Geriatric Research Group

LE ANEMIE IN ETA' GERIATRICA

JOURNAL CLUB

ALESSANDRO OLIVETTI

9 DICEMBRE 2005

Definizione

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

- **Criteri WHO**

maschi	Hb <13 gr/dl
femmine	Hb <12 gr/dl

- **Grado di anemia**

Lieve	>10 gr/dl
Moderata	8-10 gr/dl
Severa	<8 gr/dl

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

Prevalence and etiology of anemia in an institutionalized geriatric population JAGS 2002

- 481 pazienti d'età media 81.4 anni
- Prevalenza anemia 31.4%
- Lieve in oltre la metà dei casi
- Disordine cronico 65.6%
- IRC 13.2%
- Deficit ferro B12 o folati 4%
- Da causa sconosciuta **15.9%**
- Lo stato funzionale era significativamente correlato allo stato anemico

Classificazione (1)

Indice Reticolocitario <2%

IR: %retxHct:45%x1/fc(fc 1.5 se Hct: 35%;fc è 2 se Hct: 25%)

Normocitica normocromica
(ipoproliferative)

Danno midollare
infiltrazione, fibrosi, aplasia

Ridotta stimolazione
infiammazione, insuff. Renale,
difetto metabolico

microcitica o macrocitica
(difetto maturativo)

Difetti citoplasmatici
deficit di ferro, talassemie
anemia sideroblastica

Difetti nucleari
deficit folati B12
tossicità da farmaci

Classificazione (2)

Indice reticolocitario >3%

↓

Emolisi o emorragia

↓

Perdita acuta di sangue
Emolisi intravascolare
Difetto autoimmunitario
Anomalia di membrana
Emoglobinopatia

Classificazione (3)

Anemie microcitiche (MCV<80 fl)

Anemia da carenza di ferro
Anemia delle malattie croniche
Sindromi talassemiche
Anemia saturnina
Anemia sideroblastica congenita
Emoglobina C
Emoglobina E

Anemie normocitiche (MCV:80-100 fl) e macrocitiche (MCV>100)

Anemie ipoproliferative
(reticolociti < 2%)

Anemia delle malattie croniche (incluse le neoplasie)
Anemia da insufficienza renale cronica
Anemia associata ad epatopatia
Anemia associata ad endocrinopatia
Anemia secondaria a malnutrizione
Anemie refrattarie (sindromi mielodisplastiche)
Anemia associata a malattie mieloproliferative
Anemia associata a malattie linfoproliferative
Anemia aplastica (compresa l'eritroblastopenia selettiva)

Classificazione (4)

[Anemie normocitiche (MCV:80-100 fl) e macrocitiche (MCV>100)]

Anemie da eritropoiesi inefficace (reticolociti < 3%, bilirubina indiretta e LDH aumentate)

- Anemie megaloblastiche (deficit vit B12 o folati)
- Anemie sideroblastiche acquisite
- Anemie diseritropoietiche congenite

Anemie emolitiche (reticolociti > 3%, bilirubina indiretta e LDH aumentate)

- Anemie immunoemolitiche
- Anemie emolitiche da disordini di membrana eritrocitaria
- Anemie emolitiche da emoglobinopatia
- Anemie emolitiche da difetti metabolici eritrocitari
- Emolisi intravascolare

Anemia emorragica (reticolociti variabilmente aumentati)

Sintomatologia anemia acuta

SINTOMATOLOGIA

- Intensa astenia
- Dispnea per sforzi minimi
- Cardiopalmo, angor
- Vertigini, presincopi
- Cefalea

OBIETTIVITA’

- Pallore cute e mucose
- Soffio sistolico
- Ittero/subittero

Sintomatologia anemia cronica

SINTOMATOLOGIA

- Astenia moderata
- Dispnea da sforzo
- Riduzione della capacità di concentrazione e memoria

OBIETTIVITÀ

- Pallore cute e mucose
- Soffio sistolico se anemia grave

Conseguenze cliniche e funzionali

- Anemia come fattore di rischio indipendente di mortalità
- Morbidità
  - deterioramento cognitivo, delirium, depressione
  - malattie cardiovascolari, renali
- Disabilità
- Peggioramento della qualità di vita

Anemia and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Study From the National Heart Care Project

Arch Int Med October 2005

Although anemia is an independent predictor of hospital readmission, its relationship with increased mortality in HF patients is largely explained by the severity of comorbid illness.

