

Anemia sideropenica in età pediatrica: pillole di... ferro



Carla Moscheo*, Elisa Fenizia*, Mariaclaudia Meli**, Giovanna Russo**,**

*Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Rodolico-San Marco", Catania;

**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania

L'anemia sideropenica è il disordine ematologico più frequente dell'età pediatrica. Sebbene molto già si sia appreso in merito a tale patologia, nuove frontiere relative alla sua diagnosi e alle opzioni terapeutiche si profilano ogni giorno. Un adeguato apporto marziale con la dieta è essenziale e può essere ottenuto anche osservando regimi dietetici di tipo vegetariano. In merito alla terapia marziale orale, l'impiego di preparati glicinati o lisosomiali potrebbe incidere positivamente sull'efficacia terapeutica soprattutto contenendo gli effetti collaterali rispetto alla terapia con sali di ferro. Anche in merito alla terapia parenterale in età pediatrica, che ha limitate indicazioni, si prospettano ulteriori evoluzioni in relazione alla produzione di molecole come il ferrocarrbossimaltoso, in atto proscritto sotto i 14 anni. Ulteriori studi dunque sono necessari al fine di implementare le conoscenze e l'efficacia degli interventi diagnostico-terapeutici relativi a tale diffusa entità nosologica.

Iron deficiency anemia is the most frequent haematological disorder in children. Although much is already known about the diagnostic-therapeutic approach, new frontiers regarding its diagnosis and therapeutic options emerge every day. An adequate intake with the diet is essential and can also be obtained in compliance with vegetarian-type diets. The use of glycinate or lysosomal preparations could positively affect the efficacy of therapy reducing the side effects associated with commonly used iron preparations. Parenteral iron therapy in pediatric age, which is currently limited to selected conditions, may evolve further, as a consequence of the production of molecules such as ferrocarrboxymaltose, the use of which is not currently permitted under the age of 14. Further studies are therefore necessary in order to implement the knowledge and diagnostic-therapeutic interventions related to this widespread nosological entity.

Introduzione

L'anemia sideropenica è il disordine ematologico più frequente dell'età infantile e adolescenziale e la più comune forma di anemia, con un'incidenza nei Paesi industrializzati del 20,1% tra 0 e 4 anni di età e del 5,9% tra i 5 e i 14 anni (39% e 48,1% nei Paesi in via di sviluppo) [1]. È un'anemia ipocromica e microcitica caratterizzata da valori di Hb sotto il range di normalità per sesso ed età, MCV e MCH ridotti, assetto ferrico con una riduzione dei valori di ferritina e sideremia e aumento dei valori della transferrina. In età pediatrica presenta due picchi di incidenza, nella prima infanzia e nell'adolescenza, fasce di età in cui vi è una discrepanza tra apporto alimentare e fabbisogno elevato dipendente dalla notevole velocità di crescita.

Fattori di rischio e condizioni predisponenti

Dal punto di vista patogenetico può essere causata da ridotto apporto alimentare di ferro o aumentato fabbisogno, perdite ematiche acute o croniche e malassorbimento intestinale del ferro (Tabella 1). Diverse sono le condizioni para-fisiologi-

che nel corso delle diverse fasi di crescita che possono facilitare l'instaurarsi di un'anemia sideropenica in assenza di una patologia sottostante: nei primi mesi di vita il fabbisogno di ferro è soddisfatto dai depositi di ferro derivati dalla madre per via transplacentare durante la vita intrauterina e dall'allattamento materno. Dopo i primi mesi di vita, per l'aumento dell'eritropoiesi, l'esaurirsi delle scorte costituite durante la vita intrauterina e l'elevatissima velocità di crescita, la richiesta

