

Geriatric Research Group

**LE ANEMIE IN ETA' GERIATRICA
JOURNAL CLUB**

ALESSANDRO OLIVETTI

9 DICEMBRE 2005



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: $\%ret \times Hct : 45\% \times 1 / fc$ (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

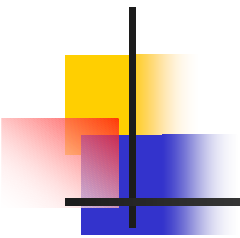
Although anemia is an independent predictor of hospital readmission, its relationship with increased mortality in HF patients is largely explained by the severity of comorbid illness.

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 Physical 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)

indice reticolocitario
(risposta adeguata)
sospettare perdite
ematiche o emolisi

MCV >100

MCV <100

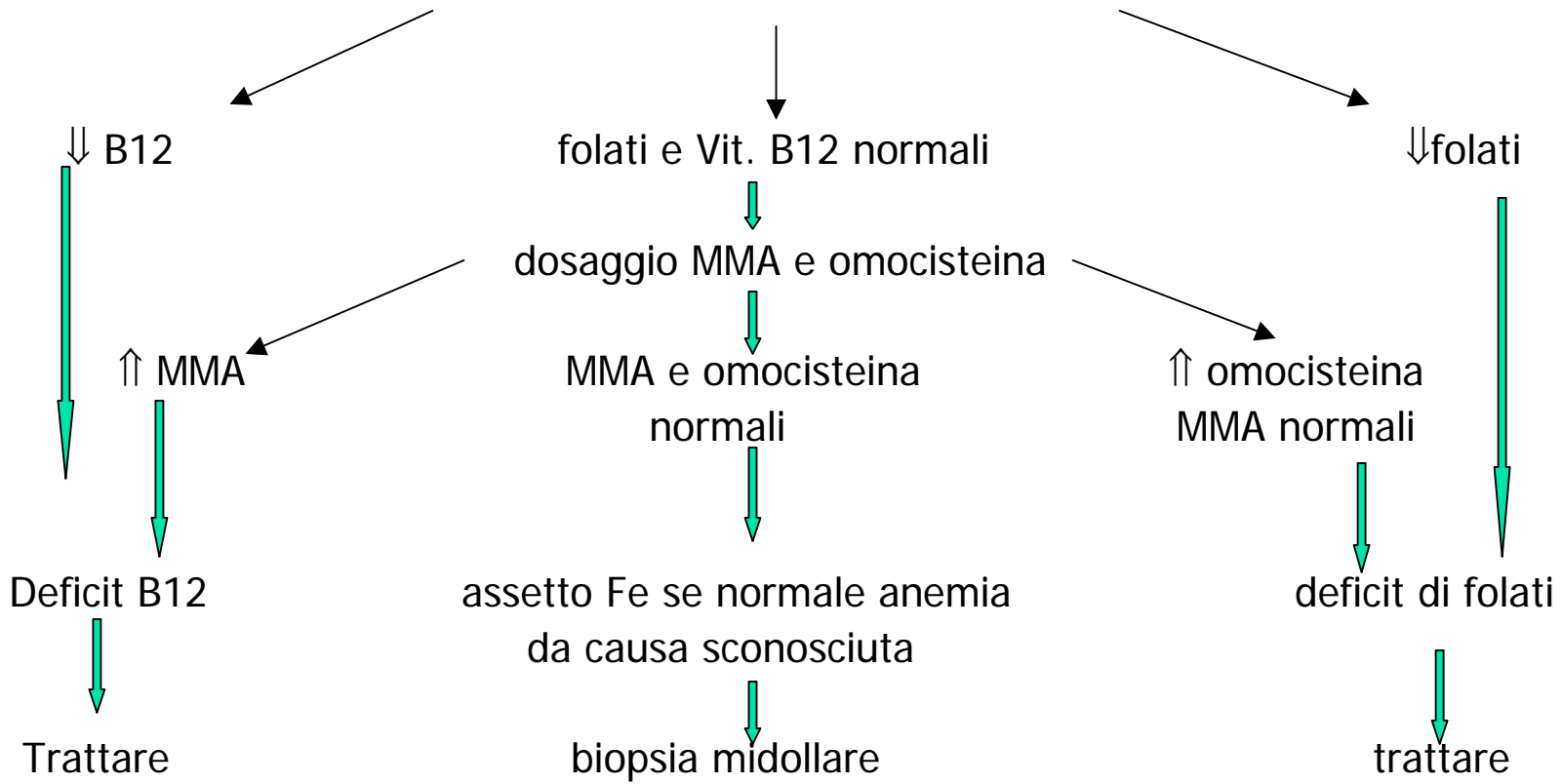
Alcolismo, ipotiroidismo Insuff. Epatica

considerare insufficienza renale



Valutazione anemia nell'anziano (2) JAGS 2003

Dosaggio vit. B12 e folati



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

Malattia cronica

ferro > 60 mcg/dl
TIBC 250-400 mcg/dl
Sat. > 20%
ferritina **15-100** ng/ml

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

ferro < 60
TIBC > 400 mcg/dl
Sat. < 16%
ferritina < **15** ng/ml

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)



