

di ASSUNTA CASORELLI\*, NANDO SCARPELLI<sup>o</sup>, MAURIZIO SILVESTRI<sup>oo</sup>

\* S.C. Ostetricia e Ginecologia Presidio Ospedaliero di Spoleto

<sup>o</sup> SSD Oncoematologia Area Nord USL 2 Umbria Presidio Ospedaliero di Spoleto

<sup>oo</sup> S.C. Ostetricia e Ginecologia Presidio Ospedaliero di Spoleto, Direttivo Nazionale AOGOI

**L'anemia è un importante fattore di rischio di morbilità sia per la madre che per il feto. La sua incidenza in gravidanza varia dal 22% nei paesi sviluppati al 56% nei paesi in via di sviluppo. L'elevata prevalenza di questa condizione anche nei paesi occidentali, che interessa circa il 41.8% delle gravidanze, ne fa un Global Health Problem.**

È quindi importante diagnosticarla con i test diagnostici e curarla con i trattamenti efficaci di cui disponiamo. Il Tavolo Tecnico dell'Agenas sulle Linee d'indirizzo per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza pone 10 raccomandazioni, 5 delle quali riguardano la prevenzione dell'anemia prenatale

## ANEMIA IN GRAVIDANZA

# UN PROBLEMA SANITARIO GLOBALE

### INTRODUZIONE

Il Tavolo Tecnico dell'Agenas sulle Linee d'indirizzo clinico organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza (luglio 2017) si è posto come obiettivo generale di realizzare uno strumento di supporto decisionale in alcuni ambiti organizzativi e clinico assistenziali del percorso nascita. La finalità è ridurre la probabilità che accadano esiti avversi prevenibili e aumentare la sicurezza delle persone assistite nelle strutture sanitarie. È stato prodotto un documento di linee d'indirizzo, strutturate in quesiti clinico-organizzativi cui viene risposto con raccomandazioni basate su Lg evidence-based. I quesiti riguardano cinque condizioni: Emorragia del Post Partum (EPP), Sepsis, Iper-tensione, Influenza e Obesità. Nella condizione "Emorragia post partum" il quesito n. 1 "Come identificare le donne a rischio di EPP durante la gravidanza e al momento del ricovero" pone 10 raccomandazioni, 5 delle quali riguardano la prevenzione dell'anemia prenatale.

### ANEMIA ED EMORRAGIA POST PARTUM

I dati disponibili sul ruolo dell'anemia, quale fattore di rischio per EPP, sono controversi e basati su prove poco robuste, ma il suo ruolo quale fattore di rischio per atonia uterina e trasfusioni materne è riconosciuto.

Un'analisi secondaria di un trial clinico randomizzato sull'uso di diversi dosaggi di ossitocina per la prevenzione dell'atonia uterina dopo il parto vaginale, tramite un modello di regressione logistica, ha individuato l'anemia tra i fattori di rischio per atonia uterina (OR: 2,46, IC 95%: 0,92-6,56) (Wetta 2013). Uno studio retrospettivo condotto in Israele, che prende in esame oltre 75.000 cartelle cliniche di donne che hanno partorito tra il 2005 e il 2012, ha riscontrato un rischio più elevato di taglio cesareo (OR: 1,30, IC 95%: 1,13-1,49,  $p < 0,001$ ), trasfusione materna dopo il parto (OR: 5,48, IC 95%: 4,57-6,58;  $p < 0,001$ ) e minore indice di Apgar (Apgar 5 < 7: OR: 2,21, IC 95%: 1,84-2,64;  $p < 0,001$ ), nelle donne con una concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dl nel terzo trimestre, ma non ha evidenziato un aumento del rischio di EPP nelle donne anemiche (Drukker 2015).

### ANEMIA IN GRAVIDANZA

L'incidenza dell'anemia in gravidanza, che varia dal 22% nei paesi sviluppati al 56% nei paesi in via di sviluppo (Rahman 2016), ne fa un Global Health Problem. È quindi importante diagnosticarla e curarla poiché disponiamo di test diagnostici e trattamenti efficaci (Oms 2008).

Durante la gravidanza si ha una fisiologica riduzione del valore emoglobinico che è espressione di un incremento discrepante tra il volume plasmatico, il cui aumento è valutabile nel 50%, e l'aumento della massa eritrocitaria valutabile nel 25%. Tale condizione era conosciuta già nel medioevo con il termine *plethora gravidarum*.

I valori di emoglobina che definiscono l'anemia sono controversi e variano in funzione dell'età gestazionale. **L'Organizzazione mondiale della sanità** la definisce come un valore dell'emoglobina <11g/dl o un valore dell'ematocrito

## Anemia. L'obiettivo OMS per il 2025

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità l'anemia è una condizione nella quale il numero dei globuli rossi o la loro capacità di trasportare ossigeno è insufficiente a soddisfare le esigenze fisiologiche, che variano in funzione di età, sesso, altitudine, fumo e stato di gravidanza. La carenza di ferro è la causa più comune di anemia a livello globale, anche se altre condizioni, come la carenza di folati, vitamina B12 e

vitamina A, l'infiammazione cronica, le infezioni parassitarie e le malattie ereditarie, possono determinare l'anemia. Nella sua forma grave, è associata a stanchezza, debolezza, vertigini, sonnolenza ed insufficienza cardiaca. Le gravide e bambini sono particolarmente vulnerabili. L'Oms vuole raggiungere entro il 2025 l'obiettivo di ridurre del 50% il numero delle donne con anemia che si trovano in età riproduttiva.

<33% a prescindere dal periodo di gravidanza definendo, nel contempo, come anemia grave un valore dell'emoglobina <7g/dl ed anemia molto severa un valore <4g/dl.

