ferro

Con frequenza variabile, già durante la somministrazione di dosi terapeutiche di ferro, si può verificare l'insorgenza di più o meno accentuati disturbi gastrointestinali (nausea, vomita, diarrea, dolori addominali, ecc.).

Questi effetti collaterali sono dovuti soprattutto all'azione lesiva del ferro sullo stato morfo-funzionale del tubo gastroenterico.

Più raramente, anche se in forma molto più grave, può insorgere la tossicosi acuta da dosi inappropriate e/o in eccesso di ferro che causano emocoagulazione, leucocitosi, acidosi metabolica, insufficienza epatica, ecc., ed alterazioni a carico del tubo digerente (ulcerazioni, erosioni emorragiche), del fegato (necrosi epatocellulare) e del rene (congestione vascolare, degenerazione tubulare).

Clinicamente nella tossicosi acuta da ferro si osserva una fase iniziale caratterizzata da nausea, vomita, diarrea e dolori addominali, cui fanno seguita agitazione psicomotoria, pallore, sonnolenza, segni di collasso cardiovascolare e diarrea nerastra o francamente emorragica. Se non compaiono complicanze più gravi, subentra un miglioramento del quadro clinico che non è da considerarsi definitivo dal momento che possono ripresentarsi i segni del collasso cardiovascolare, accompagnati anche da fatti convulsivi. Infine, a distanza di settimane o mesi dalla remissione del quadro tossicologico, possono insorgere manifestazioni da ostruzione intestinale dovuta alla stenosi cicatriziale prodotta dalle lesioni dello stomaco e/o dell'intestino.

Il sovraccarico di ferro da trattamento farmacologico protratto nel tempo può determinare un eccesso di deposito dello stesso (emosiderosi) soprattutto in alcuni organi ed apparati (ad es., tubo gastroenterico, fegato, milza, pancreas) a causa della incapacità del sistema reticolo-endoteliale di far fronte all'incrementato apporto esogeno di ferro. Se non si evita il prolungato uso delle preparazioni di ferro (orali e/o sistemiche) si possano instaurare i tipici quadri di insufficienza funzionale degli organi interessati. Tipici, ad esempio, i segni di insufficienza epatica evidenziati anche in laboratorio da alterazioni di GOT, GPT, GDH, LDH, LAP, gammaGT, fosfatasi alcalina. Per il tubo gastroenterico, inoltre, la lesività delle protratte somministrazioni orali di ferro può determinare dei gravi danneggiamenti morfo-funzionali a sviluppo tardivo rispetto al trattamento od alla sua sospensione.

Conclusioni

L'uso delle preparazioni di ferro, specie se attuata in maniera continuativa, non è scevro da effetti collaterali e tossici che possono essere potenziati dalla contemporanea somministrazione di altri medicinali (FANS, corticosteroidi). Pertanto la terapia marziale va riservata ai pochi casi di accertata presenza di una carenza di ferro oppure di anemia sideropenica.