

Gravidanza in pazienti emoglobinopatiche e non emoglobinopatiche: studio comparativo

V. FRONTINI¹, R. ROSSO¹, M.G. FERRO¹, B. XIMENES¹, C. GAGLIANO²,
R. AMATO², T. LOMBARDO¹

RIASSUNTO: Gravidanza in pazienti emoglobinopatiche e non emoglobinopatiche: studio comparativo.

V. FRONTINI, R. ROSSO, M.G. FERRO, B. XIMENES, C. GAGLIANO, R. AMATO, T. LOMBARDO

L'anemia in corso di gravidanza è molto frequente ed è considerata un fattore di rischio sia per la madre che per il feto. Tra le varie forme di anemia che intercorrono in gravidanza un ruolo fondamentale gioca l'anemia ferrocarenziale. L'anemia sideropenica costituisce un serio problema di salute pubblica, considerato il significativo impatto sullo sviluppo fisico di ciascun individuo, per rapporti sociali e sul rendimento dell'attività lavorativa.

Il nostro lavoro si propone i seguenti scopi: i) valutare la condizione ematologica delle pazienti in gravidanza che afferiscono al nostro Servizio di Talassemia, ii) dare l'esatta collocazione nosografica al tipo di anemia, iii) individuare i possibili protocolli terapeutici più idonei al trattamento, con l'obiettivo finale di monitorare l'andamento della gravidanza e prevenire l'insorgenza di complicanze.

Sono state arruolate 44 donne gravide alla X settimana di età gestazionale.

Sono state escluse le pazienti in trattamento parenterale con ferro prima dell'arruolamento e intolleranza ai derivati del ferro, pazienti affette da Celiachia, pazienti portatrici di emoglobinopatia con anemia microcitica normolipsideremica secondaria a deficit eritropoietico midollare, pazienti con anemia correlata a quadri di asma, cirrosi epatica, gravidanze multiple, rischio di nascita prematura, infezioni acute. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: portatrici di beta-talassemia e pazienti negative per emoglobinopatie. I risultati del nostro studio dimostrano una maggiore efficacia della terapia parenterale con ferro gluconato rispetto alla terapia per os in corso di gravidanza, sia per i minori effetti collaterali e/o reazioni anafilattiche, che per il più rapido innalzamento dei valori di emoglobina ($p < 0.000$).

SUMMARY: Pregnancy in hemoglobinopathic and non hemoglobinopathic patients: a comparative study.

V. FRONTINI, R. ROSSO, M.G. FERRO, B. XIMENES, C. GAGLIANO, R. AMATO, T. LOMBARDO

Anemia during pregnancy is a well known and considerable risk factor for both the mother and the fetus. Iron-deficiency anemia plays a very important role on the many types of anemia intercurring during the pregnancy. It represents a serious public health problem, with a significant impact on the individual physical development, on his/her social life and work performance.

Our study has followings purposes: i) to value ematological conditions in our patients ii) to characterize the type of anemia iii) to define the right therapeutic protocols in order to follow the pregnancy and to prevent the ematological complications. The inclusion criterion was pregnancy within X week. The patients affected by Celiac Disease, microcytic normochromic-hypersideremic anemia in hemoglobinopathy carriers due to an erythropoietic medullary deficit, hepatic cirrhosis, multiple pregnancy, risk for premature birth, acute infections, previous parenteral iron treatment and intolerance to iron therapy were excluded. Forty-four patients were included in our study. The pregnant patients were separated in two different groups: beta-thalassaemia carriers and patients negative for hemoglobinopathies. In conclusion, also in our experience, the gluconate-iron parenteral therapy seems the best route of administration during pregnancy in order to decrease the side-effects and anaphylactic reactions, and in order to increase quickly the hemoglobin value ($p < 0.000$).

KEY WORDS: Anemia - Beta-Talassemia - Gravidanza - Terapia marziale e.v.
Anemia - Beta-thalassaemia - Pregnancy - Intravenous Iron Therapy.