Il Center for Disease Control and Prevention definisce l'anemia in gravidanza con un valore di Hb <11g/dl o un ematocrito <33% durante il 1° e 3° trimestre ed una emoglobina <10,5g/dl o Ht <32% nel corso del 2° trimestre.

Per l'Acog si definisce anemia in gravidanza il riscontro di valori di Hb o Hct inferiori al 50 percentile rispetto alla popolazione sana e definito come inferiore a 11 g/dl o 33% rispettivamente nel primo trimestre, a 10,5 g/dl o 32% rispettivamente nel secondo trimestre e a 11 g/dl o 33% rispettivamente nel terzo trimestre.

Nel Regno Unito viene considerato normale per le donne in gravidanza un valore maggiore o uguale a 11 g/dl nel I trimestre e a 10,5 g/dl nel II e III trimestre. Esiste un rischio aumentato di esiti neonatali sfavorevoli associati a valori di emoglobina molto bassi (<8,5 g/dl) RCOG 2015.

L'anemia è un importante fattore di rischio di morbilità sia per la madre che per il feto. Bambini nati da madri ferro carenti dimostrano un ritardo nell'apprendimento e nella memoria, che può persistere nella vita adulta. Sempre nell'ambito delle condizioni carenziali il deficit di Acido Folico non solo è responsabile di uno stato di anemia ma è correlato con un aumentata incidenza di anomalie del tubo neurale. Infine, uno stato carenziale materno di vitamina B12 (cobalamina), incide anch'esso sulla crescita e sviluppo associandosi ad un aumentato rischio di bassa massa magra ed incremento dell'adiposità, aumentata resistenza all'insulina ed alterato sviluppo neuronale. La gravidanza risulta a rischio aumentato di preeclampsia, *abrutio placentae* ed emorragia post partum.

Anche per l'aumentato fabbisogno di ferro che caratterizza la gravidanza, rende la sideropenia la causa più comune di anemia in questo periodo (più del 70%) anche se le emoglobinopatie ereditarie costituiscono una causa di crescente rilievo.

### LA CARENZA DI FERRO

La sideropenia rappresenta la carenza alimentare più diffusa al mondo, presente sia nei paesi in via di sviluppo che in quelli industrializzati. Interessa il 25% della popolazione del pianeta, circa 2 miliardi di persone ne sono affette (Oms). È un problema di genere: in età fertile le donne sono circa 10 volte più soggette a svilupparla, mentre attorno ai 55 anni si raggiunge la parità fra i sessi. La necessità di ferro durante la gravidanza, che diminuisce nel I trimestre per l'amenorrea gravidica e la scarsa richiesta da parte del prodotto del concepimento del minerale, aumenta nel II e III trimestre con un massimo dopo 30 settimane.

I principali motivi per cui si può instaurare una carenza di ferro sono:

- Emodiluzione fisiologica: nel corso della gravidanza, per far fronte alle aumentate esigenze metaboliche della gravida e del feto, il volume del plasma materno cresce progressivamente fino al 40-60% mentre la massa eritrocitaria aumenta fino al 20%. L'emodiluzione si verifica maggiormente fra 6 e 24 settimane di gravidanza ed è proporzionale al peso fetale.
- Aumentata richiesta metabolica: alle esigenze metaboliche della gravida si sommano le richieste fetali.
- Aumentato fabbisogno di sostanze non sempre coperto dalla dieta.
- Gravidanza gemellare e plurima.
- Gravidanza a distanza di meno di 2 anni dalla precedente.
- Placenta previa.
- Tiroidite.
- Ipotiroidismo.

Al depauperamento delle riserve materne in gravidanza contribuiscono: 350-400 mg di Fe che passano nei depositi fetali, 150 mg che si accumulano nella placenta, 175 mg che vanno perduti con la normale emorragia da parto. Queste richieste tendono ad aumentare gradualmente da 0,8 mg al giorno durante il primo trimestre a 7,5 mg al giorno nel terzo trimestre.



Ogni anno nel mondo oltre 300.000 bambini nascono affetti da Talassemia o Falcemia e la gestione di tali condizioni richiede l'intervento coordinato del ginecologo e dell'ematologo per le sue implicazioni durante la gestazione ed il parto

## Le 6 raccomandazioni 'nazionali' per prevenire l'anemia in gravidanza

Ecco quanto prevedono le linee guida del Sngl-Iss "Emorragia del post partum: come prevenirla, come curarla" in accordo con le Linee guida "Gravidanza fisiologica" del Sngl-Iss e le Linee d'indirizzo clinico organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza del Tavolo tecnico Agenas

**1** Si raccomanda di offrire alle donne in gravidanza lo screening dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane. **Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa**

**2** Si raccomanda di indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza (<11g/dl nel primo trimestre, e <10,5 g/dl oltre 28 settimane +0 giorni); in caso di anemia sideropenica la supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta. **Raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel.**



L'allegato 10 B del Supplemento ordinario n. 15 (pubblicato nella G.U. del 18-3-2017), che indica le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo, include: l'emocromo all'inizio della gravidanza (possibilmente nel primo trimestre entro 13 settimane+6 gg e comunque al primo controllo) e nel terzo trimestre: (da 28 settimane +0gg. a 32 settimane + 6 gg) e da 33 settimane + 0 gg a 37 settimane + 6 gg.

**3** Si raccomanda di offrire a tutte le donne informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro.

**Raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel.**

La prima regola per prevenire l'anemia è una corretta alimentazione, rappresentata da una dieta che preveda l'apporto di tutti gli alimenti e in particolare di quelli più ricchi di ferro nella forma più biodisponibile. Nel nostro organismo sono presenti complessivamente 4-5 grammi di ferro, minerale indispensabile con un fabbisogno quotidiano molto piccolo, nell'ordine dei microgrammi. Lo introduciamo attraverso il cibo. Di

solito la quantità di ferro presente nella nostra dieta è appena sufficiente a compensare le perdite fisiologiche quotidiane che sono nell'ordine di 0,8 mg per l'uomo e 1,4 mg per la donna in età fertile.