di ferro aumenta e non è più soddisfatta dal latte materno, rendendo necessario un tempestivo e adeguato svezzamento al fine di assicurare l'assunzione di cibi ricchi di ferro. Il prolungamento dell'allattamento esclusivo può essere legato all'elevato costo degli alimenti contenenti il ferro eme, come avviene frequentemente nei Paesi in via di sviluppo, o all'erronea convinzione che il latte sia un alimento sano e nutriente, senza tenere conto che il prevalente apporto di latte nella dieta impedisce il consumo di altri alimenti più ricchi in ferro; infatti il deficit nutrizionale è ancora oggi la più comune causa di sideropenia anche nei Paesi industrializzati: una recente survey italiana ha evidenziato che la causa più frequente di sideropenia è l'allattamento materno esclusivo oltre i 6-12 mesi di vita e ha individuato come popolazione a maggior rischio di carenza di ferro i bambini di origine straniera in età prescolare [2]. I pediatri di famiglia devono sorvegliare attentamente la dieta dei loro assistiti poiché gli errori alimentari possono dipendere da fattori culturali, mode o disattenzione.

Il fabbisogno di ferro aumenta inoltre in un'altra fase caratterizzata da un rapido accrescimento staturale-ponderale: l'adolescenza. Durante questa età si aggiungono altre concause che possono compromettere l'approvvigionamento di ferro: scarso apporto con la dieta, spesso incongrua, consumo di prodotti alimentari che ne riducono l'assorbimento, malnutrizione, obesità e sideropenia associata ad attività sportiva; a tutti questi si può aggiungere,

TABELLA 1. CAUSE DI ANEMIA SIDEROPENICA IN ETÀ PEDIATRICA E ADOLESCENZIALE

RIDOTTO APPORTO ALIMENTARE DI FERRO	Prematurità, svezzamento tardivo, dieta vegetariana, disturbi della deglutizione.
AUMENTATO FABBISOGNO DI FERRO	Primo anno di vita, basso peso alla nascita, adolescenza.
RIDOTTO ASSORBIMENTO INTESTINALE DI FERRO	Malattia celiaca, gastrite cronica autoimmune, infezione da <i>Helicobacter pylori</i> , terapia con inibitori di pompa, malattie infiammatorie croniche intestinali
PERDITE EMATICHE CRONICHE	Mestruazioni abbondanti e/o frequenti, intolleranza alle proteine del latte vaccino, diverticolo di Meckel, ernia iatale, parassitosi intestinale
FORME EREDITARIE	Anemie ferro-carenti refrattarie (IRIDA)

per le femmine, la perdita di ferro con il ciclo mestruale.

Tra le cause patologiche, tra le condizioni ben note e riassunte in **Tabella 1**, meritano particolare menzione:

- Prematurità: i neonati pretermine sono più inclini a sviluppare anemia sideropenica, sia perché l'80% del ferro viene acquisito dal feto durante l'ultimo trimestre di gravidanza, sia per l'aumentato fabbisogno legato alla maggiore velocità di crescita nei primi mesi di vita.
- Patologie neuromotorie: l'anemia sideropenica è frequente in questi bambini, a causa principalmente dei disturbi della deglutizione che richiedono il ricorso all'alimentazione per gavage o a diete liquide/semiliquide con facilità di esclusione dalla dieta di numerose categorie di nutrienti. Inoltre è frequente la presenza di altri disturbi come il reflusso gastroesofageo, che, complicandosi con un'esofagite, può essere causa di sanguinamento cronico.
- Patologie del tratto gastroenterico: il malassorbimento di ferro, come si verifica in presenza di malattia celiaca, infezione da *Helicobacter pylori*, malattie infiammatorie croniche intestinali, anemia pernicioso e utilizzo prolungato di farmaci come inibitori di pompa, e le perdite ematiche croniche (intolleranza alle proteine del latte vaccino, diverticolo di Meckel, ernia iatale, parassitosi intestinale) sono cause di anemia sideropenica refrattaria al trattamento per via orale. In particolare l'anemia sideropenica in corso di infezione da *H. pylori* può dipendere da un ostacolo all'assorbimento intestinale di ferro, ma anche da un possibile sanguinamento. Diversi studi hanno documentato il miglioramento della anemia sideropenica in seguito alla terapia antibiotica eradicante nelle infezioni da *H. pylori* [3]. La sierologia per la malattia celiaca e la ricerca dell'antigene fecale dell'*H. pylori* vanno quindi inseriti nel workup diagnostico nei casi di anemia sideropenica di età superiore ai 2 anni, soprattutto se refrattari al trattamento (**Figura 1**). L'anemia sideropenica è inoltre la più frequente complicazione extra-intestinale delle malattie infiammatorie croniche intestinali, riconducibile a incremento delle richieste energetiche dell'organismo, insufficiente apporto dietetico, ridotto assorbimento enterico e perdite ematiche intestinali.
- Tra le perdite ematiche extra-intestinali, va menzionata l'alterazione del ciclo mestruale, frequente nelle adolescenti, e, raramente, secondaria a malattia di Von Willebrand, una coagulopatia co-