Introduzione

L'anemia in corso di gravidanza è molto frequente ed è considerata un fattore di rischio sia per la madre che per il feto. Le conseguenze materne sono stanchezza mentale e fisica, immunodeficienza, depressione,

¹ Servizio di Talassemia, Ospedale Santo Bambino, Catania

² Neurovisual Science Technology (NEST), Catania

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

sintomi cardiovascolari, rischio di terapia trasfusionale prima, durante o immediatamente dopo il parto. Le conseguenze per il feto sono: ritardo di crescita, rischio di morte intrauterina o di prematurità, rottura del sacco amniotico e rischio infettivo. In accordo con i *Centers Disease Control* (CDC) è di fondamentale importanza distinguere, nelle diverse fasi della gravidanza, tra l'emodiluzione e l'anemia vera, per questa ragione viene considerato come cut-off un'emoglobina < 11.0 g/dl nel primo e nell'ultimo trimestre di gravidanza, e un'emoglobina < 10.5 g/dl nel secondo trimestre.

Tra le varie forme di anemia che intercorrono in gravidanza un ruolo fondamentale gioca l'anemia ferrocarenziale. Il ferro, infatti, è un elemento indispensabile per la vita. Il metallo partecipa a numerose funzioni strutturali e metaboliche delle cellule, entrando nelle proteine di trasporto, di riserva di ossigeno negli enzimi della catena respiratoria ed infine in enzimi per la sintesi del DNA e per la sintesi del collagene. Il ferro totale di un organismo adulto si aggira sui 3.5-4.0 g, è distribuito in diversi compartimenti, come emoglobina che ne contiene circa 2 g, ferro di deposito sotto forma di ferritina ed emosiderina e ferro mioglobinico.

L'anemia sideropenica costituisce un serio problema di salute pubblica, considerato il significativo impatto sullo sviluppo fisico di ciascun individuo, nei rapporti sociali e sul rendimento dell'attività lavorativa. La sua frequenza nelle differenti regioni del mondo si aggira intorno al 12-43% e può essere determinata da uno scarso apporto alimentare o da un aumentato fabbisogno (come, ad esempio, in corso di gravidanza), da un deficit di assorbimento (come, ad esempio, in corso di celiachia e/o di patologie da malassorbimento) e da perdite ematiche acute e croniche. L'anemia sideropenica è caratterizzata da una prima fase in cui l'emoglobina è normale, ma è presente un'ipoferritinemia (*iron-deficiency without anemia* o IDNA), una seconda fase caratterizzata da un'alterazione di tutti i parametri coinvolti nel metabolismo marziale con un'emoglobina ai limiti inferiori della norma (*moderate iron-deficiency anemia* o MIDA) e infine una terza fase in cui oltre alla diminuzione della sideremia e della ferritinemia e all'aumento della transferrinemia si hanno anche bassi valori di Hb (*severe iron-deficiency anemia* o SIDA).

Tuttavia i livelli di emoglobina non sono sufficienti a stabilire una corretta diagnosi. A tal fine, per uno studio ematologico completo, è di fondamentale importanza valutare anche altri parametri come la sideremia, la ferritina, la transferrina, l'ipocromia, la microcitosi ed i reticolociti, classificati a seconda del grado di maturità.

Un altro tipo di anemia che frequentemente ricorre durante la gravidanza è l'anemia megaloblastica da

carenza vitaminica di B12 e folati ed infine nelle pazienti portatrici di emoglobinopatie l'anemia da insufficienza midollare, secondaria al difetto congenito di cui le pazienti sono *carriers*.

Il nostro lavoro si propone i seguenti scopi: i) valutare la condizione ematologica delle pazienti in gravidanza che afferiscono al nostro Servizio di Talassemia, ii) dare l'esatta collocazione nosografica al tipo di anemia, quando presente, iii) individuare i possibili protocolli terapeutici più idonei al trattamento, con l'obiettivo finale di monitorare l'andamento della gravidanza e prevenire l'insorgenza di complicanze.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale e prospettico su tutte le pazienti in stato di gravidanza che si sono presentate presso il nostro Servizio di Talassemia dal 1° gennaio 2006 al 31 dicembre 2006, per un numero complessivo di 74 pazienti, tutte originarie della Sicilia Orientale, di età compresa tra 16 e 44 anni (Media: 30; DS: 19.79).

