

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

*Dipartimento di Scienze della Senescenza Urologiche e
Neurourologiche*

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia della Senescenza
XXIV ciclo

Coordinatore: Chiar.mo Prof. MARIANO MALAGUARNERA

—————
Dott. Corrado Risino

L'ANEMIA NEL PAZIENTE
ANZIANO ONCOLOGICO

—————
TESI DI DOTTORATO
—————

Tutor:
Chiar.mo Prof. Mariano Malaguarnera

A.A. 2010/2011

INDICE

- INTRODUZIONE
- DEFINIZIONE DI ANEMIA
- ALTERAZIONI NELLE CELLULE EMPOIETICHE STAMINALI -
EPROGENITRICI
- CAUSE DI ANEMIA NELL'ANZIANO
- ALTERAZIONI NUTRIZIONALI E GASTROINTESTINALI NEL
PAZIENTE ANZIANO
- DIAGNOSI DI ANEMIA NELL'ANZIANO
- ANEMIA E TRASFUSIONI NEI SOGGETTI ANZIANI CON IMA
- CONSEGUENZE DELL'ANEMIA NELL'ANZIANO
- ANEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO ONCOLOGICO
- ORGANIZZAZIONE CELLULARE E FUNZIONALE DELL'ERITRONE
- FISIOPATOLOGIA DELL'ERITROPOIETINA
- IMPIEGO CLINICO DELL'ERITROPOIETINA
- COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON ERITROPOIETINA
- NAVEL ERITHROPOIESIS STIMULATING PROTEIN (NESP)
- SCOPO DELLA RICERCA
- PAZIENTI E METODI
- RISULTATI
- DISCUSSIONE
- CONCLUSIONE

INTRODUZIONE

L'anemia è una sindrome ad alta prevalenza nei soggetti anziani.

Si calcola sia presente nel 30 % circa di tutti i soggetti ultrasessantacinquenni e raggiunge il 45 % nella popolazione ultraottantacinquenne (Gianni W 2000)

Tale condizione riduce la capacità di adempiere alle normali attività quotidiane ed altera la qualità della vita.

Tipici sintomi di anemia , quali stanchezza, debolezza, dispnea , non sono specifici e vengono frequentemente attribuiti all'età .

Comunque anche se asintomatica ed apparentemente ben tollerata può comportare il rapido peggioramento di

molteplici patologie , oltre che compromettere in maniera significativa l'autosufficienza dell'anziano.

L'eziologia dell'anemia nei soggetti anziani è multifattoriale : si tratta di un anemia da malattia cronica, da perdita ematica, da deficit nutritivi, da ridotta produzione midollare e da emolisi (Silverberg DS 2001).

L'anemia da malattia cronica nei soggetti anziani è di tipo normocromico, normocitico, iposideremico con riduzione globale della capacità di legame del ferro, con iperplasia eritroide del midollo osseo e diversamente dall'anemia da carenza di ferro con bassi livelli sierici di eritropoietina ed una netta risposta all'eritropoietina stessa.

L'anemia da malattia cronica si può associare a varie condizioni quali infezioni croniche, malattie infiammatorie, malattie autoimmuni e tumori.

La carenza di ferro si può riscontrare frequentemente nell'anziano, spesso come risultato di perdite acute o croniche attraverso il canale gastro-enterico (Goldstein D. 1997).

I deficit nutritivi che possono determinare l'anemia nell'anziano possono essere dovute ad un carente introito di folati, di vitamine B12, oppure ad un ridotto assorbimento di tali sostanze (Georgieva Z. 1997).

La renosenescenza comune nell'anziano è spesso causa iniziale di insufficienza renale.

Uno studio retrospettivo del 1998 ha evidenziato che il 50-60% dei pazienti trattati per neoplasie maligne non

mieloidi ha richiesto trasfusione di globuli rossi.le percentuali più elevate di trasfusione sono state osservate nei pazienti con linfoma, tumore polmonare, tumori ginecologici, o tumori del tratto genito-urinarioC (Ludwig H. 1998).

Confusione nel porre diagnosi di anemia è dovuta alla peculiarità dell'anziano di essere affetto da diverse patologie coesistenti o comorbidità.