Negli alimenti è presente in due forme con differente biodisponibilità: ferro eme e non eme. Il ferro eme, legato principalmente ad emoglobina e mioglobina, è contenuto soprattutto nella carne e nel pesce; ha una biodisponibilità del 25% che non dipende dalla composizione della dieta. Il ferro non eme è contenuto negli alimenti vegetali. Ha una biodisponibilità del 2-13% che dipende dalla composizione della dieta (calcio, fibre, fitati e polifenoli ne limitano l'assorbimento, mentre acido ascorbico, carne e pesce ne potenziano l'assorbimento). Nella nostra dieta il ferro deriva soprattutto da alimenti vegetali (verdura e ortaggi 40%, cereali e derivati 30%, carne e pesce 30%) quindi è assunto in gran parte nella forma non eme. L'assorbimento del minerale avviene a livello della mucosa del duodeno e della prima parte del digiuno, dove gli enterociti svolgono anche una funzione regolatrice (trasporto attivo). L'individuo sano assorbe solo il 10-20% del ferro contenuto nella dieta, mentre in condizioni di sideropenia l'assorbimento del minerale può

Segue

## Le 6 raccomandazioni 'nazionali' per prevenire l'anemia in gravidanza

raggiungere anche l'80% di quello contenuto negli alimenti ingeriti. Questo fenomeno è definito "intelligenza della mucosa nell'assorbimento del ferro" ed è regolato soprattutto da una proteina sintetizzata dal fegato: l'epcidina. Una volta assorbito il ferro viene captato dalla transferrina, proteina plasmatica con il compito di legare il ferro e trasportarlo agli organi bersaglio, soprattutto al midollo osseo. Il minerale in eccesso viene depositato nelle cellule sotto due forme: principalmente ferritina, ed in misura molto minore, emosiderina.

**4** Si raccomanda di assicurare il counselling e i test in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

**Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa**

**5** Si raccomanda di offrire informazioni e screening delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) alla prima visita (idealmente entro 10 settimane) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

**Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa.**

**6** Si raccomanda di offrire tempestivamente anche al partner counselling e screening se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia.

**Raccomandazione forte, con prove di qualità bassa**

**L'allegato 10 A** del Supplemento ordinario n. 15 (pubblicato nella G.U. del 18-3-2017) che indica **le prestazioni specialistiche per la donna escluse dalla partecipazione al costo in funzione preconcezionale** include: **Emocromo ed emoglobine:** dosaggio frazioni (HbA<sub>2</sub>, HbF, Hb Anomale) Prestazioni specialistiche per l'uomo. In caso di donna (partner) eterozigote per emoglobinopatie Emocromo: - Emoglobine: Dosaggio frazioni (hba<sub>2</sub>, hbf, Hb Anomale).

**L'allegato 10 B** del Supplemento ordinario n. 15 (pubblicato nella G.U. del 18-3-2017), che indica **le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo**, include: all'inizio della gravidanza, possibilmente nel primo trimestre (entro 13 settimane+6 gg.), e comunque al primo controllo: Emoglobine. Dosaggio frazioni (HbA<sub>2</sub>, HbF, Hb Anomale) qualora non eseguito in funzione preconcezionale.

**Provengono dai depositi materni** 350-400 mg di Fe presenti nel feto a termine, dopo rapido attraversamento placentare legati a proteine, con un meccanismo di trasporto attivo simile a quello dell'assorbimento intestinale; infatti la sideremia fetale si mantiene elevata anche in caso di grave sideropenia materna. Il passaggio materno-fetale è massimo nel terzo trimestre di gravidanza quanto più rapido è lo sviluppo fetale.

**L'assorbimento medio giornaliero di ferro nella dieta occidentale** è valutabile tra 1 e 5 mg al giorno. Da tale discrepanza, tra richieste ed assorbimento, ne deriva che la sola dieta standard non è in grado di far fronte alle aumentate necessità con conseguente ricorso alle riserve materne, spesso carenti e la conseguente possibile insorgenza di una anemia ferrocarenziale.

Da tali presupposti derivano le indicazioni di Center for Disease Control and Prevention (CDC), American Dietetic Association, American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) e OMS, di somministrare 30-60 mg di ferro elementare/die per le donne in gravidanza e di 15 mg/die per le donne in allattamento.

**L'obiettivo è raggiungere nuovamente la condizione di normalità**, ovvero i 12 grammi di emoglobina/dl, e di ripristinare i depositi di ferro dell'organismo (300 milligrammi circa nelle donne). La validità della terapia è monitorata con il dosaggio dell'emoglobina, della ferritinemia e la transferrina saturata.

**La valutazione dell'emoglobina**, la percentuale di saturazione della transferrina e della ferritina plasmatica, sono in generale parametri adeguati alla valutazione dello stato marziale nella maggior parte delle donne in gravidanza ma è la combinazione della presenza di anemia e di un valore di ferritinemia < a 10 ng/ml che risultano diagnostici per una condizione di anemia sideropenica.

Dopo 3-4 settimane di trattamento inizia ad aumentare l'emoglobina. La terapia marziale dovrà continuare fino a raggiungere una concentrazione di ferritina sierica superiore a 50 ng/ml, oppure empiricamente per 4 - 6 mesi poiché con il miglioramento dell'anemia si riduce l'assorbimento attivo del ferro a livello intestinale.