Il criterio di inclusione per l'arruolamento delle pazienti osservate è stato l'età gestazionale entro la X settimana indipendentemente dal pattern ematologico. Sono state escluse le pazienti in trattamento parenterale con ferro prima della presa in carico, e con intolleranza ai derivati del ferro, pazienti affette da celiachia, le portatrici di emoglobinopatia con anemia microcitica normo/ipersideremica secondaria a deficit eritropoietico midollare, le pazienti con anemia correlata a quadri di asma, cirrosi epatica, gravidanze multiple, rischio di nascita prematura, infezioni acute. Con questo criterio sono state incluse nello studio 44 pazienti. Le pazienti gravide sono state suddivise in due gruppi: portatrici di beta-talassemia e pazienti negative per emoglobinopatie.

I parametri di laboratorio utilizzati per la diagnosi di anemia microcitica iposideremica sono stati: riduzione degli indici eritrocitari: Hb < 11.0 gr/dl; MCV < 80.0 fL; MCH < 27.0 pg e livelli di ferritina < 15 ng/L. Per i criteri di selezione utilizzati per l'arruolamento delle pazienti abbiamo ritenuto la ferritina come un gold standard, anche se, in talune condizioni cliniche, come gli stati infiammatori, può dare dei falsi risultati.

I protocolli di terapia sono stati attuati, in entrambi i gruppi di pazienti, in base ai parametri sopracitati, in particolare: nessuna terapia per valori di Hb \geq 11 gr/dl e ferritinemia \geq 15 ng/dl e valori di MCV \geq 80 fL ed MCH \geq 27 pg; terapia marziale per os per valori di Hb compresi fra 10.5 e 10.9 gr/dl e ferritinemia < 15 ng/dl, in presenza di microcitemia; terapia con ferrogluconato per via endovenosa per valori di Hb

<10.5gr/dl e ferritinemia <15 ng/dl con microcitemia; terapia vitaminica con acido folico e complesso B per valori di Hb compresi tra ≤ 11.0 gr/dl, con macrocitosi ferritinemia >15 ng/dl.

Il protocollo terapeutico è riassunto nella Tabella 1.

Per la terapia orale (OS) è stato somministrato ferro gluconato al dosaggio di 80 mg/die in unica dose a pranzo, fino alla normalizzazione dei valori di MCV e MCH; per la terapia per via endovenosa (EV) sono stati somministrati 62.5 mg di sodio ferrogluconato cinque giorni consecutivi/settimana diluito in 250 cc di soluzione fisiologica, infuso in 120' e somministrato fino al raggiungimento di livelli di Hb non inferiori a 12.0 gr/dl e normalizzazione degli indici eritrocitari. Infine per la terapia vitaminica è stata utilizzata cianocobalamina 2500 mcg con acido folico 0.75 mg e nicotinamide 12 mg diluiti in 100 cc di fisiologica, infusa per via ev in 90' e per cinque giorni consecutivi la settimana, fino allo normocitosi o comunque per un periodo non superiore ai 60 giorni. Lo stato del ferro non è stato incluso nei parametri target in quanto una sua valutazione in corso di terapia marziale non è attendibile.

Le pazienti in studio erano monitorate settimanalmente, sino al momento del parto, sia sotto l'aspetto clinico che biologico. Ad ogni visita veniva richiesta e registrata la comparsa o meno di eventuali effetti collaterali. I dati biologici includevano la periodica registrazione dei soli indici eritrocitari, in quanto i dati riguardanti lo stato del ferro, come detto, sono mistificati dalla contemporaneità della terapia marziale.

Gli indici eritrocitari sono stati valutati con un cell-counter (Coulter-Dasit-Sysmex XE-2100); il dosaggio quantitativo dell'Hb A2 mediante HPLC (Variant II BioRad Milano, Italia); la sideremia, la ferritina e la trasferrina sierica secondo le tecniche standard.