These findings suggest that anemia may be predominantly a marker rather than a mediator of increased mortality risk in older patients with HF.

Funzioni neurologiche

- L’anemia è un fattore predittivo di delirium nei reparti chirurgici Crit Care 2001
- L’anemia in pazienti sottoposti a dialisi contribuisce a una riduzione delle funzioni cognitive, confusione, difficoltà di concentrazione e disturbi di memoria Am J Kidney Dis 1992
- Gli esatti meccanismi degli effetti neurologici dell’anemia non sono ancora stati chiariti (aumento tossine uremiche, diminuzione O2)

Looking at the relationship between hemoglobin concentration and previous mobility difficulty in older women. Should the criteria used to define anemia in older people be changed? JAGS 2002

- Livelli di Hb tra 13-14 gr/dl consentivano di ottenere i migliori risultati nei test di performance fisica rispetto ai pazienti che avevano valori di 12 gr/dl

- Anche la mortalità era minore nelle pazienti con valori più alti di Hb

Anemia Is Associated with Disability and Decreased Phisical performance and Muscle strength in the Elderly JAGS 2004

- 1156 pazienti totali arruolati (11% anemici)
- Età>65 aa
- Concentrazione Hb (<12 nella donna e <13 uomo)
- Disabilità (IADL)
- Scale di valutazione della performance fisica e attività muscolare
- Conclusioni:l'anemia si associa a maggiore disabilità, ridotta performance fisica e ridotta prestazione muscolare

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

Fisiopatologia nell'anziano (2)

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

Fisiopatologia nell’anziano (3)

- Spesso iporigenerativa da una insufficiente capacità del sistema ematopoietico dell’anziano di compensare le perdite ematiche
- Nell’anziano spesso l’anemia è da cause sconosciute

Cause principali di anemia negli anziani ospedalizzati JAGS 2003

Malattie croniche	35%
Cause sconosciute	17%
Carenza di ferro	15%
Post emorragiche	7%
Insuff. Renale, epatica, endocr.	6.5%
Mielodisplasie, leucemia acuta	5.5%
Carenza B12 e folati	5.5%
Emolisi	5.5%

Valutazione anemia nell'anziano (1) JAGS 2003

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

Anamnesi es. obiettivo,VALUTARE perdite ematiche gastroenteriche o genitourinarie → trattare le cause

↓

Emocromo, ind. Reticolocitario, striscio periferico

↙ Indice reticolocitario (inadeguata risposta)

↓

MCV >100

↓

Alcolismo, ipotiroidismo Insuff. Epatica

↓

▷

↘ indice reticolocitario (risposta adeguata) sospettare perdite ematiche o emolisi

