

***Casi clinici in geriatria***

# **LA TERAPIA DELLE ANEMIE**

**Fabio Guerini**

UO Recupero e Rieducazione Funzionale - Clinica "Ancelle della Carità", Cremona  
Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia

---

# Definizione

Per anemia si intende una riduzione della quantità totale di emoglobina circolante nel sangue periferico

-WHO\* (1968)

-NCCN\*\* (2002)

-National Kidney Foundation  
Guidelines (2006)

**maschi**

Hb <13g/dL

Hb <14g/dL

Hb <13.5g/dL

**femmine**

Hb <12g/dL

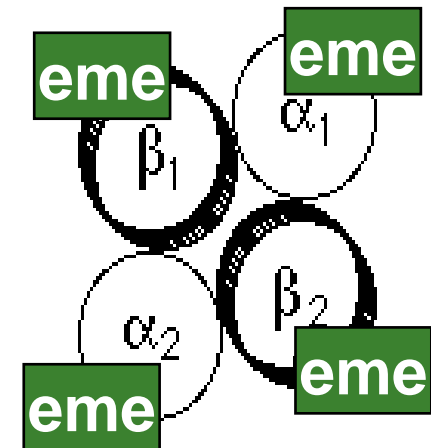
Hb <12g/dL

Hb <12.0g/dL

- GRADO 1: anemia lieve: Hb 10-WNL g/dL
- GRADO 2: anemia moderata: Hb 8.0-9.9 g/dL
- GRADO 3: anemia severa: Hb 6.5- 7.9 g/dL
- GRADO 4: anemia a rischio per la vita: Hb < 6.5 g/dL

\* World Health Organization (1968)

\* National Comprehensive Cancer Network Guidelines (2002)



---

# Prevalenza

- La prevalenza aumenta con l'età a partire dai 65 anni con un picco massimo dopo gli 80 anni
- Tra 50-55 anni 3% negli uomini e 6% nelle donne
- A 65 anni 21% negli uomini e 16% nelle donne
- Circa il 40% dei pazienti anziani ospedalizzati

---

# Prevalenza

**Although the prevalence of anemia is greater in women than men aged <75, by age 75 male prevalence surpasses female prevalence by about 5 percentage points, a disparity that continues into upper age brackets (Third US National Health and Nutrition Examination Survey).**

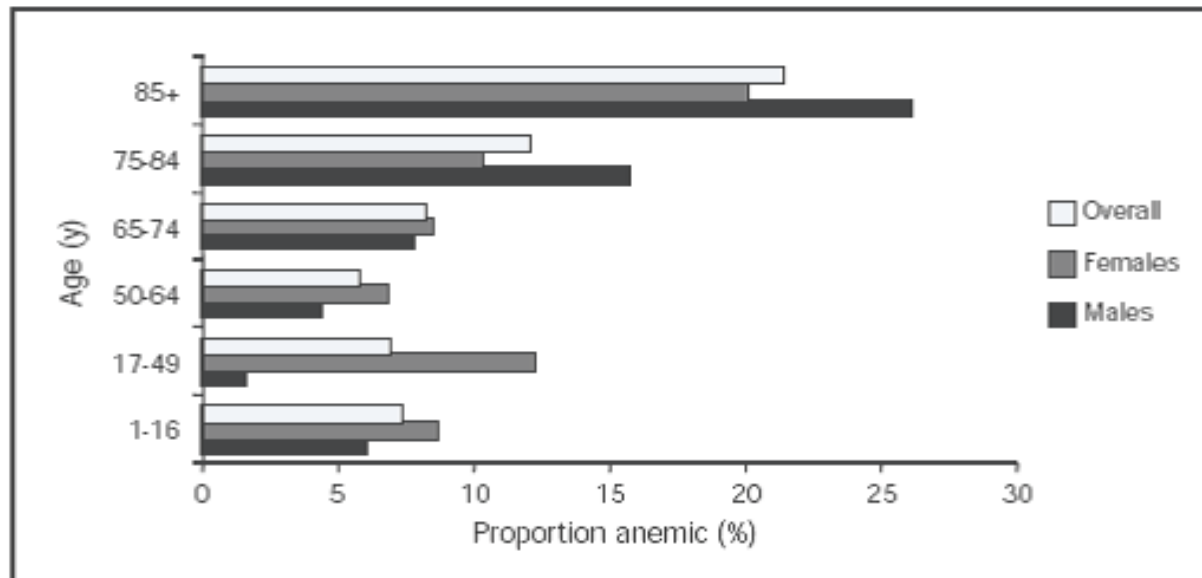


FIGURE 1. Prevalence of WHO-defined anemia (hemoglobin <13.0 g/dL for males and <12.0 g/dL for nonpregnant females) in the United States, by age and sex. SI conversion factor: to convert hemoglobin value to g/L, multiply by 10. NHANES III = Third US National Health and Nutrition Examination Survey; WHO = World Health Organization. Data from first 2 phases of NHANES III, 1988-1994.<sup>7,8</sup>

---

# FISIOPATOLOGIA NELL'ANZIANO (1)

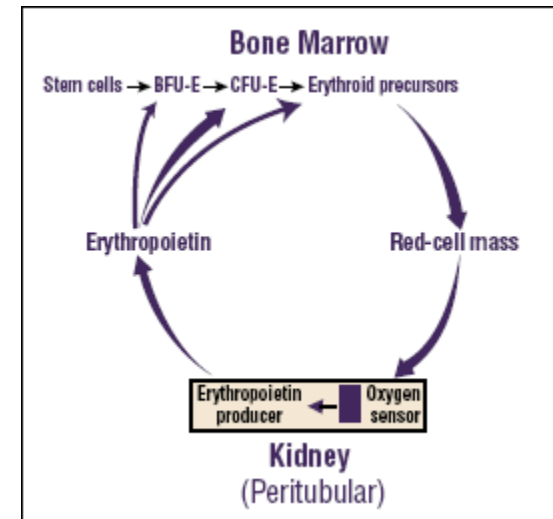
**Nei soggetti sani tra 60-98 anni non ci sono cambiamenti significativi della concentrazione di Hb**

**L'età però è associata a una maggiore predisposizione a sviluppare anemia durante stress ematopoietici**

**Studi recenti correlano l'incremento dell'età a una disregolazione di citochine pro-infiammatorie, soprattutto IL-6, che inibiscono l'ematopoiesi, sia inibendo la produzione di EPO che interagendo con i suoi recettori periferici**

## FISIOPATOLOGIA NELL'ANZIANO (2)

- Incremento delle citochine inibitorie (IL-6, TNF)
- Ridotta produzione di eritropoietina
- Ridotto numero di cellule staminali
- Ridotta risposta ai fattori di crescita del sistema ematopoietico
- Aumento della tossicità midollare da farmaci e agenti infettivi



---

**Anemia in the elderly is associated with increased mortality and hospitalization, worst quality of life and overall health/functional status, cardiovascular and pulmonary diseases, renal impairment, cognitive impairment, falls, disability and frailty.**

Medical and Functional Consequences of Anemia in the Elderly. Balducci, **JAGS, 2003**

Anemia of Chronic Disease. Weiss et Goodnough, **NEJM, 2005**

Anemia in the elderly: A Public Health Crisis in Hematology. Guralnik et al. **Hematology, 2005**