**Da un punto di vista pratico**, in caso di anemia e mancata risposta a una supplementazione di ferro di almeno 30 giorni, il **dosaggio della ferritina** è il test più sensibile e specifico per valutare l'entità delle riserve di ferro e stabilirne la natura sideropenica (con un valore soglia di 10 ng/ml, la sensibilità è del 90%) La supplementazione del ferro *per os* è il trattamento di prima scelta per curare l'anemia e ristabilire le riserve marziali (RCOG 2015). È economico, sicuro ed efficace. La dose giornaliera raccomandata varia da 60 mg/die a 120 mg/die di solfato ferroso, in relazione alla gravità dell'anemia (Raccomandazione Oms), somministrata lontano dai pasti poiché i sali di ferro vengono assorbiti di meno se legati agli alimenti.

**La terapia può essere limitata** da effetti collaterali gastrointestinali (pirosi, dolori addominali, nausea, costipazione e feci di colore scuro) che può attenuarsi iniziando il trattamento con piccole dosi quotidiane, aumentandole progressivamente fino ad ottenere la quantità prescritta, oppure raggiungere il dosaggio con più somministrazioni al giorno.

**Il trattamento marziale endovena** è indicato quando la somministrazione per via orale sia insufficiente o scarsamente tollerata. Questa modalità di trattamento può determinare nello 0.2 - 3 % reazioni anafilattiche anche ad esito letale. Per questo l'Aifa ha emanato una nota concordata Ema nel 2014 (**vedi box a pag. 24**). La somministrazione intramuscolare è stata abbandonata.

### LE EMOGLOBINOPATIE

Le emoglobinopatie, sia nella loro manifestazione di emoglobinopenia (riduzione nella quantità di catene proteiche costituenti la molecola tetramerica dell'emoglobina) sia nella sua forma di emoglobinopatia (relativa ad una variazione delle caratteristiche delle proteine dell'emoglobina), rappresentano un problema viepiù in aumento.

**Ogni anno nel mondo oltre 300.000 bambini nascono con quadri di Talassemia o Falcemia** e la gestione di tali condizioni richiede l'intervento coordinato del ginecologo, del neonatologo e dell'ematologo per le sue implicazioni durante la gestazione ed il parto.

Relativamente alle condizioni di **anemia falciforme**, espressione di una mutazione della catena beta dell'emoglobina in cui si ha una sostituzione alla posizione 6 della catena emoglobinica beta, di un Acido glutammico con l'aminoacido valina, essa è responsabile di crisi vaso occlusive ed altre complicanze in corso di gravidanza quali ad esempio un' aumentata incidenza di preeclampsia, eventi tromboembolici, *abruptio placentae*, ritardo di crescita intrauterina, basso peso alla nascita ed infezioni post-partum. La aumentata frequenza di crisi vaso occlusive, particolarmente nella seconda metà della gravidanza, probabilmente rappresentano la conseguenza di un aumento delle richieste metaboliche, aumentata stasi venosa e di uno stato protrombotico fisiologico della gravidanza. In conseguenza delle aumentate complicazioni le donne gravide affette da falcemia richiedono un attento monitoraggio.

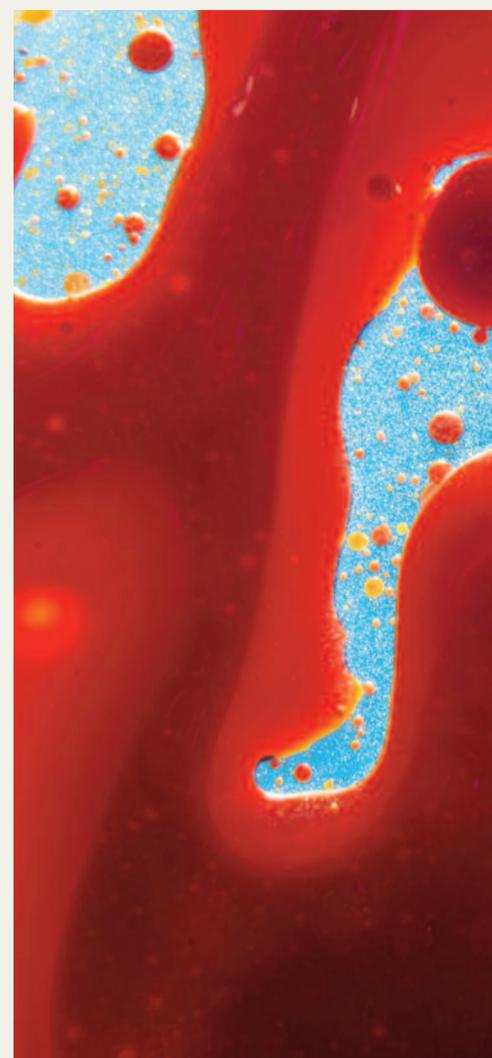
Un attento monitoraggio laboratoristico con dosaggio dell'emoglobina, dell'acido folico, della conta reticolocitaria, dell'assetto marziale, dovrebbe essere parte della valutazione di condizioni carenziali e controllate regolarmente nel corso della gravidanza.

Nelle coppie in cui entrambi i partner sono portatori è possibile la diagnosi prenatale mediante biopsia dei villi coriali.