stituzionale caratterizzata da una diatesi emorragica assente o lieve, che può rimanere non diagnosticata fino al menarca.

- In presenza di forme refrattarie di anemia sideropenica, in cui è stata esclusa una scarsa aderenza alla terapia ed eseguita una attenta valutazione su aspetti quali dosaggio, timing della somministrazione, tipo di ferro somministrato, durata della terapia, presenza di flogosi o infezioni, si parla di "unexplained iron deficiency anemia". In genere trattasi di forme secondarie (**Figura 1**). Tra le anemie sideropeniche refrattarie va considerata nell'iter diagnostico l'anemia refrattaria alla terapia marziale. Si tratta di una forma di anemia sideropenica refrattaria al trattamento con ferro orale (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia, IRIDA) su base genetica legata alla mutazione del gene Tmprss6. I pazienti portatori di tale mutazione presentano elevati livelli di epcidina, ormone che regola negativamente l'assorbimento del ferro a livello gastrointestinale e che spiega l'assente responsività alla terapia per via orale. Verosimilmente questo gene codifica per una proteasi responsabile della down regulation della sintesi di epcidina [4].

Manifestazioni cliniche

La carenza di ferro lieve/moderata, non associata ad anemia, può essere asintomatica o manifestarsi solo con pallore e/o una scarsa tolleranza all'esercizio fisico. Possono presentarsi lesioni trofiche delle mucose (stomatiti angolari, glossiti), picacismo, infezioni frequenti, disturbi di umore e comportamento con calo del rendimento scolastico. Ritardo psicomotorio è stato riscontrato secondariamente a carenza perinatale di ferro.

Diagnosi

La diagnosi di laboratorio viene posta in presenza di anemia microcitica-ipocromica (ridotti valori di Hb, MCV, MCH, RDW elevato), con conta reticolocitaria ridotta. L'assetto marziale è caratterizzato dalla riduzione di ferritina e sideremia, saturazione della transferrina ed elevati livelli di transferrina sierica insatura. La misurazione della ferritina è l'esame di laboratorio di riferimento per la valutazione dello stato dei depositi di ferro. I valori soglia al di solito dei quali si parla di carenza di ferro variano in base a età e sesso. Tuttavia la ferritina aumenta in presenza di processi flogistici o infettivi. Pertanto in tali condizioni i valori soglia aumentano rendendo più difficoltosa la diagnosi. La protoporfirina libera eritrocitaria au-

menta nell'anemia ferro-carenziale, ma si tratta di un parametro aspecifico [5].