Epidemiology of anemia in the elderly. Nardi et al. **Ital J Medicine, 2007**

Chronic Anemia and Fatigue in Elderly Patients: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Exploratory Study with Epoetin Alfa. Agnihotri et al. **JAGS 2007**

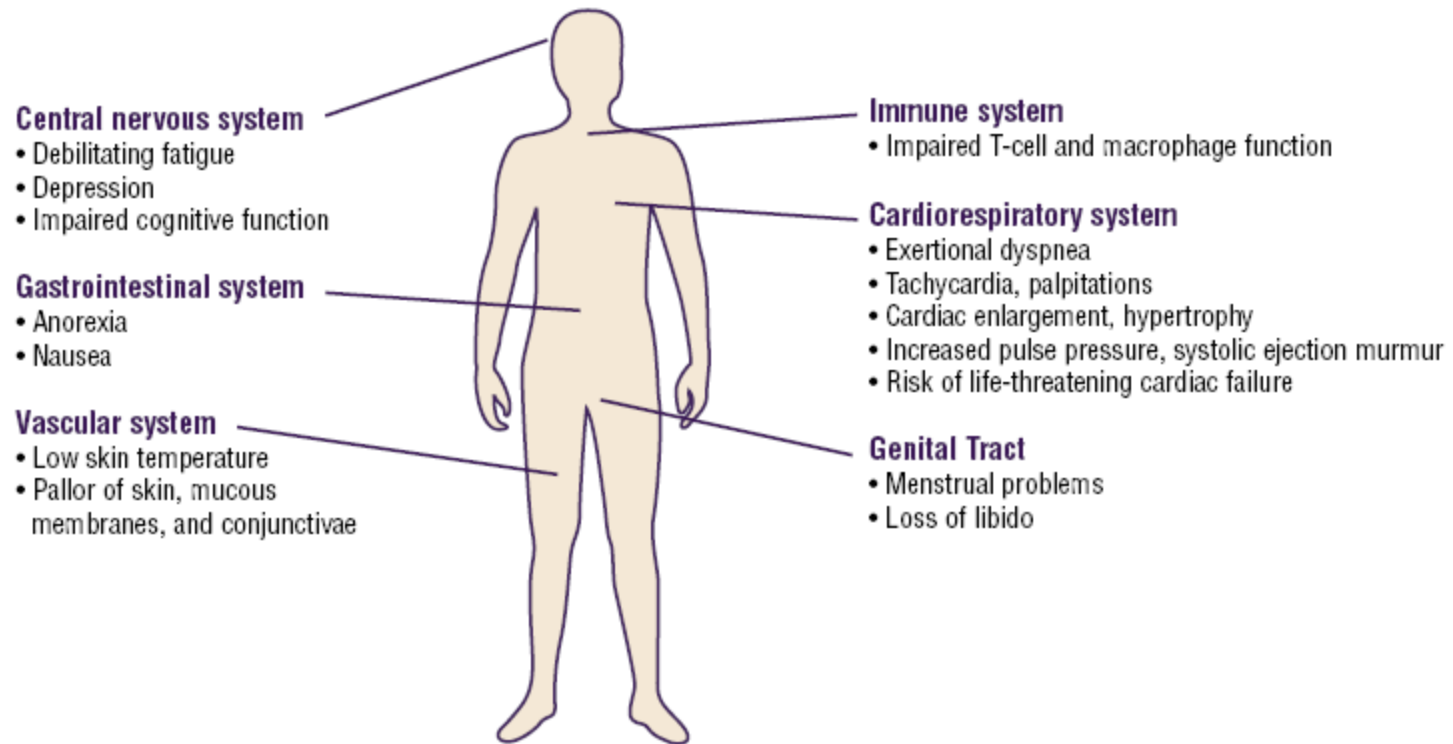
---

# Causes

Table 1. Primary Causes of Anemia

Cause	Prevalence in the Acute Ward (%) <sup>25</sup>	Prevalence in Community-Based Outpatient Clinics (%) <sup>2</sup>
Chronic disease	35	17
Unexplained causes	17	36
Iron deficiency	15	8
Posthemorrhagic	7	—
Renal failure, liver, and endocrine disease	6.5	8
Myelodysplasia or acute leukemia	5.5	—
Chronic leukemia or lymphoma	5.5	—
Vitamin B <sub>12</sub> or folate deficiency	5.5	—
Other hematological disease	3	8
Infection	—	23

# Sintomatologia



## Esami di laboratorio: emocromo

Table 1-1 **Assessing Blood Status**

Laboratory Test	Reference Range*
Hb	
• Males	14.0 g/dL – 17.4 g/dL
• Females	12.3 g/dL – 15.3 g/dL
Hct	
• Males	41.5% - 50.4%
• Females	36.0% - 45.0%
MCV	80 fL – 96 fL
MCH	27.5 pg/cell - 33.2 pg/cell
MCHC	33.4 g/dL - 35.5 g/dL
Reticulocytes	0.5% - 2.5%

Mean Cell  
Volume  
Mean Cell  
Hemoglobin  
Mean Concentration of  
Hemoglobin  
per volume of red Cell

---

# Esami di laboratorio

## Conta reticolocitaria:

- Reticolociti: GR immessi da poco tempo in circolo da midollo osseo
- Il normale conteggio è compreso tra **1-2%**, riflettendo il turn-over giornaliero dello 0,8-1% dei GR
- In caso di anemia la % dei reticolociti può essere aumentata, anche se il loro numero assoluto è invariato

# Correzione conta reticolocitaria per anemia

$$\% \text{ osservata} \times \frac{\text{Hb osservato}}{\text{Hb normale}} = \% \text{ corretta}$$

$$9 \% \times \frac{7,5 \text{ g/dl} \quad (\text{Hct oss: } 23\%)}{15 \text{ g/dl} \quad (\text{Hct att: } 45\%)} = 4,5\%$$

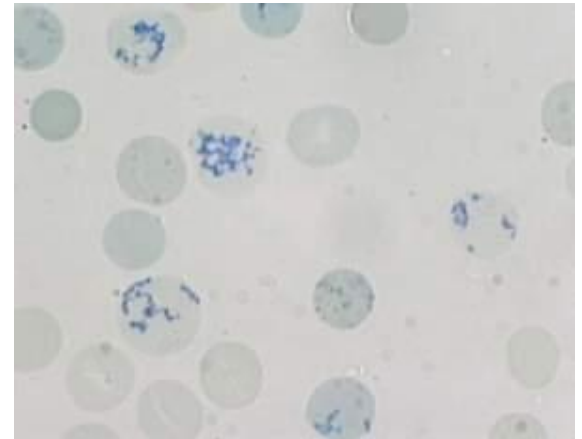
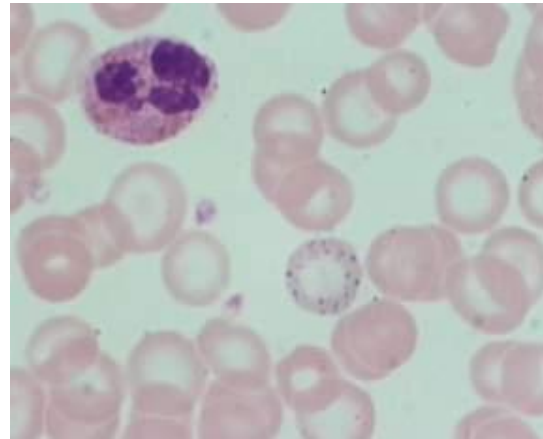
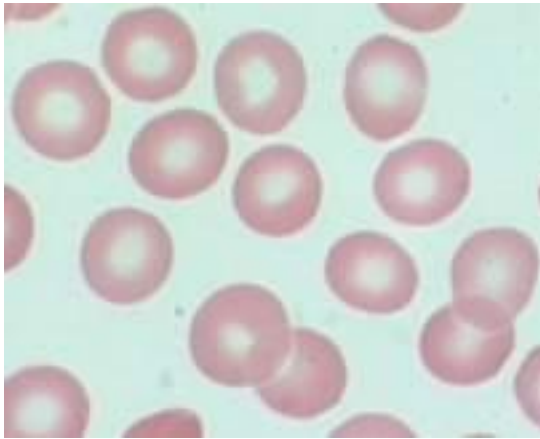
# Indice produzione reticolocitaria