↘ MCV <100

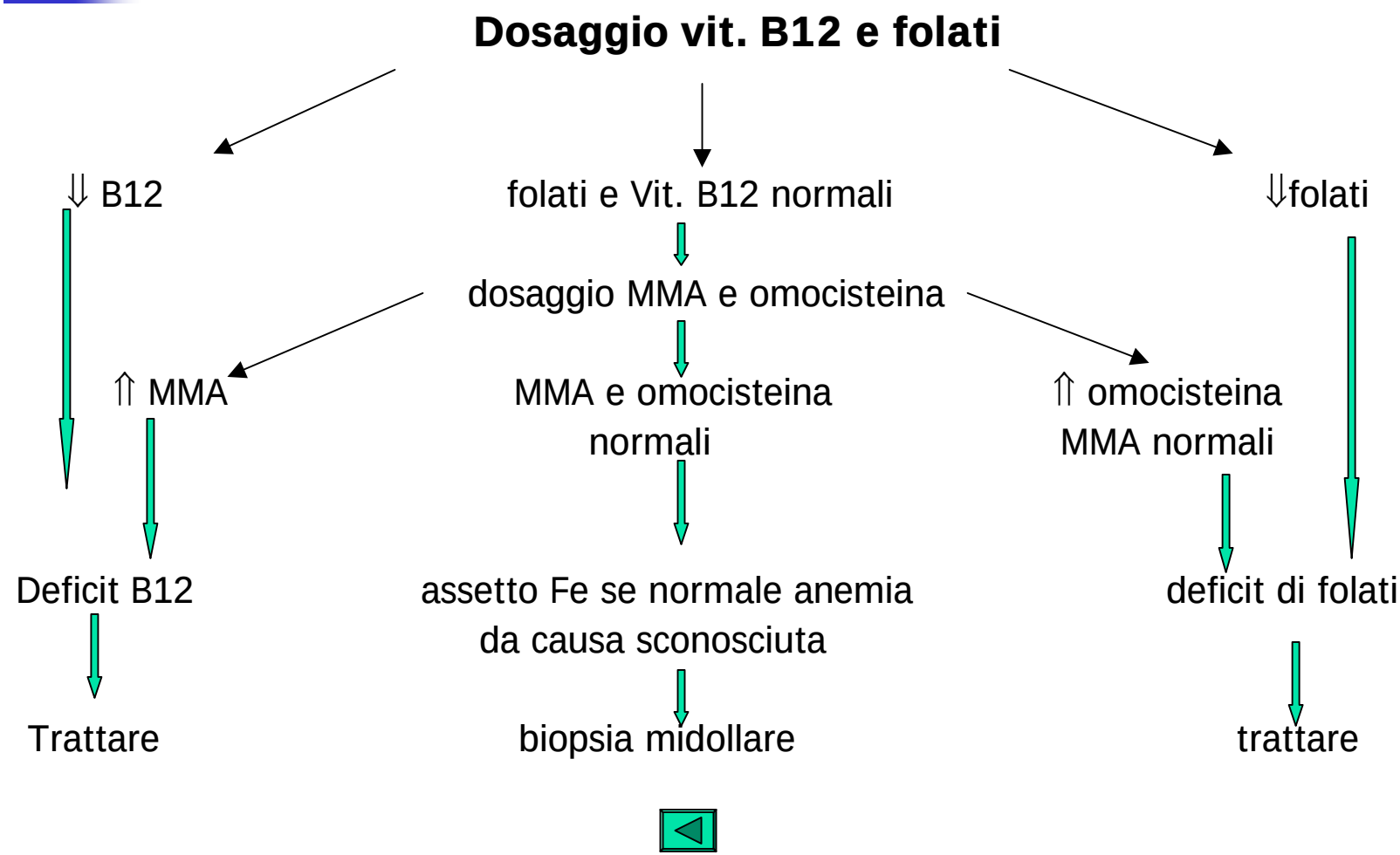
↓

considerare insufficienza renale

↓

▷|

Valutazione anemia nell'anziano (2) JAGS 2003



Valutazione anemia nell'anziano (3) JAGS 2003

Assetto del ferro: sideremia, saturazione, ferritina, TIBC

Ferro<60 mcg/dl TIBC <250 mcg/dl Sat. <20% Ferritina **>100** ng/ml	ferro >60 mcg/dl TIBC 250-400 mcg/dl Sat.>20% ferritina **15-100** ng/ml	ferro <60 TIBC >400 mcg/dl Sat. <16% ferritina **<15** ng/ml
↓	↓	↓
Malattia cronica	sospetta anemia da deficit di ferro dosaggio Vit. B12 e folati se normali trattare per carenza di ferro ↓ considerare biopsia midollare se non risposta alla terapia marziale	anemia sideropenica ↓ trattamento

Anemia sideropenica

- 15-30% delle Anemie dell'Anziano
- Carenza Marziale
- Ridotta Sintesi di Emoglobina
- Microcitica, Ipocromica, normocromica

Depositi di ferro

	Uomo	Donna
Emoglobina	2500	1700
Mioglobina/enzimi	500	300
Ferro legato transf.	3	3
Depositi di Fe	1000	300

1 g di Hb contiene 3.40 mg di Fe

Un paziente con patrimonio emoglobinico circolante ridotto (es Hb: 7,5 g/dl) avrà bisogno come minimo di 1,25 g di Fe (+ 1 g di Fe per i depositi)