Marker di nuova introduzione nell'inquadramento diagnostico dell'anemia sideropenica

Indagini diagnostiche introdotte più recentemente includono il dosaggio del recettore solubile della transferrina nel siero (sTFRC), che è aumentato in presenza di anemia sideropenica. Il deficit di ferro induce l'espressione del recettore di membrana della transferrina, da cui dipende la concentrazione del recettore solubile nel siero. La concentrazione di sTFRC non è influenzata da processi infiammatori o infettivi per cui risulta molto utile ai fini diagnostici [5]. Il rapporto tra sTFRC e ferritina – che è basso nella anemia sideropenica e alto nella anemia delle malattie croniche – è utile nella diagnosi differenziale tra le due. Un altro marker del metabolismo del ferro è rappresentato dall'epcidina sierica i cui livelli sono notevolmente ridotti nell'anemia sideropenica (in quanto l'assorbimento del ferro non deve essere inibito in questo contesto), elevati nell'anemia delle malattie croniche e nell'obesità (in risposta a stimoli infiammatori, mediati dalla interleuchina-6, l'epcidina viene rilasciata dagli epatociti) e inadeguatamente normali o alti nell'anemia sideropenica geneticamente determinata (IRIDA). L'incremento del valore di epcidina sierica è inoltre indice di non responsività alla terapia con ferro orale [6].

Terapia marziale per via orale

La terapia di scelta dell'anemia sideropenica è la supplementazione di sali di ferro per via orale. Il ferro è presente negli alimenti in due forme: eme e non eme. Il ferro eme ha una biodisponibilità maggiore e si trova negli alimenti di origine animale (carne e pesce). Il ferro non eme, più difficilmente assorbito a livello gastrointestinale, è contenuto in cereali, legumi e verdure. Alcune sostanze quali fitati, taninati e fosfati riducono l'assorbimento del ferro non eme; altre, come l'acido ascorbico, lo facilitano. Poiché il ferro bivalente è assorbito più prontamente, i composti ferrosi sono più utilizzati rispetto ai composti ferrici. L'assorbimento non supera il 20-40% della dose somministrata e varia in base a tipo di sale, grado di anemia e stato di deplezione dello stomaco. I composti ferrosi vanno assunti preferibilmente lontano dai pasti, per evitarne la riduzione della biodisponibilità. La terapia orale con sali ferrosi è gravata, in un terzo circa dei casi, da effetti collaterali gastrointestinali quali dolore addominale, dispepsia, nausea, vomito, diarrea o stipsi dovuti alle