stima della produzione midollare rispetto alla norma

% reticolociti corretta

$$\text{Indice Reticolocitario} = \frac{\text{\% reticolociti corretta}}{\text{Fc (fc 1.5 se Hct: 35\%; fc è 2 se Hct: 25\%)}} = \text{\% corretta}$$

$$\text{Indice Reticolocitario} = 9 \times \frac{(7,5/15)}{2 \text{ (Hct: 23\%)}} = 2,25$$



## Esami di laboratorio: ferrocinetica

Table 1-2 **Assessing Iron Status**

Laboratory Test	Reference Range*
Serum iron	60 µg/dL – 150 µg/dL
TIBC	250 µg/dL – 435 µg/dL
TSAT	
• Males	20% - 50%
• Females	15% - 50%
Serum ferritin	
• Males	20 ng/mL – 250 ng/mL
• Females	10 ng/mL – 120 ng/mL

---

## Esami di laboratorio

**Striscio sangue periferico:** a completamento degli indici eritrocitari, evidenzia variazioni delle dimensioni globulari (anisocitosi) e della forma dei GR (poichilocitosi)

**Esame del midollo osseo:** mieloaspirato o agobiopsia possono essere utili per la diagnosi di patologie midollari come la fibrosi, difetti di maturazione eritrocitaria o una malattia infiltrativa.

---

# Classificazione per difetto funzionale

1. **Ipoproliferazione:** difetti nella produzione midollare (>75% delle anemie)
2. **Eritropoiesi inefficace:** difetti della maturazione dei GR
3. **Perdita ematica-emolisi:** ridotta sopravvivenza eritrocitaria

# Anemie ipoproliferative

Si accompagna a un basso indice di produzione reticolocitaria, mentre la morfologia eritrocitaria resta normale (anemia normocromica, normocitica)

Insufficienza midollare che non consente la proliferazione del midollo eritroide da:

- **Danno midollare** (fibrosi, infiltrazione)
- **Sideropenia lieve;**
- **Inadeguata stimolazione EPO** (danno renale, soppressione EPO da ctk infiammatorie, ridotta richiesta O<sub>2</sub> tissutale da mal. metabolica, es. ipotiroidismo)

---

# Anemie ipoproliferative

Esami utili: Fe, TIBC, ferritina, fx renale, fx tiroidea.  
2° livello biopsia ossea o mieloasporato

Ipoproliferativa da malattia cronica:

- Sideremia bassa
- TIBC normale o bassa
- Ferritina sierica normale

---

# Anemie da alterazione maturazione

Si accompagna a un indice di produzione reticolocitaria molto basso, macro o microcitosi

1. **Difetti della maturazione nucleare:** associate a macrocitosi e anomalo sviluppo midollare.

Causate da deficit vitamina B12 e acido folico, o danno farmacologico (metotrexato)

2. **Alterazione maturazione citoplasmatica:** associate a microcitosi e ipocromia, di solito secondarie a difetti della produzione di Hb.

Derivano da grave sideropenia (con ferritinemia molto bassa) o anomalie della sintesi globinica o dell'eme.

---

# Anemia emolitica/ sanguinamento

**Processo emolitico** si riflette in un incremento dell'indice produzione reticolocitaria di almeno 3 volte (compatibilmente con disponibilità di ferro).

**Post-emorragica:** è difficile che indice produzione reticolocitaria aumenti più di 2,5 volte (in caso di perdita acuta non fa in tempo ad aumentare EPO).

Si evidenzia normalmente una normocitosi o lieve macrocitosi (per aumento dei reticolociti)

## Anemia (f. <12 g/dl m.<13 g/dl)

Anamnesi, es. obiettivo,  
perdite ematiche gastroenteriche o genitourinarie



trattare le cause

Emocromo,

Indice Produzione Reticolocitaria

IPR < 2,5

Morfologia eritrociti

Normocitici (80 < MCV < 100)  
Normocromici (MCH > 100)

Microcitici (MCV < 80)  
Macrocitici (MCV > 100)

IPR > 2,5

**Emolisi / Emorragia**

Perdita ematica

Emolisi intravascolare

Difetto metabolico

Anomalie di membrana

Emoglobinopatie

Difetto autoimmunitario

### A. Ipoproliferativa

- **Danno midollare**  
(infiltrazione/fibrosi)
- **Deficit di ferro lieve entità**
- **Bassa stimolazione EPO:**  
infiammazione,  
deficit metabolico,  
malattia renale

### Alterazioni della maturazione

- **Difetti citoplasmatici**  
Deficit Ferro  
Anemia sideroblastica  
Talassemia
- **Difetti nucleari**  
Deficit di folati  
Deficit vitamina B12  
Farmaci



David Lees/Corbis

## Caso clinico

---

## **Paziente (X.X.) di anni 83, giunge alla nostra osservazione proveniente dal domicilio**

### **Anamnesi fisiologica e familiare**

- Vedova, 3 figli
  - Vive con uno dei figli e con colf privata
  - Scolarità: 5° elementare
  - Attività lavorativa principale in passato: casalinga
  - Non fuma, non beve.
  - Familiarità per demenza (padre), e malattie neoplastiche (sorella-K gastrico, fratello-?)
-

---

## Anamnesi Patologica Remota

- Appendicectomia in giovane età
  - Nel 1959 tubercolosi ossea ginocchio sx, da allora anchilosi con rigidità articolare e progressivo disturbo della marcia
  - Nel 1970 intervento di colecistectomia per litiasi
-

---

## Anamnesi Patologica Remota

Già nota al nostro reparto per precedenti ricoveri, dimessa il 5/02 con diagnosi di :

- Recente osteosintesi per frattura traumatica quarto distale omero sinistro (30.04.02) con associata paresi nervo radiale sinistro
- Anemia secondaria di grado lieve
- Disturbo della marcia e dell'equilibrio in anchilosi ginocchio sinistro post-tubercolare (1959)
- Artrosi diffusa, con discopatie lombari associate
- Sindrome depressiva con disturbo d'ansia associato
- Pregressa sindrome vertiginosa
- Pregressa colecistectomia

Terapia dimissione:

Cardioaspirin Vioxx Stilnox

---

## Anamnesi Patologica Remota

(MMSE 21/30; BI 75-50-62/100; IADL perse 3/8; GDS 13/15; TINETTI 12/28.)