Cause

- **Aumentata richiesta di ferro**
  terapia con eritropoietina
- **Aumentata perdita di ferro**
  sanguinamento cronico
  sanguinamento acuto
  salassoterapia
- **Riduzione dell'assunzione, assorbimento o utilizzo del ferro**
  dieta inadeguata
  malassorbimento (m. celiaca, IBD)
  infiammazione acuta e cronica
  gastrectomia

Sintomatologia

Oltre ai comuni sintomi dell'anemia sono presenti:

- Perdita e fragilità dei capelli
- Fragilità, assotigliamento e desquamazione delle unghie (coilonichia)
- Atrofia delle papille, lingua liscia e arrossata
- Stomatite angolare, disfagia
- Sindrome di Plummer Winson

Laboratorio

- **Bassi livelli di ferritina**
- Bassi valori di sideremia
- Alta TIBC
- Alti livelli di transferrina
- Bassi valori di saturazione della transferrina
- Assenti depositi di ferro a livello midollare

Esami ematochimici

	NORMALE	CARENZA MARZIALE	ANEMIA SIDEROPENICA
Hb	15	NORMALE	10
Hct	40	NORMALE	30
ERITROCITI	4.500.000	NORMALE	4.200.000
MCV	90	80-90	70
SIDEREMIA	80-150	RIDOTTA	<40
TRANSF. TOTALE	250-350	AUMENTATA	≥400
SAT. TRANSF.	20-50%	RIDOTTA	<10%
FERRITINEMIA	30-200	15-30	<10
Fe DEPOSITI	+	-	-

Trattamento

TERAPIA PER OS

- **200 MG/DIE, ASSORBIMENTO: 10%**
  DURATA TERAPIA: 6 MESI
- **SE SCARSAMENTE TOLLERATA:100 MG/DIE, ASSORBIMENTO:10%**
  DURATA TERAPIA: 10-12 MESI

TERAPIA E.V.

- **PER INTOLLERANZA ALLA TERAPIA MARZIALE ORALE**
- **NECESSITA' DI RIPRISTINARE LE RISERVE IN BREVE TEMPO**
- **NEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ERITROPOIETINA**

Quantità di Fe= peso corporeo (Kg) X 2.3 X (15-Hb) + 500 o 1000 mg

Cause di inefficacia della terapia marziale

- Errore nel calcolo della dose e dei tempi
- Assorbimento inferiore rispetto a quello previsto
- Sottovalutazione delle perdite di sangue
- Errore nella diagnosi
- Coesistenza di un processo flogistico cronico misconosciuto
- Scarsa compliance del paziente

Diagnosi differenziale anemie ipoproliferative

Test	Deficit di Fe	Flogosi	Nefropatia
Anemia	Lieve/grave	lieve	Lieve/grave
MCV	**70-90**	80-90	90
Morfologia	**Microcitica**	Normocitica	Normocitica
Sideremia	<30	<50	Normale
TIBC	**>360**	**<300**	Normale
% Sat.	<10	10-20	Normale
Ferritina	**<15**	**30-600**	115-150
Depositi Fe	0	2-4+	1-4+

Anemia da disordine cronico

- 35% delle cause di anemia nell'anziano
- Associata ad infezioni croniche, infiammazioni croniche, neoplasie
- La severità dell'anemia dipende dalla causa sottostante
- Incapacità di mobilizzare e usare il ferro dai depositi per incremento delle citochine infiammatorie (TNF, IL6, IL10)

Fisiopatologia

- Sono stati individuati due gruppi

  I “Rheumatoid arthritis type ”

  inibizione della maturazione nelle fasi avanzate dell’eritropoiesi. Sensibile all’eritropoietina

  II “Cancer type”