Comunque l'anemia è da considerarsi essa stessa comorbidità in quanto influisce sui diversi sistemi e apparati dell'organismo

L'anemia comporta un quadro sintomatologico complesso, di differente gravità in relazione alla sua entità, alla sua rapidità di insorgenza, all'età del paziente e alla presenza di comorbidità.

Qualunque sia la causa alla base dell'anemia cronica di grado lieve o moderato , questa condizione si manifesta nell'anziano con astenia , fatica , sonnolenza e depressione (Ludwig H. 1993)

Quindi i sintomi sono molteplici, sia generali: astenia, depressione, affaticamento; sia correlati a specifici sistemi e apparati quali dispnea da sforzo, cardiopalmo, vertigini, nausea, anoressia, riduzione della libido.

L'anemia è inoltre uno dei fattori causali del persistente senso di affaticamento presente negli anziani.

Inoltre i soggetti anziani con anemia sono soggetti ad una peggiore sopravvivenza dovuta in parte all'ipossia tissutale.

La correlazione tra anemia e ridotta sopravvivenza è stata valutata in studi retrospettivi (Knight K. 2004).

Studi effettuati in soggetti oncologici in cui è stata controllata la sopravvivenza tra soggetti trattati con agenti eritropoietici e placebo è stata evidenziata una maggiore sopravvivenza, associata ad una migliore qualità di vita.

DEFINIZIONE DI ANEMIA

L'anemia è definita dall'OMS una concentrazione di emoglobina $<12\text{g/dL}$ nelle donne e $<13\text{g/dL}$ negli uomini.

Per l'anziano il valore di 12 g/dl è ormai universalmente considerato di riferimento sia per i maschi che per le femmine in quanto corrisponde al valore minimo al di sopra del quale non si ha sintomatologia specifica né seria compromissione a livello di organi e apparati.

(Casale G. 2000 , Smith R.E. 2001 ; Turner R. 2001)

La prevalenza aumenta con l'età con un aumento marcato dopo i 60 aa e picco dopo gli 80 aa (Ania BJ et al. 1997; Inelmemen EM et al. 1994) interessando

complessivamente circa il 13% dei soggetti sopra i 70 aa
(Salive ME et al.1992)

Esistono diversi sistemi di classificazione delle anemie.

La World Health Organization (WHO) e il National Cancer Institute (NCI) degli Stati Uniti hanno sviluppato proprie classificazioni (Tab. 1).

In generale l'anemia è considerata lieve quando i valori di emoglobina sono compresi tra 12 e 10 g/dl, moderata quando i livelli di emoglobina sono compresi tra 8 e 10 g/dl e grave quando tale concentrazione scende al di sotto di 8 g/dl.

Il volume corpuscolare medio viene inoltre utilizzato per classificare il tipo di anemia:

macrocitica ($>100\text{fL}$), normocitica ($80\text{-}100\text{ fL}$), e microcitica ($<80\text{fL}$).

ALTERAZIONI NELLE CELLULE

EMOPOIETICHE STAMINALI - PROGENITRICI

Se è ormai chiaro che le capacità proliferative e di automantenimento delle cellule staminali emopoietiche eccedono di gran lunga quelle richieste per assicurare una adeguata funzione emopoietica attraverso tutto l'arco della vita, è invece argomento di controversia se le cellule staminali vadano incontro a progressivo invecchiamento.

Il modello della “senescenza replicativa” suggerisce che le cellule emopoietiche siano capaci di un numero finito di divisioni cellulari e, alla fine, vadano incontro ad un

esaurimento replicativo che potrebbero dare luogo ad insufficienza midollare.

Un indicatore di questo fenomeno è rappresentato dalla progressiva perdita di lunghezza dei telomeri nel corso delle divisioni cellulari.

A tale proposito è stato dimostrato che l'invecchiamento è associato a perdita di DNA-telomerico nelle cellule staminali emopoietiche umane.

Queste evidenze suggeriscono che il potenziale proliferativo delle cellule staminali emopoietiche è in realtà limitato e diminuisce con l'età (Vaziri H. et al 1994, Van Zant G. 2000).

L'entità dell'accorciamento telomerico è molto elevata nel primo anno di vita.

Questo fenomeno potrebbe rappresentare una conseguenza della proliferazione massiva del tessuto emopoietico nei primi mesi di vita postnatale.