**Relativamente ai quadri talassemici**, le donne gravide che hanno una con-

“

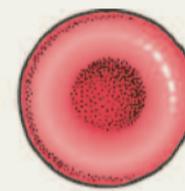
I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al 2° o al 3° trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale



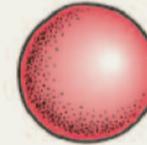
## L'anemia fal

**In Italia, l'anemia falciforme e le anemie talassemiche sono le emoglobinopatie più diffuse**, ereditabili per via autosomica recessiva (Snlg Iss 2011). L'epidemiologia storica di queste emoglobinopatie è radicalmente cambiata, i portatori sani sono presenti in tutto il mondo e si registra un numero di nascite maggiore sia nelle aree non endemiche di immigrazione nell'Europa settentrionale che nei paesi mediterranei endemici. Si ritiene che a causare questo aumento di incidenza in aree non endemiche sia, non solo il crescente numero di immigrati e di matrimoni endogamici, ma anche il fatto che la prevenzione primaria, spesso disponibile nei paesi di origine, non sia stata adeguatamente introdotta nei sistemi sanitari di molti paesi non endemici di immigrazione (Giordano 2014). **Una revisione sistematica di ventuno studi** (n=26.349 donne con anemia falciforme; n=26.151.746 donne senza anemia falciforme) ha osservato in gravidanze in donne con anemia falciforme, rispetto alle donne senza malattia, un aumentato rischio di mortalità materna (rischio relativo, RR: 5,98; IC 95%: 1,94-18,44), oltre che preeclampsia, natimortalità, parto pretermine e nati piccoli per età gestazionale (Oteng-Ntim 2015).

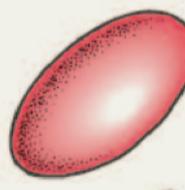
**Le alfa talassemie**, comuni negli individui di originari del sud-est asiatico, possono anche colpire persone di origine africana o mediterranea. Le alfa talassemie sono il risultato della delezione di uno o più dei quattro geni responsabili della sintesi dell'alfa globina. I neonati con delezione di tutti e



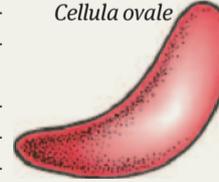
Cellula normale



Cellula sferica



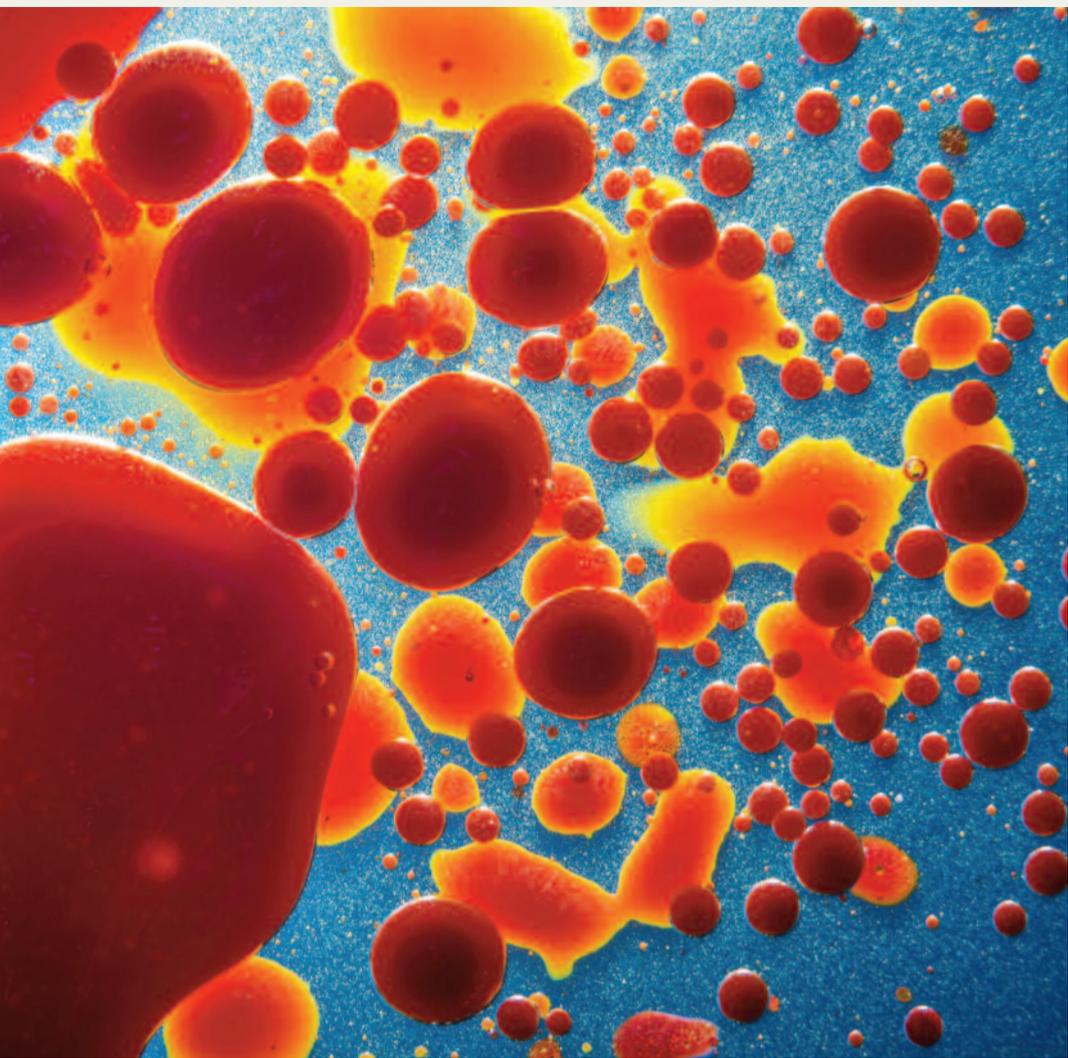
Cellula ovale



Cellula falciforme

“

La sideropenia è un problema di genere: in età fertile le donne sono circa 10 volte più soggette a svilupparla, mentre attorno ai 55 anni si raggiunge la parità fra i sessi



dizione di beta talassemia minor o una alfa talassemia presentano, ambedue, un fenotipo clinico relativamente benigno. Analogamente a quanto sopra riportato, relativamente alle condizioni di falcemia, le donne gravide affette da talassemia richiedono un attento monitoraggio in corso di gravidanza con una attenta valutazione per la presenza di concomitanti condizioni carenziali marziali e/o di acido folico. Si dovrebbe nel contempo procedere anche ad una valutazione per eventuali condizioni di sovraccarico marziale conseguenza dell'aumentato assorbimento intestinale, delle frequenti possibili trasfusioni e rapido turnover del ferro plasmatico. Non vi sono comunque specifiche indicazioni terapeutiche se non quella di integrazione con acido folico e terapia ferrocchelante se compare un evidente sovraccarico marziale.