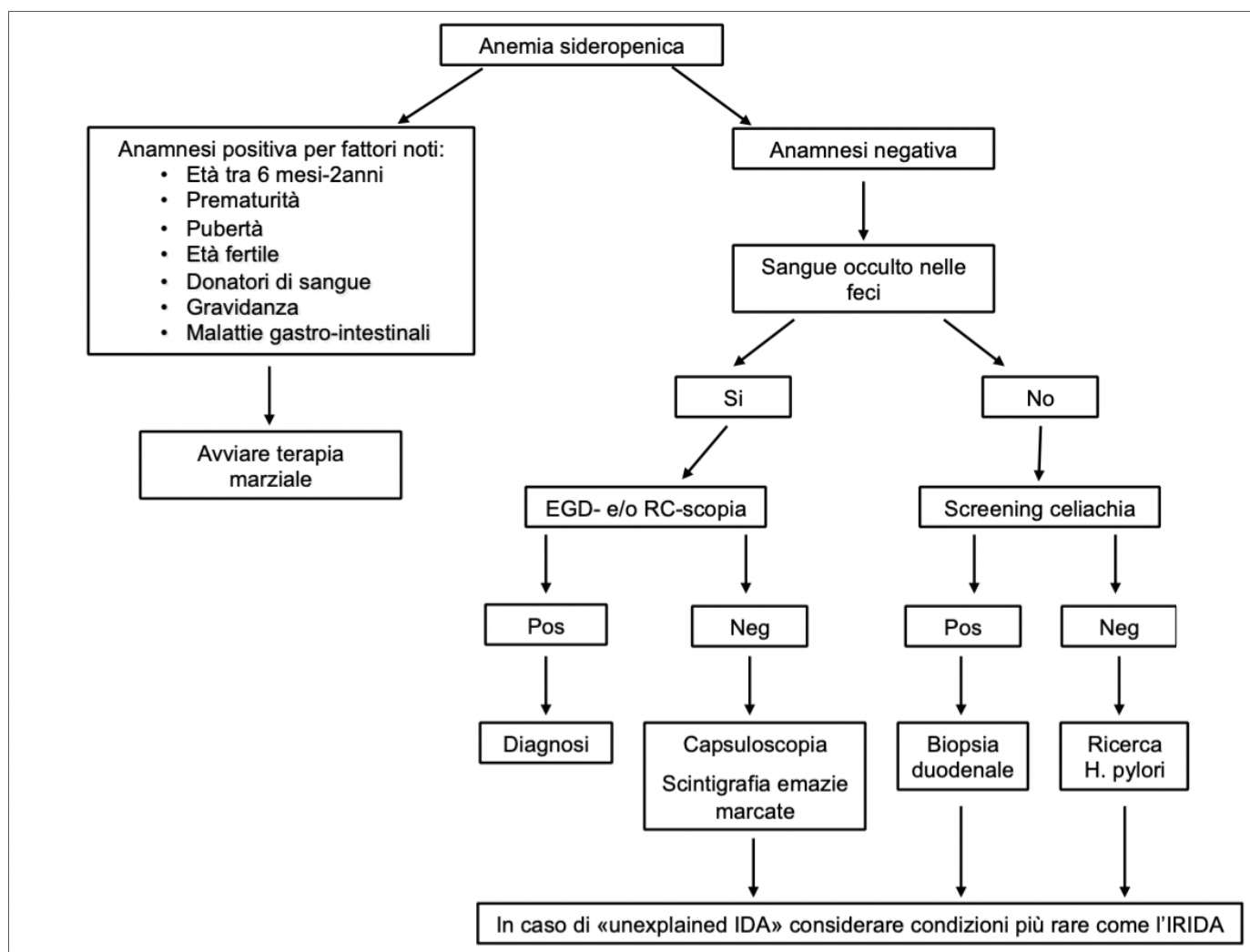


Figura 1. Flow chart diagnostica (EGD-scopia: esofagogastroduodenoscopia; RC-scopia: rettoscopia; Pos: positiva; Neg: negativa; H. pylori: Helicobacter pylori; IDA: Iron Deficiency Anemia).

proprietà ossidative del ferro sulla mucosa gastrica. Tali disturbi, che talvolta possono limitare fortemente l'aderenza al trattamento, possono essere contenuti se il ferro viene somministrato a stomaco pieno. Il dosaggio consueto è di 3-6 mg/kg/die di ferro elementare in 2-3 somministrazioni (60-120 mg/die nei soggetti adolescenti) [7]. Recentemente la descrizione del cosiddetto "effetto epcidina" ha portato a riconsiderare i protocolli di somministrazione della terapia orale marziale. L'epcidina è un ormone che regola negativamente l'assorbimento intestinale del ferro e il suo rilascio da parte dei macrofagi. La sintesi e il rilascio epatico di epcidina sono regolati da un incremento della sideremia e dei depositi intraepatici di ferro. Un incremento transitorio dei valori di sideremia e ferritina, come avviene subito dopo l'assunzione del ferro per os, causerebbe il rilascio di epcidina, il ridotto assorbimento di ferro a livello intestinale e l'aumento dei potenziali effetti collaterali iatrogeni. A questo ridotto assorbimento intestinale, conseguente a terapia orale marziale, è stato dato il nome di "effetto epcidina". Le sche-