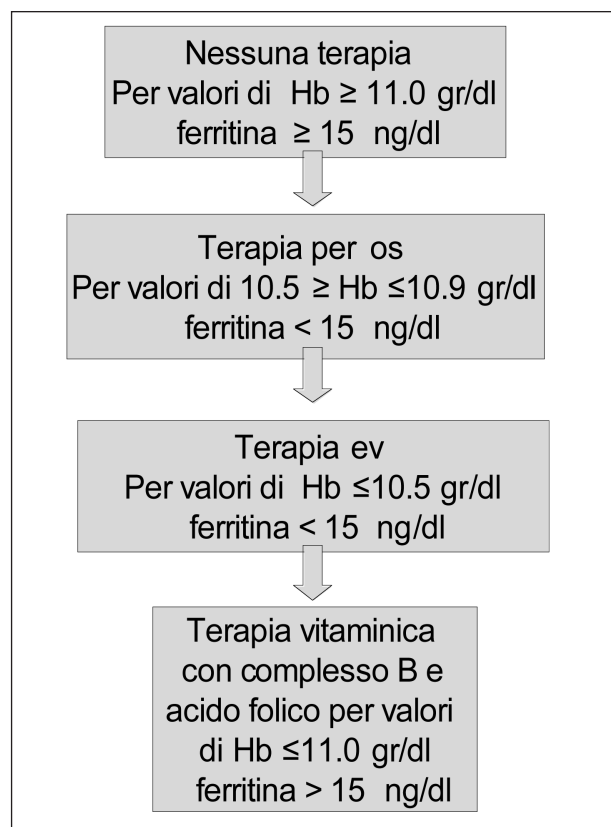
Tutte le pazienti erano state informate riguardo i rischi e i benefici della terapia EV ed avevano firmato il consenso informato come richiesto dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera.

Per la valutazione statistica dei dati è stata utilizzata l'analisi della regressione multipla lineare e non lineare per identificare i parametri più strettamente correlati all'emoglobina; il test di Student ed il test della varianza per verificare differenze significative tra i gruppi in studio. Valori di $P < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

Delle 44 pazienti in gravidanza arruolate, 14 erano portatrici di beta talassemia e 30 erano negative per presenza di emoglobinopatie. Di esse 32/44 (72.2%) sono entrate in un protocollo terapeutico contro

TABELLA 1 - PROTOCOLLO TERAPEUTICO PER I DUE GRUPPI DI PAZIENTI: PORTATRICI DI B-THAL. E NON PORTATRICI.



12/44 (27.3%) che non hanno richiesto alcuna terapia. La comparazione dei due gruppi ha posto in evidenza che esiste significatività statistica con $p < 0.000$ tra il gruppo che ha richiesto terapia ed il gruppo che non ha avuto necessità terapeutica.

In particolare per 20 (67%) delle pazienti non portatrici è stato necessario praticare terapia marziale per via endovenosa; per 2 (7%) è stata più indicata la terapia marziale per os ed infine per 8 (26%) non è stato necessario intraprendere alcun percorso terapeutico, nessuna ha praticato terapia vitaminica. Di contro tra le pazienti portatrici di beta talassemia, 6 di esse (43%) hanno necessitato di terapia marziale per via endovenosa (non portatrici e portatrici in terapia EV $p < 0.000$); 2 (14%) terapia marziale per os; 2 (14%) terapia vitaminica e per 4 (29%) non è stata necessaria alcuna terapia (Tab. 2).

Il tempo medio di normalizzazione degli indici eritrocitari per le pazienti in terapia EV era in media di 23.5 ± 0.5 giorni. Mentre per le pazienti in terapia per os il tempo medio di normalizzazione degli indici eritrocitari era di 60 ± 1.7 giorni ($p < 0.000$) (Graf. 1).

TABELLA 2 - DIFFERENTI MODALITÀ DI TERAPIA NELLE PAZIENTI GRAVIDE IN STUDIO.