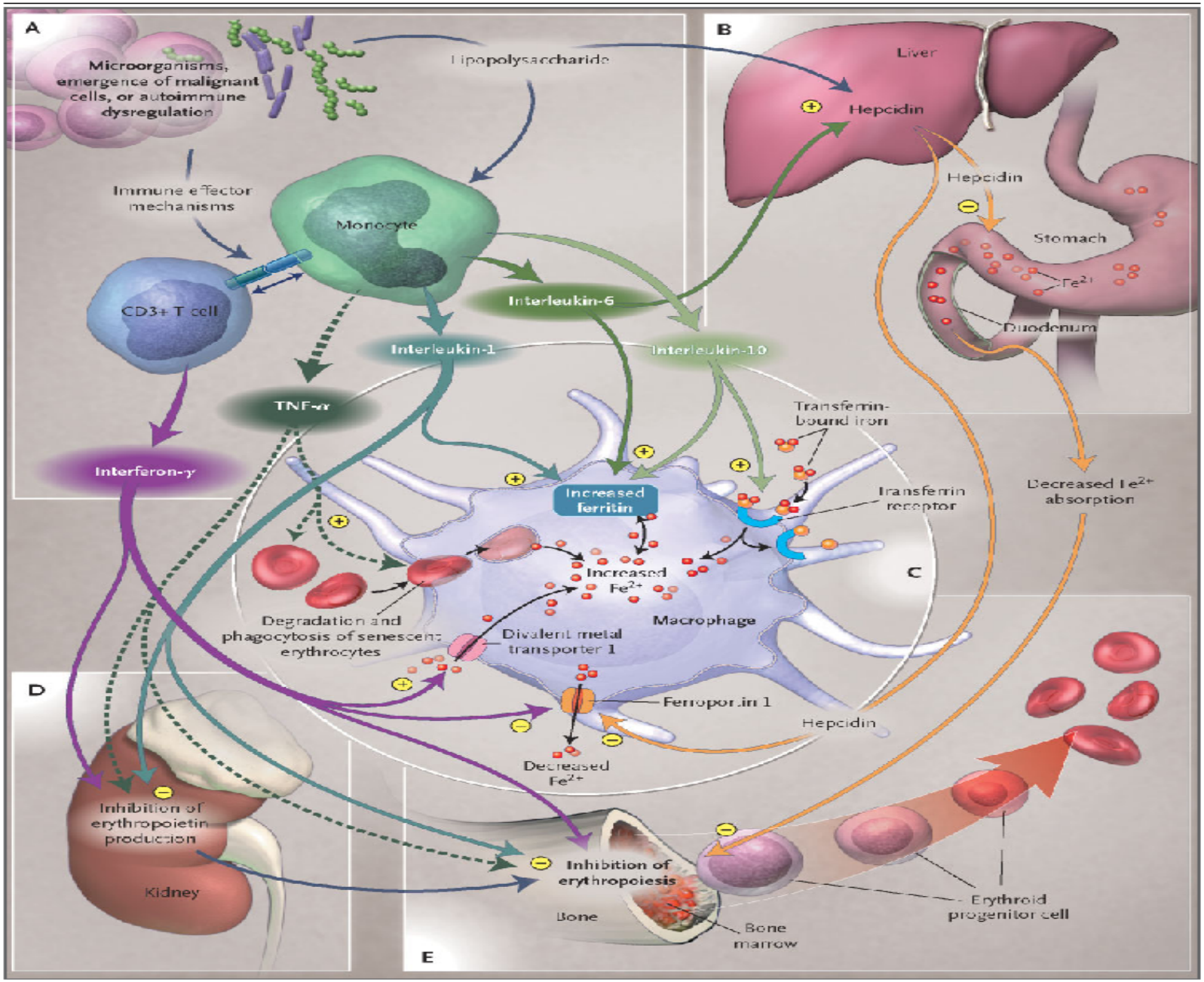
  coinvolge i precursori eritroidi nelle fasi più precoci. E’ sensibile all’eritropoietina a dosi più elevate

Anemia da disordine cronico

N Eng J Med 2005

Table 1. Underlying Causes of Anemia of Chronic Disease.