dule attuali che prevedono da 1 a 3 somministrazioni giornaliere favorirebbero la persistenza di tale effetto, con maggior incidenza di effetti collaterali gastrointestinali e ridotta adesione al trattamento. Data la dimostrazione che l'effetto epcidina ha una durata di circa 48 ore, questo potrebbe essere evitato ricorrendo a un regime terapeutico che preveda la monosomministrazione del ferro per via orale, ogni 48 ore, a un dosaggio più elevato [8]. Altre formulazioni includono il ferro bisglicinato e il ferro liposomiale, dotati di maggiore biodisponibilità e minori effetti avversi gastrointestinali. Nel ferro bisglicinato, l'aminoacido glicina chela il ferro formando un composto chimicamente inerte che viene assorbito a livello della mucosa intestinale, meccanismo che ne consente un assorbimento 3-4 volte superiore rispetto al ferro solfato. Anche il suo profilo di sicurezza sembra adeguato. Il ferro liposomiale, preparazione di pirofosfato ferrico trasportato all'interno di una membrana fosfolipidica, viene direttamente assorbito dalle cellule M dell'intestino tenue e, tramite il sistema linfati-

co, raggiunge il fegato da dove viene rilasciato. Questo meccanismo consente un suo maggior assorbimento rispetto ai sali ferrosi e, evitandone l'interazione chimica con la parete gastrointestinale, ne limita gli effetti collaterali. Un recentissimo studio osservazionale riporta che questi preparati sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica con risultati molto soddisfacenti [9].

La risposta alla terapia orale marziale si profila con la comparsa di reticolocitosi dopo 72-96 ore dal suo inizio e un aumento del tasso di Hb a partire dal 4° giorno. Tale risposta può essere molto utile nella pratica, soprattutto nel caso in cui venga iniziata la terapia orale in un paziente con anemia grave, perché conferma la risposta alla terapia, in attesa della risposta emoglobinica che si può apprezzare non prima di 7-10 giorni. L'emoglobina si normalizza dopo il primo mese e i depositi di ferro si ricostituiscono tra il primo e il terzo mese; pertanto il trattamento deve essere continuato per almeno tre mesi dopo la normalizzazione dei valori di Hb, al fine di ripristinare i depositi di ferro [9].

Terapia per via parenterale

La terapia per via parenterale, indicata in caso di intolleranza alla terapia orale, malassorbimento cronico, anemia sideropenica genetica refrattaria al trattamento orale (IRIDA) e anemia grave sintomatica, determina una più rapida risposta terapeutica rispetto alla via orale, permette di calcolare esattamente la dose di ferro necessaria per la normalizzazione del livello di emoglobina e il ripristino delle riserve di ferro e ha meno effetti collaterali. I suoi limiti sono l'impatto maggiore sul bambino (venipuntura, ospedalizzazione) e i costi più elevati. Il ferro destrano ad alto peso molecolare non è più disponibile in Italia dato l'elevato rischio di reazioni anafilattiche. I composti maggiormente utilizzati sono quelli di seconda generazione, quali il ferro destrano a basso peso molecolare, il ferro saccarato, il gluconato ferrico. Gli ultimi due sono i più utilizzati, in quanto composti sicuri, non associati a rischio di gravi reazioni anafilattiche [10]. La maggiore criticità consiste nella necessità di ripartire il quantitativo totale di ferro da somministrare in ripetute infusioni. I composti di terza generazione, quali il carbossimaltoso ferrico e il ferro isomaltoside, hanno il vantaggio di poter essere somministrati in alte dosi in monosomministrazione; soltanto il carbossimaltoso ferrico ha l'indicazione per pazienti pediatrici di età superiore ai 14 anni; richiede un dosaggio più basso e un tempo di infusione ridotto rispetto ai preparati di seconda generazione. È necessario sottolineare che nei pazienti sottoposti a terapia con ferro bisogna sempre sorvegliare il rischio di incorrere nel sovraccarico marziale, gravato anche da un potenziale effetto proinfettivo. In merito agli eventi avversi correlati alla terapia parenterale, studi clinici evidenziano che reazioni avverse severe sono eventi rari e potrebbero essere contenuti mediante stretto monitoraggio dei pazienti e identificazione di popolazioni a rischio.