#### LA DIAGNOSI LABORATORISTICA

La diagnosi laboratoristica di una anemia da carenza di ferro in corso di gravidanza può essere particolarmente difficile a causa dei cambiamenti della fisiologia materna che impattano sui parametri biochimici che definiscono uno stato carenziale. Il solo parametro del valore emoglobinico non può essere utilizzato come unico dato nel definire uno stato di anemia sideropenica vista la estrema variabilità del valore emoglobinico che raggiunge il suo nadir intorno a 24/32 settimane di gestazione e della estrema variabilità fisiologica dei parametri biochimici dell'assetto marziale. Ciononostante la valutazione della ferritina, la quale riflette le riserve corporee totali di ferro ed in cui la ferrocarenza è l'unica condizione associata ad una riduzione dei valori della ferritinemia, è il parametro che, singolarmente, ha la maggiore sensibilità e specificità per la diagnosi. Infatti una ferritinemia di 10 ng/ml o meno ha un 92% di sensibilità ed un 98% di specificità per la diagnosi di uno stato di carenza di ferro. La ferritina, pertanto, è il marker più sensibile e specifico per diagnosticare uno stato ferrocarenziale superiore alla valutazione della sideremia, della saturazione della transferina o del valore della protoporfirina. Nel contempo, in assenza di comorbidità attive, un valore di ferritina >100ng/ml indicano adeguate riserve marziali ed una conseguente bassa probabilità che la sideropenia sia causa dell'anemia. Altri parametri quali MCV eritrocitario può risentire di contemporanee condizioni carenziali (es. sideropenia e/o Ac. Folico o vitamina B12) i cui effetti, di microcitosi l'uno e macrocitosi i secondi, tendono ad elidersi re-

*Segue*

## ciforme e le anemie talassemiche

quattro i geni sviluppano idrope fetale secondaria ad anemia grave e muoiono prima della nascita o subito dopo. Le madri di questi neonati sono a rischio di tossiemia durante la gravidanza, di parto operativo e di emorragia post partum (Snlg lss 2011).

#### ALTRE ANEMIE CARENZIALI: IL RUOLO DELL'ACIDO FOLICO

**Precedentemente all'introduzione del trattamento con Acido Folico per la prevenzione dei difetti di sviluppo del tubo neurale, la carenza di Acido Folico era la seconda causa di anemia in gravidanza giustificando il 95% delle anemie megaloblastiche riscontrate. Il fabbisogno giornaliero di acido folico in una donna oscilla tra i 50 e 100 mcg/die, richieste che tendono ad aumentare a 150mcg/die in corso di gravidanza quale conseguenza di una espansione della massa eritrocitaria materna e di un incremento della richiesta fetale dovuta alla proliferazione cellulare. La prevalenza di uno stato carenziale di acido folico varia dal 1% al 50% tendendo ad essere più elevata nelle fasce sociali economicamente più povere. Sia il Folato che la cobalamina sono ambedue coinvolte nel metabolismo del tetraidrofolato, elemento essenziale per la sintesi del DNA dei tessuti sia materni che fetali. Il folato della dieta è assorbito a livello del digiuno e condizioni di ipoalimentazione, di malassorbimento intestinale e/o aumentate richieste dipendenti dalla crescita fetale, possono essere responsabili dell'insorgenza di uno stato carenziale di folato.**

La vitamina B12 (cobalamina), presente prevalentemente nelle proteine animali ed assimilata a livello dell'ileo terminale, gode di meccanismi di assorbimento del tutto peculiari e specifici. La proteina R (haptocorrina) secreta dalle ghiandole salivari lega la cobalamina a livello gastrico permettendone il trasporto sino al duodeno dove, le proteasi pancreatiche, degradano la proteina R permettendo alla cobalamina di legarsi al fattore intrinseco prodotto dalle cellule parietali gastriche. Il complesso che così viene a formarsi, tra cobalamina e fattore intrinseco, si lega a recettori del fattore intrinseco presenti a livello della mucosa ileale permettendone l'assorbimento. Da tale sofisticato meccanismo ne consegue che condizioni che incidono sulla produzione del fattore intrinseco quali: gastriti atrofiche, inibitori della pompa protonica o condizioni di malassorbimento, rappresentano i presupposti per l'insorgenza di uno stato carenziale andando ad interferire nelle varie fasi del meccanismo di assorbimento della cobalamina.

**Una condizione del tutto peculiare nelle anemie carenziali** si ha come conseguenza della chirurgia bariatrica, interventi eseguiti essenzialmente quale opzione terapeutica nelle gravi obesità. Tale procedura ha subito un incremento tanto che si calcola che negli Stati Uniti tra il 1998 ed il 2005 vi sia stato un aumento dell'800% nella fascia di età tra i 18 e 45 anni, con un 83% delle procedure eseguite nelle donne (28). In uno studio retrospettivo l'ane-



**Per le donne in gravidanza è consigliata la somministrazione di 30-60 mg di ferro elementare/die e di 15 mg/die per le donne in allattamento. È quanto suggeriscono Center for Disease Control and Prevention, American Dietetic Association, American College of Obstetrics and Gynecology e Oms**

mia era presente nel 17% dei soggetti sottoposti a chirurgia bariatrica e la ferrocarenza ne giustificava il 15% dei casi, la carenza di vitamina B12 l'11% ed un deficit di acido folico il 12%. In conseguenza delle ampie riserve corporee uno stato carenziale di cobalamina in corso di gravidanza è meno frequente rispetto alla presenza di una carenza di acido folico. Nonostante ciò l'aumento delle donne gravide sottoposte a chirurgia bariatrica tende a far sì che un numero sempre maggiore di loro vada incontro ad uno stato carenziale di cobalamina. La presenza di una carenza di acido folico o cobalamina determina un quadro di anemia caratteristicamente macrocitica. Ciononostante uno stato carenziale in corso di gravidanza, generalmente non si associa a macrocitosi, essendo questa nella gran parte dei casi compensata dalla contemporanea presenza di una carenza di ferro. Comunque un 2% e 5% delle donne gravide con anemia normocitica hanno una lieve-media megaloblastosi midollare che regredisce alla somministrazione di acido folico.