TERAPIA	PAZ. NON PORTATRICI	%	PAZ. PORTATRICI DI β TALASSEMIA	%
TER. MARZIALE E.V.	20	67 %	6	43 %
TER. MARZIALE PER OS	2	7 %	2	14 %
TER. VITAMINICA E.V.	0	0 %	2	14 %
NO TERAPIA	8	26 %	4	29 %
TOTALE	30	100 %	14	100 %

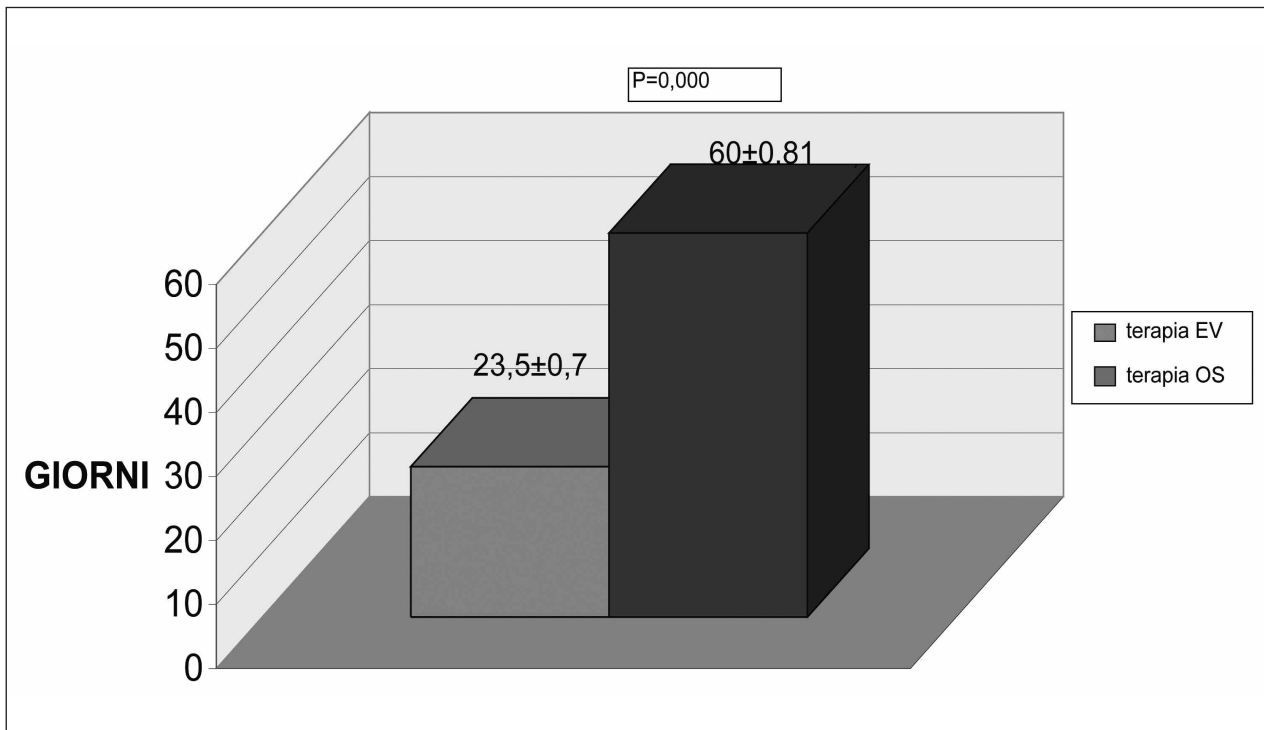


Grafico 1 - Tempi di normalizzazione degli indici eritrocitari nei soggetti in terapia marziale e versus terapia OS.

La compliance, valutata dal rapporto giorni di terapia praticata su giorni di terapia prescritta, era del 96% (in media un solo giorno di assenza per ciascuna paziente).

Su 650 giorni di terapia complessivi (in media 25 giorni per paziente) sono comparsi in totale solo 12 episodi di effetti collaterali (1.8%).

Gli effetti collaterali sono stati tutti transitori e di importanza clinica non rilevante, in particolare in terapia per os si sono verificati episodi caratterizzati da dolori crampiformi, nausea, vomito e a volte diarrea. Nelle pazienti in terapia ev sono comparsi 3 episodi caratterizzati da cefalea e/o un senso di malessere generalizzato. In entrambi i gruppi gli effetti collaterali sono stati sempre transitori e non hanno richiesto l'interruzione della terapia. In nessun soggetto sono comparse manifestazioni allergiche e/o shock anafilattico.