La **Tabella 2** riporta le caratteristiche dei preparati di ferro maggiormente utilizzati in pediatria.

Prevenzione della sideropenia

- La prevenzione dell'anemia sideropenica deve essere attuata già in epoca gravidica, dato che l'anemia sideropenica materna ne condiziona lo sviluppo e le possibili sequele nel prodotto del concepimento [4]. Infatti è stato dimostrato che la carenza perinatale di ferro può comportare ritardato sviluppo neurocognitivo, che sembra poter persistere durante l'infanzia nonostante il trattamento con ferro per via orale. Si considera determinante nello sviluppo

delle sequele imputabili all'anemia sideropenica un periodo di mille giorni, comprensivo della gestazione e dei primi due anni di vita del bambino. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda la supplementazione di ferro e acido folico in aree con elevata prevalenza di anemia nelle donne in età riproduttiva e durante la gestazione [1].

- Alla nascita il clampaggio non immediato del cordone ombelicale è una misura per incrementare i valori di emoglobina e ferritina e ridurre il rischio di anemia sideropenica nel neonato pretermine.
- In epoca neonatale la supplementazione orale di ferro a scopo profilattico viene utilizzata nei nati pretermine e di basso peso alla nascita. Il tipo di preparato, il dosaggio ottimale, il momento di inizio e la durata della profilassi sono punti controversi.
- La prevenzione della sideropenia in età pediatrica si basa su una dieta adeguata per età e sullo svezzamento tempestivo con l'introduzione di cibi ricchi di ferro. È importante promuovere l'allattamento al seno alla nascita o l'utilizzo di formule arricchite in ferro per il primo anno di vita, evitando il latte vaccino che contiene ferro con ridotta biodisponibilità. Al momento dello svezzamento è opportuno inserire alimenti contenenti ferro a elevata biodisponibilità e sostanze che ne favoriscono l'assorbimento; è raccomandato il consumo di alimenti per la prima infanzia, specificamente arricchiti in ferro; la strategia "universale" di fortificare con ferro gli alimenti destinati alla popolazione generale pone diversi problemi di palatabilità e di conservazione e dovrebbe essere presa in considerazione come provvedimento nei Paesi in via di sviluppo [1].
- La dieta vegetariana è un regime alimentare in crescente diffusione. L'American Dietetic Association and Dietitians of Canada afferma che una dieta vegetariana ben strutturata è adeguata per ogni età [11]. Alcuni studi rilevano che nei Paesi industrializzati i bambini vegetariani presentano un introito di ferro analogo agli onnivori con prevalente apporto di ferro caratterizzato da una minore biodisponibilità e di elementi che ne implementano l'assorbimento. Gli stessi rilevano inoltre che, benché parametri quali emoglobina, MCV, globuli rossi siano sovrapponibili nei bambini vegetariani e onnivori, nei primi si registra un più basso livello di ferritina sierica che indica minori ri-

serve di tale elemento [12]. Non ci sono dati in letteratura che pongano univoca indicazione alla supplementazione di ferro nella popolazione vegetariana.

Conclusioni

L'anemia sideropenica è la più comune forma di anemia dell'età pediatrica. Sebbene molto già si sia appreso a riguardo, nuove frontiere in merito a diagnosi e terapia si profilano ogni giorno. L'identificazione e la caratterizzazione della molecola epcidina potrebbe contribuire a definire meglio la condizione di anemia e monitorare la risposta al trattamento in presenza di determinati momenti eziopatogenetici, quali quadri di anemia correlati a flogosi e ad anemia sideropenica genetica refrattaria al trattamento orale (IDA). In merito alla terapia per via orale, l'utilizzo dei preparati glicinati e liposomiali dovrebbe essere approfondito, considerati i dati che ne suggeriscono l'efficacia e la minor incidenza di effetti collaterali rispetto ad altre formulazioni. Anche in merito alla terapia parenterale in età pediatrica, si prospettano ulteriori evoluzioni. L'elaborazione di molecole come il ferrocarrbossimaltoso, attualmente off label sotto i 14 anni di età, risulta promettente in termini di efficacia e sicurezza. La possibilità di trattare l'anemia sideropenica con composti che prevedano la monosomministrazione con efficacia ed eventi avversi prevalentemente di lieve/moderata entità, deve farne considerare l'impiego in più precoci fasce di età e una maggiore diffusibilità. In quanto alle abitudini dietetiche, i dati della letteratura indicano la possibilità di osservare regimi dietetici di tipo vegetariano con un buon profilo di sicurezza, seppur sempre con un attento monitoraggio da parte del pediatra. Ulteriori studi dunque sono necessari al fine di implementare le conoscenze e gli interventi diagnostico-terapeutici relativi a un'entità nosologica così diffusa.