Associated Diseases	Estimated Prevalence*
	percent
Infections (acute and chronic)	18–95[8-10]
Viral infections, including human immunodeficiency virus infection	
Bacterial	
Parasitic	
Fungal	
Cancer†	30–77[9,12-14]
Hematologic	
Solid tumor	
Autoimmune	8–71[5,9,15,16]
Rheumatoid arthritis	
Systemic lupus erythematosus and connective-tissue diseases	
Vasculitis	
Sarcoidosis	
Inflammatory bowel disease	
Chronic rejection after solid-organ transplantation	8–70[17-19]
Chronic kidney disease and inflammation	23–50[20-22]



N Eng J Med 2005

Anemia da disordine cronico e da carenza marziale N Eng J Med 2005

Table 3. Serum Levels That Differentiate Anemia of Chronic Disease from Iron-Deficiency Anemia.*

Variable	Anemia of Chronic Disease	Iron-Deficiency Anemia	Both Conditions†
Iron	Reduced	Reduced	Reduced
Transferrin	Reduced to normal	Increased	Reduced
Transferrin saturation	Reduced	Reduced	Reduced
Ferritin	Normal to increased	Reduced	Reduced to normal
Soluble transferrin receptor	Normal	Increased	Normal to increased
Ratio of soluble transferrin receptor to log ferritin	Low (<1)	High (>2)	High (>2)
Cytokine levels	Increased	Normal	Increased