### ESAMI EMATOCHIMICI ALLA DIMISSIONE

Esame			Valori normali
GB	2.66	$10^3/\text{ul}$	4.00-9.00
GR	3.09	$10^6/\text{ul}$	4.00-5.50
Ht	30.7	%	38.0-50.0
Hb	9.7	g/dl	11.5-14.5
MCV	99.4	fI	80.0-95.0
MCHC	31.6	g/dl	32-37
VES	56	mm/1° ora	0-20
Sideremia	31	microg/dl	70-150

---

## Anamnesi Patologica Remota

Ad Agosto del 2003 altro ricovero presso il nostro reparto; in tale occasione dimessa con diagnosi di:

Artrosi diffusa di grado severo, anchilosi ginocchio sx post tubercolare ('59)

Discopatie lombari multiple

Disturbo dell'equilibrio e della marcia secondario

Cardiopatìa ischemica cronica (ischemia silente)

Encefalopatia vascolare sottocorticale di grado lieve

Ipertiroidismo in progressa tiroidite autoimmune

Decadimento cognitivo di grado moderato

Anemia da cronico disordine di grado lieve

Progressa osteosintesi per frattura omero sx ('02)

Progressa colecistectomia per litiasi ('70)

---

## Anamnesi Patologica Remota

(MMSE 16/30; BI 66-66-74/100; IADL perse 6/8; GDS 10/15; TINETTI 10/28; FIM 66/126)

### ESAMI EMATOCHIMICI ALLA DIMISSIONE

Esame			Valori normali
GB	2.71	$10^3/\text{ul}$	4.00-9.00
GR	3.46	$10^6/\text{ul}$	4.00-5.50
Ht	30.4	%	38.0-50.0
Hb	10.6	g/dl	11.5-14.5
MCV	90.4	fI	80.0-95.0
MCHC	31.6	g/dl	32-37
FT3	4.24	pg/ml	1.71-3.71
FT4	2.54	ng/dl	0.7-1.48
TSH	0.001	microU/ml	0.35-4.94
Sideremia	32	microg/dl	70-150
Ferritinemia	19	ng/ml	15-400
Ab anti-tireoperossidasi	26	U.l/ml	fino a 12
Ab anti -tireoglobulina	47	U.l/ml	fino a 34U
Ab anti-microsomiali	21	U.l/ml	fino a 20U

---

## Anamnesi Patologica Remota

**Ecografia collo:** lobi tiroidei lievemente ipertrofici (spessore del lobo dx circa 2 cm e del lobo sx circa 2.2 cm) ad ecostruttura disomogenea per la presenza di numerose sfumate zone ipoecogene intraparenchimali, bilaterali (tiroidite cronica? Ipertiroidismo? Zone pseudo nodulari?).  
Non linfadenopatie patologiche laterocervicali.

---

---

## Anamnesi Patologica Prossima

Dopo la dimissione dal nostro reparto (8/03) la paziente ha goduto di discrete condizioni cliniche e funzionali fino a circa 3 mesi fa, epoca in cui ha iniziato ad avere astenia marcata ed un peggioramento delle performances cognitive e funzionali.

## Anamnesi farmacologica

<i>Nome commerciale</i>	<i>Principio attivo</i>	<i>Posologia</i>
• Ascriptin	ASA	½ cp
• Dilatrend 6.25	Carvedilolo	½ cp x 2
• Minitran T10	Nitroderivato	1 cerotto
• Tapazole	Tiamazolo	½ cp
• Trittico 75	Trazodone	1/3 cp x 2

---

---

## Esame obiettivo all'ingresso:

Cute-mucose: **cute pallida, ipotrofica e ipoelastica**, non edemi declivi.

Capo e collo: collo non dolente, mobile, non dolorabile ai movimenti passivi di flessione-estensione. Lingua normoprotrusa, umidificata. Pupille isocicliche ed isocoriche, reagenti alla stimolazione luminosa.

Cuore: itto non visibile e non palpabile. Aia cardiaca mal delimitabile. Toni cardiaci ritmici, pause libere.

Torace: **cifoscoliosi dorsale sx-convessa**, FVT lievemente ridotto su tutto l'ambito. Lieve ipofonesi plessica. MV diffusamente ridotto. Non rumori aggiunti

Addome: globoso per adipe. CO normointroflessa. Non dolente, trattabile e non dolorabile alla palpazione superficiale e profonda. Fegato e milza non palpabili. Peristalsi presente.

Apparato locomotore: anchilosi ginocchio sx.

EON: Pz vigile, **disorientata nel tempo e nello spazio**. Iper tono plastico ai 4 arti. Goerlich negativo. Mingazzini negativo agli arti superiori, non valutabile agli arti inferiori. Babinski assente.

---

---

## **Epicrisi**

Pz di 83 aa, proveniente dal proprio domicilio. Vedova, vive con un figlio e con una colf privata (dal 2002) dalla quale è assistita in tutte le B-IADL.

(BI premorbo 68/100; BI ingresso: 57/100; IADL perse: 7/8; MNA: 16,5/30)

Diagnosi funzionale:

**Artrosi diffusa di grado severo in pz con anchilosi ginocchio sx post-tubercolare ('59)**

**Discopatie lombari multiple**

**Disturbo dell'equilibrio e della marcia secondario**

**Cardiopatìa ischemica cronica (pregressa ischemia silente)**

**Encefalopatia vascolare sottocorticale di grado lieve**

**Ipertiroidismo da pregressa tiroidite autoimmune**

**Anemia da cronico disordine di grado lieve**

**Esiti di osteosintesi per frattura omero sx ('02)**

**Pregressa colecistectomia per litiasi ('70)**

**Sindromi Geriatriche:** malnutrizione, incontinenza, cadute, demenza, depressione

---

---

## **Epicrisi**

Dopo l'ultima dimissione dal nostro reparto (8/03), dove era stata ricoverata per un severo disturbo della marcia caratterizzato da retropulsione ed elevato rischio di caduta, la paziente aveva goduto di discrete condizioni cliniche e funzionali fino a circa 3 mesi fa. Dal punto di vista motorio era in grado di eseguire i passaggi posturali con assistenza di un operatore e deambulava autonomamente con l'ausilio di walker 2 ruote e 2 puntali.

Da allora astenia marcata e rapido peggioramento delle performances cognitive e motorie, che hanno comportato maggiori difficoltà nella gestione domiciliare.

All'ingresso in reparto la paziente è confusa, disorientata nel tempo e nello spazio. CAM positiva. All'EO mucose pallide, cifoscoliosi dorsale, MV diffusamente ridotto. All'EO neurologico, ipertono plastico ai 4 arti. All'ER nds.

**D ] Delirium ipocinetico sovrainposto a demenza?**

---

---

## Progetto riabilitativo

### Obiettivi clinici:

Valutazione eziologica e risoluzione delirium ipocinetico

Valutazione diagnostica dell'astenia (anemia?)