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.

✉ diberuss@unict.it

1. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. WHO 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513067>.
2. Parodi E, Aurucci ML, Stella B, et al. Anemia sideropenica nel III millennio. "Nuovi" parametri di monitoraggio della risposta terapeutica. *Medico E Bambino*. 2015;34:515-9.
3. Duque X, Moran S, Mera R, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch Med Res*. 2010 Jan;41(1):38-45.

TABELLA II. Terapia dell'anemia da carenza di ferro

PREPARATO	DOSAGGIO CONSIGLIATO	PUNTI DI FORZA	CRITICITÀ	NOTE
Ferro solfato Ferro gluconato	2 mg/kg/die ovvero 4 mg/kg a giorni alterni	Trattamento standard Buon assorbimento intestinale Costo contenuto	Effetti collaterali gastroenterici nel 15-32% dei casi Cattiva palatabilità Scarsa disponibilità di preparati in gocce, idonei per i bambini più piccoli	Il dosaggio proposto, più basso di quanto riportato nei testi, mira a contenere gli effetti collaterali; per evitare l'effetto epcidina (v. testo) si può optare per la somministrazione a giorni alterni
Ferro glicinato	0,45 mg/kg/die	Buon assorbimento intestinale Effetti collaterali solo nel 6% circa dei casi Formulazione in gocce disponibile	Non prescrivibile	Un dosaggio più basso è sufficiente, data la elevata biodisponibilità del prodotto
Ferro liposomiale	1,4 mg/kg/die	Ottima palatabilità Formulazione in gocce disponibile Effetti collaterali assenti	Possibile risposta alla terapia meno pronta	
Ferro gluconato ev	Dose complessiva da calcolare in base a Hb iniziale e peso	Efficacia indipendente dall'assorbimento gastroenterico Effetti indesiderati gastroenterici molto contenuti	Necessità di ospedalizzazione Necessità di infusioni ripetute	
Ferro carbossimaltoso	Dose da calcolare in base a Hb iniziale e peso	Efficacia indipendente dall'assorbimento gastroenterico Monosomministrazione	Necessità di ospedalizzazione	Prescrivibile solo dai 14 anni in su

4. Gichohi-Wainaina WN, Towers GW, Swinkels DW, et al. Inter-ethnic differences in genetic variants within the transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6) gene associated with iron status indicators: a systematic review with meta-analyses. *Genes Nutr.* 2015 Jan;10(1):442.

5. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):907-16.

6. Bregman DB, Morris D, Koch TA, et al. HePCidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013 Feb;88(2):97-101.

7. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes signif-

icant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Feb 20;10(2):e0117383.

8. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015 Oct 22;126(17):1981-9.

9. Russo G, Guardabasso V, Romano F, et al. Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Ann Hematol.* 2020 Mar;99(3):413-20.

10. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:338-47.

11. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2003 Jun;103(6):748-65.

12. Yen CE, Yen CH, Huang MC, et al. Dietary intake and nutritional status of vegetarian and omnivorous preschool children and their parents in Taiwan. *Nutr Res.* 2008 Jul;28(7):430-6.