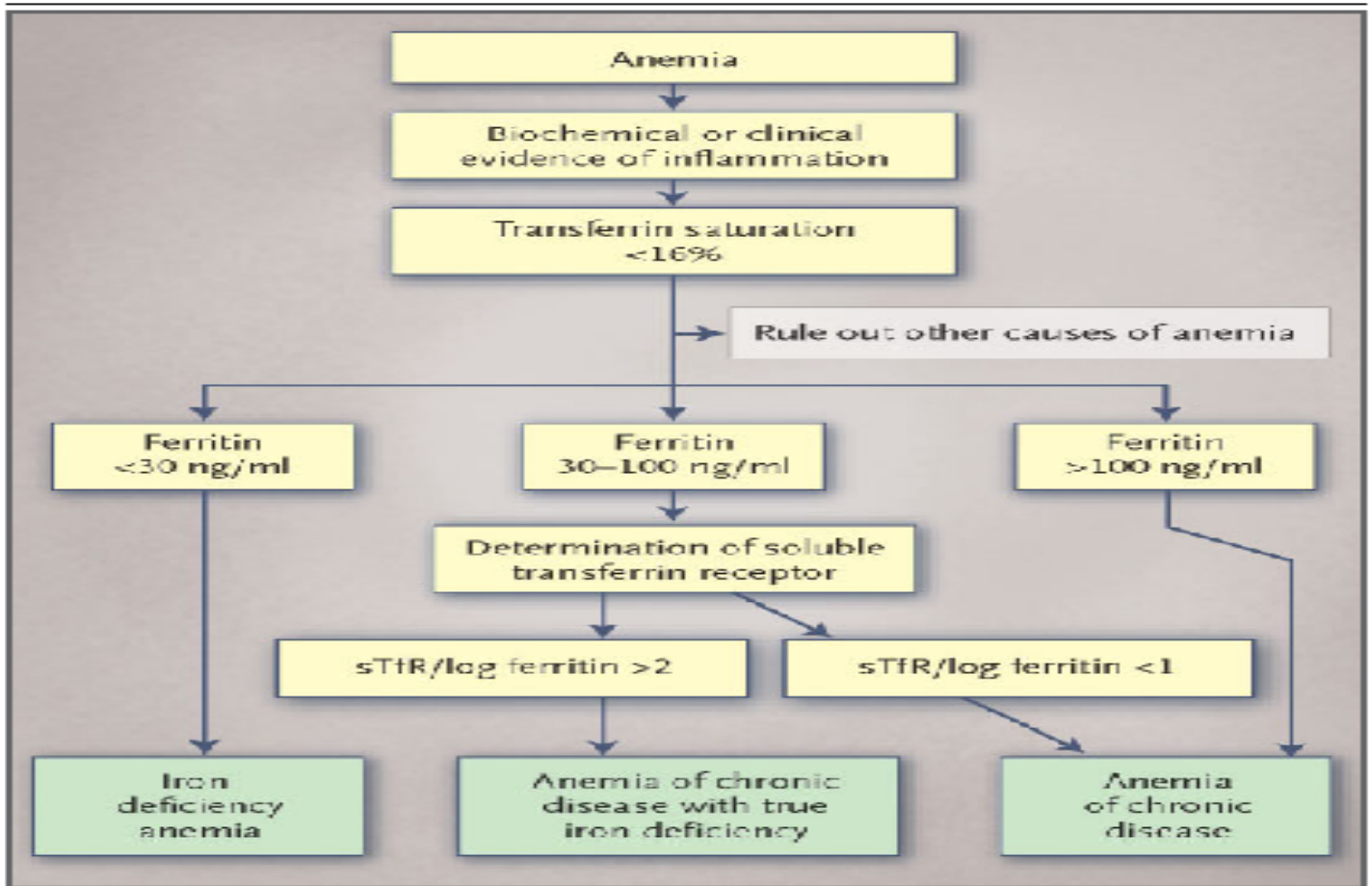


Figure 2. Algorithm for the Differential Diagnosis among Iron-Deficiency Anemia, Anemia of Chronic Disease, and Anemia of Chronic Disease with Iron Deficiency.

The abbreviation sTfR/log ferritin denotes the ratio of the concentration of soluble transferrin receptor to the log of the serum ferritin level in conventional units.

N Eng J Med 2005

Diagnosi

- Normocromica-normocitica (II gruppo)
  microcitica (I gruppo)
- Ridotta sideremia
- Sat. Trasferrina tra 15-20%
- **Ferritina sierica normale o alta**
- Midollo ipoproliferativo

  Alta suscettibilità del paziente anziano per la ridotta sintesi di EPO renale e restrizione eritropoietica

Terapia dell'anemia da disordine cronico

N Eng J Med 2005

Table 4. Therapeutic Options for the Treatment of Patients with Anemia of Chronic Disease.

Treatment	Anemia of Chronic Disease	Anemia of Chronic Disease with True Iron Deficiency
Treatment of underlying disease	Yes	Yes
Transfusions*	Yes	Yes
Iron supplementation	No	Yes†
Erythropoietic agents	Yes‡	Yes, in patients who do not have a response to iron therapy

Anemie macrocitiche

- Rappresenta circa il 5.5% delle anemie dell'anziano
- Esaltata eritropoiesi inefficace con eritroblastolisi intramidollare
- Midollo ricchissimo di eritroblasti che non riescono a maturare con citolisi secondaria
- Ne consegue una anemia normocromica-macrocitica e pancitopenia

Cause di deficit di B12 e folati

- **Malassorbimento**
  acloridria gastrica
  gastrectomia parziale
  inibitori pompa protonica
- **Insufficiente produzione F.I.**
  Anemia perniciosa
  Gastrectomia totale
- **Malattie dell'ileo terminale**
  M. celiaca
  Enterite regionale
  Resezione intestinale
- **Competizione per la B12**
  Parassitosi
  S. dell'ansa cieca
- **Insufficiente apporto**
  etilisti
- **Aumentato fabbisogno**
  neoplasie maligne
  anemie emolitiche croniche
  malattie desquamanti della cute
  emodialisi
- **Farmaci**
  neomicina
  fenitoina
  fenobarbital

Condizioni particolari nell'anziano

- Deficit Vit. B12 in assenza di anemia (manifestazioni neurologiche)

- Vit. B12 con livelli sierici normali (dosaggio omocisteina e ac. Metilmalonico)

Sintomi e laboratorio

Sintomi

- Segni e sintomi dell'anemia
- Pallore, subittero
- Glossite: bruciori e parestesia per atrofia delle papille afte recidivanti
- Diarrea da malassorbimento

Laboratorio

- Anemia di grado variabile anche grave
- Spesso leuco-piastrinopenia
- Allo striscio periferico: globuli rossi di grandi dimensioni, ovalociti, basso numero di reticolociti
- Aumento omocisteina e ac.Metilmalonico

Sintomi neurologici deficit B12

- SINTOMI NEUROLOGICI: torpore e parestesie agli arti (manifestazione neurologica precoce) debolezza e atassia. Riduzione della sensibilità propriocettiva e vibratoria
- Se non trattati precocemente possono progredire fino all'atassia con demielinizzazione dei cordoni posteriori e laterali del midollo spinale
- I disturbi psichici possono variare da una lieve irritabilità e deficit della memoria fino ad una grave demenza o a una vera psicosi
- EEG: Presenza di onde lente