Rivalutazione funzione tiroidea

### Obiettivi riabilitativi:

Incremento dell'autonomia nei passaggi posturali e nella deambulazione assistita

**EAB:** pH 7.45; PCO<sub>2</sub> 42; PO<sub>2</sub> 86; HCO<sub>3</sub> 28.3; SO<sub>2</sub> 97%

**Ecg:** RS; FC 64 b/m. PQ 0.18". Deviazione assiale dx. Alterazioni diffuse della RV al precordio.

Ⓜ: Esami ematici di routine  
Ormoni tiroidei  
Rx torace

---

## VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE

		Premorboso	Ingresso
<u>CAM</u>	<i>Stato confusionale</i>		3/4
<u>M.M.S.E.</u>	<i>Cognitività</i>		8/30
<u>Geriatric Depression Scale</u>	<i>Tono dell'umore</i>		NA/15
<u>IADL (n funzioni perse):</u>	<i>Stato funzionale</i>		7/8
<u>BARTHEL INDEX</u>	<i>Stato funzionale</i>	68/100	57/100

## Terapia impostata all'ingresso

### *Nome commerciale*

- Ascriptin
- Dilatrend 6.25
- Minitran T10
- Tapazole
- Trittico 75
- Laevolac

### *Principio attivo*

ASA  
Carvedilolo  
Nitroderivato  
Tiamazolo  
Trazodone  
Lattulosio

### *posologia*

½ cp  
½ cp x 2  
1 cerotto  
½ cp  
1/3 cp x 2  
20 ml

# ESAMI EMATOCHIMICI

Esame	Ingresso		Valori normali
GB	<b>3.9</b>	10 <sup>3</sup> /ul	4.00-9.00
GR	<b>2.4</b>	10 <sup>6</sup> /ul	4.00-5.50
Ht	<b>19.7</b>	%	38.0-50.0
Hb	<b>5.6</b>	g/dl	11.5-14.5
MCV	<b>80.1</b>	fI	80.0-95.0
MCHC	<b>28.4</b>	G/dl	32-37
PLT	270	10 <sup>3</sup> /ul	150-400
Reticolociti	<b>10</b>	%	
Neutrofili	66.1	% * 10 <sup>3</sup> /ul	40.0-75.0
Linfociti	24.7	% * 10 <sup>3</sup> /ul	20.0-40.0
Monociti	5.6	% * 10 <sup>3</sup> /ul	0.0-12.0
Eosinofili	2.6	% * 10 <sup>3</sup> /ul	0.0-2.5
Basofili	1	% * 10 <sup>3</sup> /ul	0.0-0.54
VES	<b>55</b>	mm/1° ora	0-20
PCR	0.4	mg/dl	0.0-1.0
Azotemia	36	mg/dl	10-50
Creatinina	0.8	mg/dl	0.5-1.2
Ac. Urico	2.9	mg/dl	1.5-7.0
Na	146	Mmol/L	136-146
K	3.8	Mmol/L	3.5-5.10
Cl	103	Mmol/L	98-108
Glicemia	80	mg/dl	60-110
Colesterolo tot	146	mg/dl	120-200
HDL	37	mg/dl	35-55
Trigliceridi	83	mg/dl	40-160

GOT	12	U/L	0-40
GPT	7	U/L	0-40
Fosfatasi alc	223	U/L	90-270
γGT	12	U/L	5-30
Bilirubina tot	0.4	mg/dl	0-1.2
PT (INR)	1.1		0.9-1.1
proteine tot	<b>5.4</b>	g/dl	6.2-8.2
Albumina	<b>51.7/2.8</b>	%	55.1-66.1
α1	4.3	%	1.7-3.3
α2	13.8	%	8.2-13-0
β	14.4	%	9.5-15-0
γ	15.8	%	10.3-18.3
fT3	2.40		
FT4	<b>0.73</b>	ng/dl	0.7-1.48
TSH	<b>10.15</b>	MicroUI/ml	0.35-4.94
Sideremia	<b>15</b>	microg/dl	70-150
Transferrina	262	Mg/dl	200-350
Ferritina	<b>8</b>	ng/dl	15/400
es. urine	PS 1010; pH 5,5	Leucocitaria/batteriuria	
Peso corporeo	59 Kg		
altezza	156 cm		
P.A.	140/80 mmHg		

$$\text{Indice Reticolocitario} = 10 \times \frac{(5.6/15)}{2 (\text{Hct: } 19\%)} = 1,87$$

---

## Decorso clinico riabilitativo

**2° gg:** ore 10.30. Al controllo ematico HGB 5.6; HCT 19.7; RBC 2.4; MCHC 28.4; Ferro 15.

### **D ] Anemia ipocromica di grado severo**

Ⓜ:            gruppo sanguigno,  
               3 sacche di emazie concentrate  
               EGDS  
               Sangue occulto nelle feci

**3° gg:** Eseguita trasfusione di due sacche di emazie concentrate

**6° gg:** lieve miglioramento clinico. PA 160/70 mmHg. Paziente più confusa e disorientata. HGB 8.3. Infusa terza sacca di emazie concentrate.

Ⓜ emocromo di controllo

---

---

## **Decorso clinico riabilitativo**

**7° gg:** Clinicamente meglio. Al controllo ematico FT4 0.73; TSH 10.15. Sospesa terapia con tiamazolo.

### **OD ] Ipotiroidismo iatrogeno**

**8°-10° gg:** persiste confusione e disorientamento. Migliorata la collaborazione durante le sedute FKT. In attesa di EGDS.

Ricerca del sangue occulto nelle feci: negativa.

**11°:** EGDS: Esofago nella norma. Stomaco con neoplasia infiltrante ed ulcerata su tutta la circonferenza dell'antro (dall'angulus al piloro). Duodeno nella norma. Esami ematochimici: HGB 10.1

### **D ] Neoplasia infiltrante ed ulcerata dello stomaco.**

® ecografia addome

---

---

## Decorso clinico riabilitativo

**12° gg:** Ecografia addome: fegato esplorabile in parte; non grossolane lesioni focali. Vie biliari intraepatiche non dilatate. La via biliare principale ha un diametro di circa 0,9-1 cm in paziente colecistectomizzata. Pancreas e milza nei limiti di norma. I reni presentano dimensioni regolari con doppio distretto pieloureterale sn. Vie escretrici renali non dilatate. Aorta addominale ateromasica, di calibro nei limiti di norma. Non si evidenziano grossolane linfadenopatie interaortocavali. *Marcato ispessimento parietale gastrico*. Non versamenti addominali. In sede pelvica vescica discretamente distesa; non lesioni parietali. Utero antiversoflesso, in involuzione con numerose piccole calcificazioni intramurali. Non espansi pelvici.

**13°:** paziente meno disorientata e più collaborante. CAM ancora positiva.

**14°:** Stazionaria, deambula con walker con supervisione.

---

---

## Decorso clinico riabilitativo

**15° gg:** TC addome con mdc: *marcato ispessimento parietale a carico dello stomaco con modica marezzatura del tessuto adiposo perigastrico, specialmente in prossimità del suo margine inferiore, con alcune piccole linfadenopatie perivescicali.* Non si evidenziano lesioni focali a carico del parenchima epatico pancreas, milza surreni, reni, utero. La vescica presenta un minimo ispessimento parietale in assenza di lesioni. Verosimile *diverticolosi del sigma.*

Rx torace: *marcato allargamento del mediastino superiore (gozzo? altro?).* Esiti specifici in sede intercleido ilare ed apicale bilaterale con ispessimento pleurico. *Sospetto addensamento osseo della prima costa di dx.* Seni costo frenici acuti e liberi da versamento. Aortosclerosi calcifica.