Negli anni successivi, l'accorciamento telomerico si verifica in modo più graduale e continuo, riflettendo in tal modo lo stadio di emopoiesi steady state, che è caratterizzata da una più bassa attività proliferativa (Robertson JD et al 2000; Manteiro J et al 1996; Zeichner SL et al 1999).

Inoltre un fenomeno aggiuntivo che caratterizza l'emopoiesi nei soggetti anziani è l'eccessivo sbilanciamento del cromosoma X nei soggetti di sesso femminile.

Dal momento che l'inattivazione del cromosoma X si verifica a caso, circa il 50% delle cellule ematiche dei

neonati e delle donne di età inferiore a 40aa esprime i geni del cromosoma X materno e circa il 50% quelli del cromosoma paterno.

Un eccessivo sbilanciamento, si verifica nel 38-56% delle femmine normali sopra i 60 aa di età (Busque L et al 1996; Champion KM et al 1997), è stato dimostrato che questo fenomeno si realizza attraverso un meccanismo di selezione emizigote (Abkowitz JL 1998).

Questo fenomeno è stato confermato nella specie umana mediante studi su coppie di gemelli monozigoti.

In particolare è stata dimostrata una forte tendenza da parte di una stessa subpopolazione cellulare emopoietica ad essere predominante in gemelli di sesso femminile, confermando in tal modo che fattori genetici legati al cromosoma X influenzano nell'uomo la cinetica delle

cellule staminali emopoietiche (Christensen K et al 2000).

Questi dati suggeriscono che un gene (o più geni) sul cromosoma X possono essere implicati nella regolazione della replicazione, differenziazione e/o sopravvivenza delle cellule staminali.

CAUSE DI ANEMIE NELL'ANZIANO

Nella maggior parte dei casi l'anemia è attribuibile ad una patologia sottostante: cancro, processi infettivi, malnutrizione, deficit marziale (Ania BJ et al., 1997; Joosten E. et al. 1992), tuttavia in circa il 20% dei casi non è passibile attribuire la riduzione della concentrazione di emoglobina ad alcune di queste cause (Ania BJ et al.1997; Izaks GJ et al. 1999).

L'origine dell'anemia nell'anziano è spesso multifattoriale, associata anche a caratteristiche biologiche connesse all'età: riduzione della massa magra, ridotta richiesta di ossigeno, ridotta secrezione di eritropoietina (Forbers GB et al 1976; Kario K et al 1992).

Una insufficienza assoluta, in seguito ad una insufficienza renale , o relativa di eritropoietina è la causa principale di anemia nell'anziano

Il midollo emopoietico con l'avanzare dell'età mostra una progressiva riduzione della capacità maturativi dei precursori, una riduzione del numero dei precursori staminali, (che nel caso della serie rossa significa ridotta risposta reticolocitaria) una riduzione della produzione dei fattori di crescita ed una riduzione della risposta dei precursori ad essi, compresa l'eritropoietina (Izaks GJ et al. 1999).

L'anemia associata a patologia cronica è la forma più comune nell'anziano, associata a condizioni quali infezioni acute e croniche, malattie infiammatorie croniche, neoplasie, malnutrizione calorico- proteica:il

grado è di solito correlato alla severità della patologia sottostante (Harris TB et al. 1999; Joosten E. et al. 1992).

L'anemia da infiammazione rappresenta una forma di insufficienza eritropoietinica relativa , infatti è stato dimostrato che nei soggetti anziani la secrezione di eritropoietina variava con la concentrazione di citochine infiammatorie in circolo.

Nei soggetti con uno stato infiammatorio avanzato i livelli di eritropoietina risultano superiori alla norma in presenza di valori di emoglobina normali, ma la risposta eritropoietinica all'anemia è attenuata(Ferrucci L. 2005)

Ciò suggerisce che sarebbero necessari valori di eritropoietina superiori alla norma per mantenere valori

normali di emoglobina , poiché l'inflammation attenua la risposta eritropoietica all'eritropoietina

Peculiare è in tali casi l'incapacità di mobilizzare ed utilizzare adeguatamente le riserve marziali:

i pazienti possono presentare quindi una bassa sideremia, bassa o normale capacità totale legante il ferro (TIBC), normale o elevata ferritina sierica, bassa concentrazione del recettore solubile della transferrina (Smith DL 2000; Wians FH Jr et al. 2001).