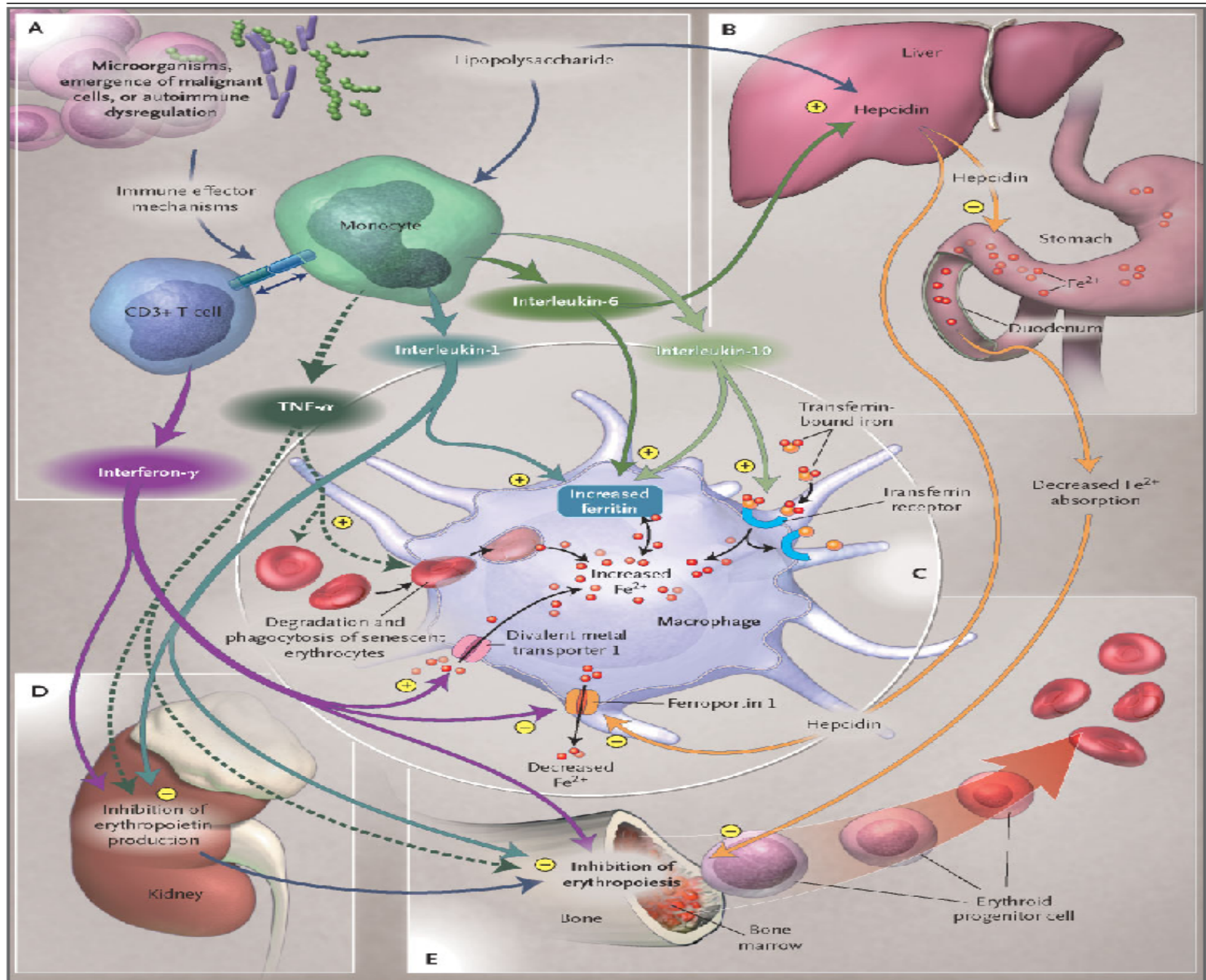
Fisiopatologia

- 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}



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

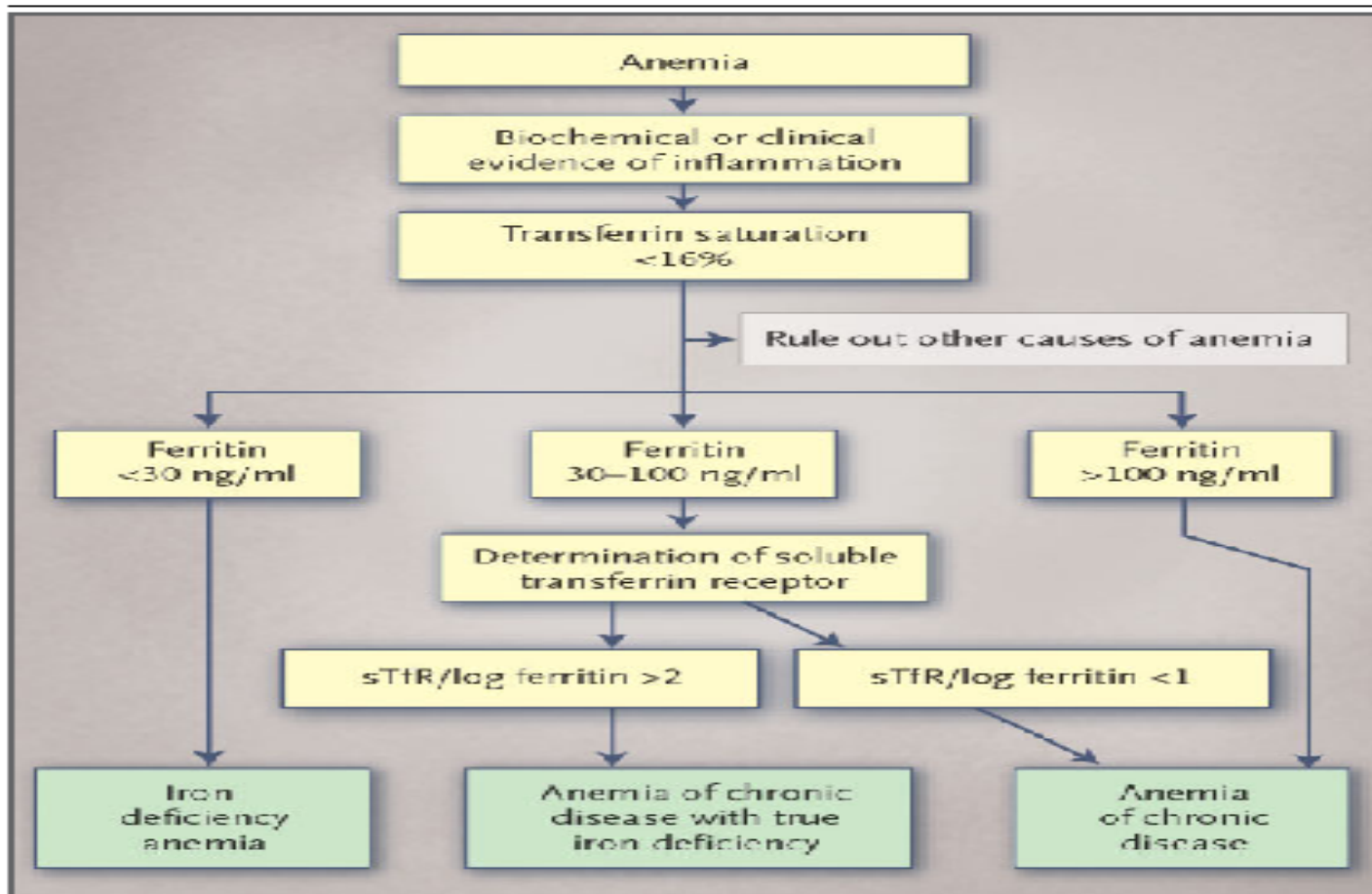


Figure 2. Algorithm for the Differential Diagnosis among Iron-Deficiency Anemia, Anemia of Chronic Disease, and Anemia of Chronic Disease with Iron Deficiency.

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.



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

100 μ g/die x 7gg inizio terapia

1.000 μ g/sett x 4-6sett

1.000 μ g/ 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

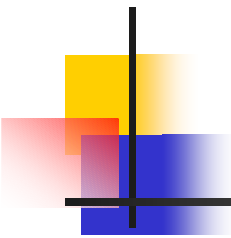


Erythropoietin and cardiocirculatory condition in aged patients with chronic renal failure Nephron 2001

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



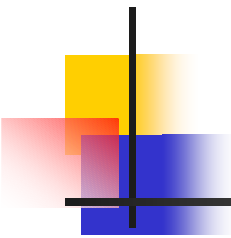
Osservazioni

- 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?