**D ]      Diverticolosi del sigma**

**OD ]      Gozzo tiroideo (?)  
              Esiti specifici costa dx**

Si prende contatto con la chirurgia per il trasferimento della paziente.

---

---

# Principi generali di trattamento

When possible, treatment of the underlying disease is the therapeutic approach of choice for anemia of chronic disease.

In cases in which treating the underlying disease is not feasible, alternative strategies are necessary.

---

# Principi generali di trattamento

Livello di Hb da raggiungere come obiettivo minimo della terapia è 11 g/dL.

- Il limite superiore va definito individualmente su base clinica. Si consiglia, in attesa di ulteriori evidenze, di non superare stabilmente valori di 12 g/dL nei pazienti con manifesta patologia cardiovascolare.
- La normalizzazione dei livelli di Hb non è quindi raccomandabile in particolare nei soggetti uremici con:
  - patologia cardio-vascolare sintomatica, in particolare con protesi vascolare (A).
  - diabete mellito con complicanze cardiovascolari (B).
  - patologia polmonare condizionante ipossiemia (C).

# Anemia (f. <12 g/dl m.<13 g/dl)

Anamnesi, es. obiettivo,  
perdite ematiche gastroenteriche o genitourinarie



trattare le cause

Emocromo,  
Indice Produzione Reticolocitaria

Indice Produzione Reticolocitaria

IPR < 2,5

IPR > 2,5

Morfologia eritrociti

**Emolisi / Emorragia**

Normocitici (80 < MCV < 100)  
Normocromici (MCH > 100)

Microcitici (MCV < 80)  
Macrocitici (MCV > 100)

Perdita ematica

Emolisi intravascolare

Difetto metabolico

Anomalie di membrana

Emoglobinopatie

Difetto autoimmunitario

## A. Ipoproliferativa

- **Danno midollare**  
(infiltrazione/fibrosi)
- **Deficit di ferro lieve entità**
- **Bassa stimolazione EPO:**  
infiammazione,  
deficit metabolico,  
malattia renale

## Alterazioni della maturazione

- **Difetti citoplasmatici**  
Deficit Ferro  
Anemia sideroblastica  
Talassemia
- **Difetti nucleari**  
Deficit di folati  
Deficit vitamina B12  
Farmaci

**Tp Marziale, EPO**

**Folati, vitamina B12**

**Emotrasfusione**

---

# Terapia marziale

Il fabbisogno di ferro è la somma del ferro richiesto per la sintesi di Hb di tutti i globuli rossi prodotti giornalmente dal midollo e della quantità necessaria per compensare le perdite. Il bilancio nell'adulto normale (pareggio fra entrate e uscite) è intorno a 1 mg/die.

Il bilancio giornaliero di ferro può essere negativo a causa del sommarsi di: ridotto introito alimentare, aumentate perdite gastroenteriche e perdite correlate al trattamento extracorporeo (totale uguale a 4-5 mg/die)

# Terapia marziale

Nell'adulto, una feritinemia  $< 12\text{ug/l}$  è diagnostica di carenza di ferro.

In caso di **patologia infiammatoria cronica, neoplasia** o epatopatia anche livelli  $< 30\text{ug/l}$  sono indicativi di deficit di ferro

Nel soggetto **anemico ultra65enne** la diagnosi di anemia da carenza di ferro è probabile anche per valori fino a  $45\text{ ug/l}$

Una ferritinemia  $> 100\text{ ug/l}$  esclude uno stato di carenza marziale

Tutti i pazienti con anemia da carenza di ferro dovrebbero ricevere una supplementazione di ferro

Non ci sono evidenze al trattamento **deficit ferro latente**

# Terapia marziale

La carenza di ferro è il principale fattore limitante l'efficacia dell'epoetina

Nella fase di induzione della terapia con epoetina, per ogni aumento atteso di 1 g/dL di Hb sono necessari 150 mg di ferro (A).

Nella fase di mantenimento della terapia con epoetina il fabbisogno è minore (possono essere sufficienti 30 mg/settimana) (B).

Raggiungere e mantenere livelli di TSAT > 20% e ferritina > 100 µg/L prima di iniziare la terapia con epoetina e durante la sua prosecuzione (B).

# Terapia marziale

esempio:

Volendo aumentare i valori di Hb da 8 a 11 g/dL in 3 mesi, si può calcolare:

Ferro richiesto =  $150 \text{ mg} \times (\text{Hb voluta} - \text{Hb attuale}) =$   
 $150 \text{ mg} \times 3 = 450 \text{ mg}$

ovvero 450 mg di ferro in 90 giorni = 5 mg/die

NB: % riassorbimento del Fe ingerito: 10%

% Fe utilizzato dal midollo: 75% dell'ingerito

# Terapia marziale

- Somministrare almeno 200 mg/die di ferro elemento (A).
- • Assunzione del ferro 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti, a distanza di almeno 30 min da tè o caffè, di 3-4 ore da chelanti del fosforo, antiacidi e gastroprotettori (B).
- Non utilizzare ferro in formule protette a lenta dismissione (C).

# Terapia marziale

Composto	Nome commerciale	Composto, mg	Fe elemento, mg
<i>Ferro Ferrato (sali)</i>			
Solfato	Ferro solfato	galenico	-
	Ferro-Grad	525/cp	105
Gluconato	Cromatonferro	300/ffl	37.5
	Gluciferro	300/ffl	37.5
	Ferematos	300/ffl	37.5
	Ironax	300/ffl	37.5
	Losferron	695/cp	80
	Sustemial	300/ffl	37.5
Eletato	Ferrocplex	-/fl	120
Polistirene solfato	LiquiferCR	-/fl	105
<i>Ferro Ferrico</i>			
Protein-succinato (complesso)	Felatum	800/ffl	40
	Ferplex	800/ffl	40
	Ferremon	800/ffl	40
	Ferriemina	800/ffl	40
	Ferrofolin	800/ffl	40
	Folinemic Ferro	800/ffl	40
	Legofer-20	400/cp	20
	Legofer-40	800/ffl	40
	Pernexin-20	400/bust	20
	Pernexin-40	800/bust	40
	Proteoferrina 40	800/ffl	40
	Rekord Ferro	800/ffl	40

- Solfato ferroso 200 mg x 3 die x os è la scelta più economica (ferro fumarato o gluconato come alternative)
- In caso di intolleranza a tale dose: trattamento prolungato con 200 mg die x os

---

# Terapia marziale

- La concentrazione di Hb dovrebbe aumentare di circa 2 g/dl in 3-4 settimane
- La somministrazione di ferro x os dovrebbe proseguire almeno 3 mesi dopo la correzione dell'anemia

# Terapia marziale

## Terapia EV

Non superare 30-60 mg/dose (Fe-gluconato) o 100-300 mg/dose (Fe-saccarato), riservando le dosi maggiori ai pazienti con transferrina > 170 mg/dL (B).

Diluire in sol. fisiologica ottenendo una concentrazione finale < 1 mg/mL (C)

In attesa di ulteriori dati comparativi, può essere prudente infondere lentamente la preparazione diluita, a velocità < 2 mg/minuto (C).