**Concentrazioni sieriche di acido folico < 2ng/ml** sono diagnostiche per la presenza di uno stato carenziale mentre valori >4ng/ml tendono ad escluderlo. Livelli compresi tra i 2ng/ml e 4ng/ml rappresentano valori borderline che non escludono con certezza la presenza di uno stato carenziale. Mentre il dosaggio del folato sierico risente della recente assunzione orale e/o dell'introito dietetico ed è più estesamente disponibile quale test diagnostico, il do-

saggio del folato intra eritrocitario risente meno od affatto di condizioni contingenti alimentari ma è più difficilmente disponibile quale test di routine, e viene generalmente riservato alla valutazione di condizioni carenziali borderline. In relazione alla cobalamina essa circola legata a due proteine di trasporto la Haptocorrina e la transcobalamina. In assenza di uno stato gravidico un dosaggio di cobalamina <200pg/ml è diagnostico per la presenza di uno stato carenziale mentre valori >300pg/ml vengono considerati nella norma e valori compresi tra i due precedenti non escludono la presenza di uno stato carenziale. La presenza, comunque, di bassi livelli di cobalamina in corso di gravidanza non necessariamente sono espressione di uno stato carenziale dal momento che il dosaggio dei metabolici omocisteina ed acido metilmalonico risultano sostanzialmente sovrapponibili nelle donne gravide con carenza e nelle donne gravide in assenza di carenza a testimonianza del fatto che il riscontro di bassi livelli sierici può non corrispondere alla presenza di uno stato carenziale tissutale. Una riduzione "fisiologica" della cobalamina in corso di gravidanza è presente sino al 20% delle donne gravide e le indagini laboratoristiche di routine non permettono una distinzione da un reale stato carenziale. L'Olotranscobalamina, la forma biologicamente attiva legata alla transcobalamina, non risente dello stato gravidico ed è stata proposta come marker per la valutazione dello stato carenziale. Essa comunque non è disponibile quale tecnica per l'uso clinico.

## SEGUE

ciprocamente o della stessa macrocitosi fisiologica presente in corso di gravidanza. La sideremia, espressione del ferro legato alla sua proteina di trasporto (transferrina) presenta variazioni diurne con incrementi al mattino e riduzioni la sera ed è fortemente influenzato dai pasti. Il valore della Transferrina e del Total Iron Binding Capacity (TIBC) sono espressione delle proteine che trasportano ferro e della loro capacità di trasporto che tendono ad aumentare in condizione di ferrocarenza ma che risentono, nel contempo, di condizioni infiammatorie coesistenti, di infezioni croniche, di neoplasie, di patologie epatiche, di sindrome nefrotica o malnutrizione che ne possono ridurre il valore mentre la gravidanza può di per se aumentare il valore della TIBC anche in assenza di uno stato carenziale. La saturazione della Transferrina plasmatica, che rappresenta la percentuale di proteina di trasporto del ferro (transferrina) legata al ferro indica, se inferiore al 15%, una inadeguata assunzione di ferro od un intrappolamento del ferro a livello macrofagico espressione di un quadro infiammatorio (Anemia da disordine cronico). In ultimo il recettore solubile della transferrina, frammento troncato del recettore di membrana della transferrina la cui sintesi è aumentata in corso di ferro carenza, pur non essendo influenzato dalla contemporanea presenza di quadri infiammatori risente di una bassa sensibilità (86%) e specificità (75%) che ne limita il suo utilizzo quale parametro affidabile nella diagnosi di ferro carenza.

## LA NOTA AIFA

## Ferro: ridurre il rischio di reazioni gravi di ipersensibilità

**I MEDICINALI CONTENENTI FERRO per via intravenosa (IV) non devono essere usati durante la gravidanza, se non assolutamente necessario. È una delle indicazioni contenute nella nota informativa importante su medicinali contenenti ferro che l'Agenzia italiana del farmaco ha emanato nell'ottobre 2013 in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (Ema)**

**TUTTI I MEDICINALI CONTENENTI FERRO** per via IV possono causare gravi reazioni da ipersensibilità potenzialmente fatali. Tali reazioni si possono verificare anche quando una precedente somministrazione è stata tollerata (compresa una dose di prova negativa, vedere di seguito). Sulla base dei dati attualmente disponibili, i benefici di tutti i medicinali contenenti ferro per via intravenosa continuano a superare i rischi, a condizione che ci si attenga alle seguenti raccomandazioni.

- **I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati in soggetti con ipersensibilità al principio attivo**, al medicinale stesso o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti, e nei soggetti con ipersensibilità grave ad altri medicinali contenenti ferro per via parenterale.
- **Il rischio di ipersensibilità è maggiore nelle persone con allergie note** (incluse le allergie ai farmaci) e nei soggetti con patologie infiammatorie o del sistema immunitario (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), così come nei soggetti con anamnesi di asma grave, eczema o altra allergia atopica. In questi casi i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere usati solo se si ritiene che il beneficio superi chiaramente il possibile rischio.
- **Per minimizzare i rischi**, i medicinali contenenti ferro per via IV devono essere somministrati

secondo la posologia e il metodo di somministrazione descritti nelle informazioni sul prodotto di ogni singolo medicinale.