Discussione

Il nostro studio è indirizzato a comparare l'andamento della gravidanza in donne affette da emoglobinopatia e non, e di diagnosticare e chiarire il tipo di anemia, l'efficacia e la "safety" di due modalità di trattamento marziale, quello per via orale e quello per via endovenosa. Dai nostri risultati si evince che non compaiono note di anemia in corso di gravidanza in 8/30 donne non portatrici (29.0%) e in 4/14 portatrici (26.0%). Le rimanenti 32/44 hanno sviluppato anemia più o meno marcata. Le cause dell'anemia erano da ricercarsi nella ferro-deplezione: per il 100% fra le pazienti non emoglobinopatiche e per l'85.7% fra le pazienti portatrici di beta talassemia. Fra queste ultime, 2 pazienti (14.2%) hanno accusato anemia macrocítica normosideremica. Un dato che emerge confron-

tando i gruppi studiati è che le pazienti non portatrici di emoglobinopatie hanno avuto necessità di terapia marziale EV in misura maggiore rispetto alle pazienti portatrici di beta talassemia ($p < 0.000$). Noi ipotizziamo che in queste ultime con un metabolismo del ferro geneticamente esaltato, la presa in carico precoce, il tempestivo intervento terapeutico, abbia mantenuto l'equilibrio funzionale del midollo per tutta la durata della gravidanza.

Sempre per quanto riguarda queste ultime, nessuna paziente si è anemizzata in modo tale da richiedere terapia emotrasfusionale, contrariamente a quanto notato in una nostra precedente esperienza. Anche per questa evenienza noi ipotizziamo l'identico meccanismo della presa in carico precoce.

Fra le nostre pazienti con anemia in corso di gravidanza, la causa più comune è stata individuata nella ferro-deplezione, ed in funzione dei dati ematologici, alla presa in carico sono stati impostati differenti protocolli terapeutici.

Diversi Autori hanno dimostrato che il ferro per via parenterale è la sola terapia valida ed efficace al fine di fornire il quantitativo di ferro necessario per una corretta eritropoiesi in caso di anemia sideropenica in corso di gravidanza.

Difatti le preparazioni orali non sono in grado di stimolare l'eritropoiesi altrettanto velocemente e stabilmente rispetto alla terapia parenterale.

Inoltre, la terapia marziale per os è del tutto inefficace nel caso in cui le pazienti siano affette da malassorbimento intestinale.

In diversi studi che hanno comparato la terapia marziale per os con la terapia parenterale è stato dimostrato che quest'ultima permette una migliore compliance da parte delle pazienti, un più rapido innalzamento dei valori di emoglobina e un minore numero di effetti collaterali.

La terapia marziale per os nel passato veniva considerata il trattamento di elezione per le frequenti reazioni anafilattiche legate alla terapia marziale EV. Dati recenti dimostrano che la terapia con ferro gluconato per via parenterale è di gran lunga più sicura e più efficace rispetto alla terapia parenterale con ferro destrano in corso di gravidanza. Le pazienti diagnosticate co-

me portatrici di beta talassemia possono sviluppare ferro-deplezione e richiedere terapia sostitutiva.

Un dato interessante che emerge dal nostro studio è che 8/30 (29.0%) donne gravide non portatrici e 4/14 (26.0%) portatrici rispettivamente, non hanno avuto necessità terapeutica in corso di gravidanza, sfatando da un lato l'idea della terapia marziale sostitutiva a tutti i costi, dall'altro confermando il concetto che una soddisfacente condizione ematologica di base può evitare il ricorso a qualunque tipo di terapia, eliminando il potenziale rischio di effetti indesiderati. Tuttavia per il limitato numero dei soggetti osservati sono necessari ulteriori esperienze per confermare i nostri risultati.

Infine vogliamo sottolineare che nessuna paziente, una volta normalizzato il quadro ematologico, ha più sviluppato una situazione di anemia fino al momento del parto.