Trattamento

DEFICIT B12

Valori inferiori a 100 pg/ml

100μg/die x 7gg inizio terapia

1.000μg/sett x 4-6sett

1.000μg/ al mese

La crisi reticolocitaria inizia dopo cinque giorni con un picco alla settima giornata

DEFICIT FOLATI

Valori inferiori a 4 ng/ml

5 mg/die per os

In caso di malassorbimento la dose può essere incrementata anche fino a 10-15 mg/die

Anemia da IRC

- Circa il 6% delle anemie
- Normocromica normocitica, normali valori di sideremia ferritina e TIBC, reticolociti ridotti
- GFR è inferiore al 30-35%
- Ridotta produzione di eritropoietina
- Ridotta emivita dei G.R.

Possibili cause

Con l'avanzare dell'età si associa:

- Ridotta filtrazione glomerulare
- Una ridotta sintesi renale di EPO
- Alterata risposta eritropoietinica renale alla riduzione dei valori emoglobinici

Trattamento dell'IRC

- Target ematocrito/emoglobina 33%-36%,
  11-12 g/dl
- Nei pazienti adulti 80-120U/Kg/w di EPO s.c. in due tre dosi/w
- Assetto del ferro all'inizio della terapia con EPO e ogni mese
- Carenza di Fe quando ferritina <100ng/ml e sat. Transferrina <20%
- Terapia marziale per os nei pazienti non in dialisi 200 mg/die

Trattamento con EPO

- La terapia con EPO è inefficace in caso di carenza marziale
- Un deficit marziale si può sviluppare durante la terapia con EPO
- Controllo risposta alla IV settimana con Hb e reticolociti

Hb $\uparrow \geq 1$ g/dl

Reticolociti $\uparrow \geq 40 \times 10^9$/L $\Rightarrow$ RISPOSTA

Erythropoietin and cardiocirculatory condition in aged patients with chronic renal failure Nephron 2001

Il trattamento precoce dell'anemia da IRC permette un miglioramento della qualità di vita, della performance fisica, delle funzioni cognitive.

Ridotta necessità di emotrasfusioni, ridotta ospedalizzazione

Riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra con minore incidenza di morbidità cardiaca

Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation JAGS 2003

L’esperienza clinica dimostra come anche nel paziente anziano il trattamento con EPO, nell’anemia da IRC, sia efficace nel migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza.

Necessità di trials randomizzati specifici

Osservazioni

- La scarsa produzione di EPO, in risposta all'anemia, non è compromessa in tutti i pazienti con età superiore ai 65 anni
- Solo pochi pazienti in questi studi avevano un'età superiore a 80 anni
- E' ragionevole pensare ad una forma di anemia distinta, in modo particolare, da quelle da disordine cronico?
- I dati a disposizione non confermano questa ipotesi ma è chiaro che una inadeguata produzione di EPO può accelerare e aggravare altre forme di anemie

Anemia da cause sconosciute

- 17-36% dei casi di anemia nell'anziano
- Valutazione inadeguata (mielodisplasie, disordine cronico)
- Non ci sono studi sulle possibili cause
- Possibili fattori legati all'invecchiamento

  (riduzione riserva progenitori eritropoietici, diminuita risposta ai GSF, ridotta produzione di EPO)

Levels of Hematopoiesis Inhibitor N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Proline Partially Explain the Occurrence of Anemia in Heart Failure Circulation, September 2005

Serum ACE activity is markedly lower in anemic CHF patients, and serum of these patients inhibits hematopoiesis. The clear correlation between Ac-SDKP and proliferation of erythroid progenitor cells suggests an inhibitory role of Ac-SDKP on hematopoiesis in CHF patients, which may explain the observed anemia in patients treated with ACE inhibitors.

Conclusioni

- Rivedere i parametri di normalità WHO in funzione del paziente anziano
- Precoce diagnosi e trattamento dell'anemia
- Necessità di nuovi trials clinici per il trattamento dell'anemia nell'anziano con eritropoietina (chi, quando e come trattare?)
- L'anemia da cause sconosciute è una diagnosi errata? una sovrapposizione di più fattori scatenanti? o una entità nosologica a sé stante?