Composto	Ferril	Ferril	Ferril	Ferril
Nome	<b>Più costoso, stessa velocità di incremento Hb</b>			
Ferro, PM di	<b>0.1 euro/cp vs 0.85 euro/fl</b>			
Caratt	Age Ageing 2002;31:87-91. <sup>12</sup>			
Assur				
Dose				
Grisch				
Effetti collaterali	A dosi elevate: Ipotensione Insuff. Circolat. Dolori articolari Dolore epigastrico Eritema, Dermatite	Sapore metallico Mialgie Artralgie Reaz. allergiche	< 1% Anafilassi 2% Ipotensione, tosse, prurito, orticaria Mal. da siero: - grave 5% - lieve-mod. 20%	Mialgie Insuff. respiratoria Disturbi gastroint. Reaz. allergiche

# Anemia (f. <12 g/dl m.<13 g/dl)

Anamnesi, es. obiettivo,  
perdite ematiche gastroenteriche o genitourinarie



trattare le cause

Emocromo,  
Indice Produzione Reticolocitaria

Indice Produzione Reticolocitaria

IPR < 2,5

IPR > 2,5

Morfologia eritrociti

**Emolisi / Emorragia**

Normocitici (80 < MCV < 100)  
Normocromici (MCH > 100)

Microcitici (MCV < 80)  
Macrocitici (MCV > 100)

Perdita ematica

Emolisi intravascolare

Difetto metabolico

Anomalie di membrana

Emoglobinopatie

Difetto autoimmunitario

## A. Ipoproliferativa

- **Danno midollare**  
(infiltrazione/fibrosi)
- **Deficit di ferro lieve entità**
- **Bassa stimolazione EPO:**  
infiammazione,  
deficit metabolico,  
malattia renale

## Alterazioni della maturazione

- **Difetti citoplasmatici**  
Deficit Ferro  
Anemia sideroblastica  
Talassemia
- **Difetti nucleari**  
Deficit di folati  
Deficit vitamina B12  
Farmaci

**Tp Marziale, EPO**

**Folati, vitamina B12**

**Emotrasfusione**

---

# Agenti eritropoietici

L'eritropoietina ricombinante umana (rHuEpo, epoetina) è un farmaco di impiego clinico dal 1986, in Italia è disponibile nelle forme farmaceutiche denominate epoetina alfa o beta.

Recentemente è stato prodotto un analogo iperglicato dell'epoetina denominato darbepoetina alfa (novel erythropoiesis stimulating protein, NESP, PM 38 KD), ottenuto aggiungendo due catene oligosaccaridiche all'epoetina, ed in commercio in Italia dal Novembre 2001.

---

# Agenti eritropoietici

Le segnalazioni, nel 2002, di anticorpi anti-eritropoietina associati al quadro clinico di **Aplasia pura della serie rossa** (PRCA) in pazienti affetti da IRC e trattati con epoetina hanno indotto i Governi nazionali europei a modificare il regolamento sulla somministrazione di epoetina alfa in questa categoria di pazienti.

Nel Dicembre 2002 il Ministero della Salute Italiano controindicava l'impiego di prodotti a base di epoetina alfa per via sottocutanea nei pazienti affetti da IRC

---

## Eritropoietina e nuove preparazioni (ex nota Cuf 12)

- darbepoetina alfa

- epoetina alfa

- epoetina beta

**La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati** (prescrizione di centri ospedalieri o specialista nefrologo, ematologo, internista, chirurgo, anestesiolego, pediatra, emotrasfusionista, oncologo), **Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:**

-1 trattamento dell'anemia (**Hb < 11 g/dL**) associata ad insufficienza renale cronica in bambini e in adulti **sia in trattamento dialitico sia in trattamento conservativo**; quando Hb > 12 g/dL il trattamento deve essere interrotto;

-2 trattamento dell'anemia (**Hb < 10 g/dL ma non < 8 g/dL**) nei pazienti oncologici **che ricevono chemioterapia antitumorale**;

-3 trattamento dell'anemia (Hb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina > o uguale 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti trapiantati di fegato o con diagnosi clinica o istologica di cirrosi, che ricevono ribavirina in combinazione con interferone standard o peghilato e che presentano risposta virologica alla terapia;

-4 in pazienti HIV pluritratati con anemia (Hb < 8,5 g/dL) nei quali l'uso di farmaci anemizzanti è l'unica alternativa terapeutica.

# Agenti eritropoietici

## Effetto terapeutico:

- Contrastare l'effetto antiproliferativo delle citochine
- Stimolare il re-uptake di ferro e la biosintesi dell'eme nei progenitori eritroidi

La percentuale di pazienti con anemia da disordine cronico che risponde alla terapia con EPO è:

- 25% sindrome mielodisplastica,
- 80% mieloma multiplo
- 95% in insufficienza renale cronica.

---

# Agenti eritropoietici: posologia

- La posologia è individuale con una variabilità di oltre 10 volte fra individui per uno stesso obiettivo Hb, e non esistono parametri clinici o bioumorali di previsione della posologia necessaria. La finestra terapeutica è molto ampia, senza effetti tossici per le posologie di impiego clinico fino a 100.000 U/settimana (C).
  - Dopo aver escluso altre cause di anemia, è preferibile iniziare la terapia appena Hb < 11 g/dL per prevenire la patologia da anemia e per ridurre il costo della terapia (la correzione dell'anemia richiede un incremento di posologia fino al 100% rispetto al mantenimento di Hb 11-12 g/dL) (C).
-

# Agenti eritropoietici: posologia

- EPO viene normalmente somministrata ad una dose di partenza di 100 - 150 U/Kg sottocute 3 volte/settimana, in

## **EPO Alfa**

- **Eprex**

*Fl ev 10000U/w*  
*165,40 euro/fl*

- *Fl ev 40000U/w*  
*455,78 euro/fl*

## **EPO beta**

**Neorecormon**

*Fl sc 10000U/w*  
*134,81/fl*

*Fl sc 30000U/w*  
*392,28/fl*

## **DarboEPO**

**Nespo**

*Fl sc 150 mcg/w*  
*485,63 euro/fl*

*Fl sc 500 mcg/3w*  
*1266,07 euro/fl*

Nota AIFA

---

# Agenti eritropoietici: posologia

- **La via di somministrazione deve rispettare le correnti disposizioni ministeriali:**
  - **via ev per epoetina alfa,**
  - **Vie ev e sc per epoetina beta e darbepoetina alfa**
- **Il dosaggio sc consente un risparmio della dose del 15-30% della epoetina beta (A).**
- **Il dosaggio di darbepoetina alfa per via endovenosa è equivalente a quello sc (B).**

# Agenti eritropoietici

- Il monitoraggio dell'efficacia degli agenti eritropoietici viene fatto determinando i livelli di Hb una volta ogni due settimane nella fase di induzione, quindi una volta ogni 4 settimane insieme ai reticolociti.
- La posologia dell'agente eritropoietico va rimodulata una volta raggiunto l'intervallo di Hb atteso
- In caso di mancata risposta dopo 8 settimane di trattamento ottimale, in assenza di deficit di ferro, il paziente è da considerarsi non-responder.