Il protocollo di terapia se usato con queste modalità, anche in condizione di severa anemia, evita la terapia emotrasfusionale ed i rischi ad essa correlati, come le infezioni trasfusione-dipendenti, allo-immunizzazione, squilibri del sistema immunocompetente.

Conclusioni

In conclusione, anche nella nostra esperienza la terapia parenterale con ferro gluconato sembra essere la migliore via di somministrazione del ferro in corso di anemia sideropenica in gravidanza sia in termini di minori effetti collaterali e/o indesiderati, sia in termini di un rapido e duraturo innalzamento dei valori di emoglobina. Altro fattore positivo è la buona compliance da parte delle pazienti e un veloce ripauperamento dei depositi di ferro.

Difatti, una corretta diagnosi, un monitoraggio precoce, un follow up periodico e un inizio tempestivo di eventuale terapia marziale per via endovenosa ha di gran lunga ridotto l'insorgenza di problemi ematologici che possono intercorrere nel corso della gravidanza, sia nelle pazienti non portatrici che in quelle portatrici di beta talassemia e soprattutto hanno di gran lunga migliorato sia il decorso della gravidanza sia il post partum di queste pazienti.

Bibliografia

1. ALLEN L. *Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues*. Nutrition reviews 1997;55:91-101.
2. BAYOUMEN F, SUBIRAN-BUISSET C, BAKA NE, LEGAGNEUR H, MONNIER-BARBARINO P, LAXENAIRE MC. *Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;123:S15-S19.
3. BASHIRI A, BURSTEIN E, SHEINER E, MAZOR M. *Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: current review of the literature*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;110:2-7.
4. BREYMANN C. *Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy*. Blood Cells, Molecules and Diseases. 2002;29(3):506-516.

5. BROEK N. *Anaemia in pregnancy in developing countries*. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:385-90.
 6. BUCHANON G, SHEEHAN RG. *Malabsorption and defective utilization of iron in three siblings*. Pediatric 1981;96:723.
 7. FISHBONE S. *Safety in iron management*. Am J Kidney Dis 2003;41:S18-S26.
 8. HAAS JD, BROWNLIE T. *Iron-Deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship*. Supplement American Society for Nutritional Sciences 2001;676-690.
 9. HALLAK M, SHARON A, DIUKMAN R, AUSLENDER R, ABRABROVICI R. *Supplementing iron intravenously in pregnancy. A way to avoid blood transfusions*. J Reprod Med 1997;42(2):99-103.
 10. HAMSTRA RD, BLOCK MH, SCHOCKET AL. *Intravenous iron dextran in clinical medicine*. Jama 1980;243:1726-31.
 11. KUMAR A, JAIN S, SINGH NP, SINGH T. *Oral versus high dose parenteral iron supplementation in pregnancy*. Int J Gynecol Obstet 2005;89:7-13.
 12. LETKSY EA. *Erythropoiesis in pregnancy*. J Perinat 1995;3:39-45.
 13. LOMBARDO T, FRONTINI V, XIMENES B, MEO MC, LA PAGLIA L, COLLETTA G. *Gravidanza in portatrici di emoglobinopatia: aspetti clinico-ematologici. Esperienza della Sicilia*. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia 1990;3:240-242.
 14. MICHAEL B, COYNE DW, FISHBONE S, et al. *Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reaction compared to placebo and iron dextran*. Kidney Int 2002;61:1830-1839.
 15. MILMAN N. *Iron prophylaxis in pregnancy general or individual and in which dose?* Ann Hematol 2006;85:821-828.
 16. OLIVIERI NF. *The beta-thalassemias*. N Engl J Med 1999;341:99.
 17. PIPPARD MJ, COLLEUDER ST, WARNER GT, WEATHERALL DJ. *Iron absorption and loading in Beta-thalassemia intermedia*. Lancet 1979;2:819-821.
 18. SINGH K, FONG YF, KUPERAN P. *A comparison between intravenous iron polymaltose complex (Ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnancy*. Eur J Haematol 1998;60(2):119-24.
 19. UMBREIT JN, CONRAD ME, MOORE EG, LATOUR LF. *Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferrin paradigm*. Semin Hematol 1998;35:13.
-