- **I medicinali contenenti ferro per via IV** devono essere somministrati solo quando sia immediatamente disponibile personale qualificato, in grado di valutare e gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, e apparecchiature di rianimazione.
- **Tutti i medici che prescrivono questi medicinali devono informare** i soggetti del rischio di ipersensibilità prima di ogni somministrazione. Le persone assistite devono essere informati dei sintomi correlati e deve essere loro richiesto di contattare con urgenza il medico in caso di reazione.
- **I soggetti devono essere strettamente monitorati** per la comparsa di eventuali segni di ipersensibilità durante e per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione di un medicinale contenente ferro per via IV.
- **I medicinali contenenti ferro per via IV non devono essere usati durante la gravidanza**, se non assolutamente necessario. Il trattamento dovrebbe essere limitato al 2° o al 3° trimestre, se si ritiene che i benefici superino chiaramente i possibili rischi sia per la madre che per il feto. I rischi per il feto possono essere gravi e includono anossia e sofferenza fetale.



## Ferro. Cibi e consigli



**LA CARNE ROSSA** non è così ricca di ferro come una certa iconografia vorrebbe, rispetto alle carni bianche e al pesce. Per quanto riguarda le carni bianche, infatti, se si consumano i tagli più ricchi di tessuto muscolare come la coscia, la sovra-coscia o, il fuso, il quantitativo di ferro (1,5-2 mg/100 g) si avvicina, se non equipara, al contenuto di ferro delle carni rosse (circa 2,5 mg/100 g). La carne di rana, con i suoi 6 mg/100 g e quella di cavallo con circa 4 mg/100 mg sono tra le carni più ricche insieme con le frattaglie (la milza di bovino ne contiene addirittura 42 mg/100 g!). La biodisponibilità del ferro è comunque in genere più elevata quando venga assunta, con la carne, frutta ricca di acido ascorbico (vitamina C) o verdura condita con limone.

**I LEGUMI SONO RICCHI IN FERRO MA ANCHE IN FITATI.** Con un contenuto di ferro tra i 5 e i 9 mg/100g, questi alimenti sono ricchi di potenti inibitori dell'assorbimento del ferro che hanno un effetto chelante, cioè di "sequestro" nei confronti di microelementi come ferro, rame e zinco. Questi "antinutrienti" sono diminuiti dalla pratica dell'ammollo che deve avvenire con acqua tiepida e leggermente acidificata (aggiungendo del succo di limone) e dalla cottura che dovrà procedere, previa sostituzione dell'acqua di ammollo, con acqua nuova. La pasta con i ceci, le lenticchie con la carne e i fagioli al curry con l'abbinamento del tipo di carne preferita sono una giusta combinazione per un'ottima assunzione di ferro.

**VERDURE.** Il ferro non eme, presente nelle verdure, è favorito dall'assunzione di vitamina C all'interno dello stesso pasto (l'assorbimento aumenta fino a 2-3 volte). Con l'aiuto della vitamina C, gli ioni del ferro sono trasformati, per reazione chimica, in una forma assorbibile. Si consiglia quindi di condire le verdure con qualche goccia di limone o consumarle contemporaneamente ad alimenti ricchi di vitamina C.

**IN GENERALE, L'ASSORBIMENTO DEL FERRO** è influenzato positivamente da tutti gli alimenti che, stimolando le secrezioni dello stomaco, contribuiscono a mantenere elevata l'acidità dell'ambiente digestivo, poiché i succhi gastrici facilitano la dissociazione degli ioni del ferro dal resto del cibo (dissociazione che è peraltro favorita dalla cottura). Può essere consigliabile, in tal senso, l'uso delle **ERBE AROMATICHE** (capaci di stimolare le secrezioni gastriche) che, oltre ad insaporire carne e pesce e a essere particolarmente ricche di ferro, ci permettono appunto di rendere il ferro maggiormente biodisponibile. Una precauzione da adottare è quella di non pasteggiare con il **THE** o bere il **CAFFÈ A RIDOSSO DEI PASTI RICCHI DI FERRO** (anche a un'ora di distanza dai pasti). È scientificamente dimostrato, infatti, che queste bevande riducono l'assorbimento di ferro (del 39% per il caffè, del 64% per il the) a causa della presenza di sostanze antinutrienti come i tannini e alcuni polifenoli che, legando il ferro, non lo rendono disponibile all'assorbimento.



### Per saperne di più

Tavolo tecnico AGE.NA.S. Linee d'indirizzo clinico organizzative per la prevenzione delle complicanze legate alla gravidanza. 2017.

Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women, World Health Organization; 2012.

[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?id=1618&area=veterinariaInternazionale&menu=rapporti](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1618&area=veterinariaInternazionale&menu=rapporti)

Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita AT. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol. 2013

Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisaru-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. Transfusion. 2015

Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, Ota E, Gilmour S, Shibuya K. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2016

Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998;47(RR-3):1-29. (Level III)

ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2008

RCOG Green-top Guideline No. 47: Blood Transfusion in Obstetrics. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015.

N. Milman, T. Bergholt, L. Eriksen et al., "Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women," Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, vol. 84, no. 3, pp. 238-247, 2005 □

Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? J Nutr 2001;131:590S,601S; discussion 601S-603S. □

WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; 2016

Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla. Sistema nazionale linee guida 2016.

Gravidanza fisiologica. Sistema nazionale linee guida 2010.

Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2017

American College of Obstetricians and Gynecologists. Hemoglobinopathies in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 78. Obstet Gynecol 2007;109:229-37