---

# Agenti eritropoietici

- Il target di trattamento con agenti eritropoietici riportato in letteratura è un livello di Hb compreso tra **11 – 12 g/dl.**
- Una iper-correzione dei livelli di anemia a livelli di Hb normali non è raccomandata, in quanto associata ad eventi clinici avversi.

---

## Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease

- 1432 pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa, 715 con un target di 13.5 g/dl di emoglobina e 717 con l'obiettivo di raggiungere 11.3 g/dl.
- Confrontando i due gruppi, l'uso di un target di emoglobina di 13.5 g/dl confrontato con 11.3 g/dl risulta associato ad un aumentata mortalità, incidenza di infarto miocardico, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e stroke.
- Inoltre non risulta nessun significativo miglioramento della qualità della vita

---

## **Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis.**

- **9 trial randomizzati e controllati: 5143 pazienti.**
- **Incremento significativo della mortalità generale (risk ratio 1.17, 95% CI 1.01-1.35; p=0.031) e di trombosi artero-venose (1.34, 1.16-1.54; p=0.0001) nei gruppi con target maggiori di Hb.**
- **Maggior rischio di scarso controllo pressorio (1.27, 1.08-1.50; p=0.004) nei gruppi con target maggiori di Hb.**
- **Stessa incidenza di infarto miocardico**

# Anemia (f. <12 g/dl m.<13 g/dl)

Anamnesi, es. obiettivo,  
perdite ematiche gastroenteriche o genitourinarie



trattare le cause

Emocromo,  
Indice Produzione Reticolocitaria

Indice Produzione Reticolocitaria

IPR < 2,5

IPR > 2,5

Morfologia eritrociti

**Emolisi / Emorragia**

Normocitici (80 < MCV < 100)  
Normocromici (MCH > 100)

Microcitici (MCV < 80)  
Macrocitici (MCV > 100)

Perdita ematica

Emolisi intravascolare

Difetto metabolico

Anomalie di membrana

Emoglobinopatie

Difetto autoimmunitario

## A. Ipoproliferativa

- **Danno midollare**  
(infiltrazione/fibrosi)
- **Deficit di ferro lieve entità**
- **Bassa stimolazione EPO:**  
infiammazione,  
deficit metabolico,  
malattia renale

## Alterazioni della maturazione

- **Difetti citoplasmatici**  
Deficit Ferro  
Anemia sideroblastica  
Talassemia
- **Difetti nucleari**  
Deficit di folati  
Deficit vitamina B12  
Farmaci

**Tp Marziale, EPO**

**Folati, vitamina B12**

**Emotrasfusione**

---

## **Anemie da deficit acido Folico**

- **The daily requirement for folate is 100-200  $\mu\text{g}$ , and a normal mixed diet contains about 200-300  $\mu\text{g}$ .**
- **Natural folates are largely in the polyglutamate form, and these are absorbed through the upper small intestine after deconjugation and conversion to the monoglutamate 5-methyl tetrahydrofolate**

---

## **Anemie da deficit acido Folico**

- **Body stores are sufficient for only about four months.**
- **Folate deficiency may arise because of:**
  - **inadequate dietary intake,**
  - **malabsorption (especially gluten induced enteropathy),**
  - **excessive use as proliferating cells degrade folate.**

---

## **Anemie da deficit acido Folico**

- **Folate deficiency is treated with folic acid, usually 5 mg daily orally for four months, which is continued only if the underlying cause cannot be corrected.**
- **As prophylaxis against folate deficiency in patients with a severe haemolytic anaemia—such as sickle cell anaemia— 5 mg folic acid once weekly is probably sufficient.**
- **Vitamin B12 deficiency must be excluded in all patients starting folic acid treatment at these doses as such treatment may correct the anaemia in vitamin B12 deficiency but allow neurological disease to develop.**

---

## **Anemie da deficit Vitamina B12**

- **The body's requirement for vitamin B12 is about 1  $\mu\text{g}$  daily.**
- **This is amply supplied by a normal Western diet (vitamin B12 content 10-30  $\mu\text{g}$  daily) but not by a strict vegan diet, which excludes all animal produce (including milk, eggs, and cheese).**
- **Absorption of vitamin B12 is through the ileum, facilitated by intrinsic factor, which is secreted by the parietal cells of the stomach.**
- **Absorption is limited to 2-3  $\mu\text{g}$  daily.**

---

## Anemie da deficit Vitamina B12

- Vitamin B12 deficiency is treated initially by giving the patient six injections of hydroxocobalamin 1 mg at intervals of about three to four days, followed by four such injections a year for life.
- For patients undergoing total gastrectomy or ileal resection it is sensible to start the maintenance injections from the time of operation.
- For vegans, less frequent injections—for example, one or two a year—may be sufficient, and the patient should be advised to eat foods to which vitamin B12 has been added, such as bread.

# Emotrasfusioni

Blood transfusions are widely used as a rapid and effective therapeutic intervention. Transfusions are particularly helpful in the context of either:

severe anemia (Hb <8.0g/dl) or  
life-threatening anemia (Hb <6.5g/dl).

Blood transfusion therapy has been associated with increased survival rates in anemic patients with myocardial infarction, but transfusion itself has also been associated with multiorgan failure and increased mortality in patients who are in critical care.

Whether blood transfusions modulate the immune system, causing clinically relevant adverse effects, remains undetermined.

---

# Emotrasfusioni

Guidelines for blood transfusion have been issued by several organizations including a **National Institutes of Health consensus conference on perioperative transfusion** of red cells, the **American College of Physicians**, and the **Canadian Medical Association**.

These guidelines recommend that blood not be transfused prophylactically and suggest that in **patients who are not critically ill**, the threshold for transfusion should be a hemoglobin **level of 7.0 to 8.0 g per deciliter**.

---

# Emotrasfusioni

A multi-institutional Canadian study reported 418 critically ill patients with normovolemia were to receive red-cell transfusions when the hemoglobin level dropped below 7.0 g per deciliter, with hemoglobin levels maintained in the range of 7.0 to 9.0 g per deciliter, and 420 patients to receive transfusions when the hemoglobin level dropped below 10.0 g per deciliter, with hemoglobin levels maintained in the range of 10.0 to 12.0 g per deciliter.

The 30-day mortality rates were similar in the two groups (18.7 percent vs. 23.3 percent,  $P=0.11$ ), indicating that a **transfusion threshold as low as 7.0 g per deciliter** is as safe as and possibly superior to a higher transfusion threshold of 10.0 g per deciliter **in critically ill patients**

---

# Emotrasfusioni

A large, retrospective study of elderly patients who were undergoing hip repair found that the use of perioperative transfusion in patients with **hemoglobin levels as low as 8.0 g per deciliter** did not appear to influence 30-day or 90-day mortality, <sup>101</sup> suggesting that this level is safe in patients who **undergo orthopedic surgery**.

A hemoglobin **level of 8.0 g per deciliter** seems an appropriate threshold for transfusion in **surgical patients with no risk factors for ischemia**, whereas a **threshold of 10.0 g** of hemoglobin per deciliter can be justified for **patients who are considered at risk**.

---

# Emotrasfusioni

It is important to note that existing guidelines for the management of anemia of chronic disease in patients with cancer or chronic kidney disease **do not recommend long term blood transfusion therapy** in their management algorithms because of the risks associated with long-term transfusion, such as iron overload and sensitization to HLA antigens that may occur in patients before renal transplantation.