L'incapacità di mobilizzare il ferro è dovuta ad aumentati livelli circolanti di epidina la cui produzione epatica è stimolata dalla IL-6 (Nemeth E. 2008)

L'epidina è un enzima che catabolizza la ferroportina , proteina deputata a trasportare il ferro dai depositi del tessuto eritropoietico e dall'intestino ai depositi .

L'anemia può in questo caso seguire l'andamento tipico delle malattie infiammatorie croniche, caratterizzato da una inibizione della maturazione dei precursori emopoietici delle tappe finali e buona risposta alla terapia con eritropoietina (Kranz SB 1994) o assumere invece le caratteristiche cancro correlate, con inibizione delle tappe iniziali dell'eritropoiesi, ridotta emivita eritrocitaria e relativa resistenza alla somministrazione di eritropoietina con risposta solo ad alti dosaggi (Glaspy J et al. 1997;Gabrilove JL et al. 1999).

Anche la renosenescenza, condizione frequente nell'anziano, può associarsi ad anemia in seguito alla ridotta capacità dei reni di secernere eritropoietina (Izaks GJ et al. 1999).

L'anemia associata a insufficienza renale è caratteristicamente una anemia normocitica-normocromica ed è un problema clinico rilevante nei pazienti anziani con insufficienza renale in quanto si associa ad astenia, riduzione della capacità di concentrazione e della memoria, letargia e ad una aumentata incidenza di morbidità e mortalità cardiovascolare (Goldstein D et al 1996; Alexander M et al. 1999).

Mentre nel giovane la carenza di ferro è la causa più frequente di anemia, nell'anziano anche se molto frequente la carenza marziale deve essere sempre oggetto di una accurata diagnosi differenziale per eventualmente evidenziare altre cause concomitanti (Herndon JG et al. 1997; Beard CM et al. 1997).

Negli anziani il deficit marziale è spesso legato ad uno stillicidio cronico da farmaci gastrolesivi , da ulcere gastro-intestinali, diverticoli, cancro del colon-retto,e in alcuni casi ad inadeguato introito o deficit dell'assorbimento.

Bassi livelli di ferritina sierica, alta capacità totale legante il ferro, alti livelli di transferrina sierica e bassa saturazione di questa, alti livelli di recettore solubile per la transferrina e assenza di depositi midollari di ferro sono segni caratteristici che accompagnano la carenza marziale (Smith DL 2000; Herndon JG et al.1997; Beard CM et al. 1997).

Anche il deficit di vitamina B12 e folati è associato ad una ridotta proliferazione dei precursori emopoietici con conseguente anemia e pancitopenia.

Molto spesso il deficit può essere legato ad un ridotto introito alimentare, aumentato pH gastrico, riduzione dei livelli di gastrina, meno frequente è di tipo pernicioso con assenza di fattore intrinseco da cause autoimmune.

La somministrazione di vitamina B12 e folati ex adjuvantibus è in grado di produrre in questi casi una risposta reticolocitaria del tutto caratteristica (Robinson B. 2003).

Infine bisogna sottolineare il fatto che in circa il 20-30% di casi l'anemia può restare di origine sconosciuta (Balducci L 2003).

In questi casi in cui la causa è sconosciuta ciò è dovuta per lo più ad indagini non accurate .

In qualche caso le condizioni estremamente compromesse del paziente possono aver controindicato ulteriori indagini cliniche .

Le cause più frequenti di tali anemie ad eziologia ignota sono da attribuire ad errori diagnostici, a forme iniziali di mielodisplasia non ancora identificate, ad una ridotta riserva funzionale del midollo emopoietico, ad un ridotto numero di precursori eritroidi, ad una ridotta risposta all'eritropoietina endogena o talvolta ad una riduzione dei livelli di eritropoietina endogena stessa (Izaks GJ et al. 1999; Chaves PH et al. 2002; Penninx BWJ et al. 2004).

ALTERAZIONI NUTRIZIONALI E G.I. CHE CAUSANO ANEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO

La valutazione dello stato nutrizionale del paziente anziano riveste un ruolo importante nella definizione della causa d'anemia dell'anziano .

La malnutrizione può riflettere una situazione di solitudine , depressione , inadeguata dentizione, perdita dell'appetito e può essere secondaria a malattie sistemiche o deficit cognitivi (Mitrache C 2001)

Tra questi deficit abbiamo deficit di Vitamina B12 , di Folati e di Ferro.

Il deficit di vitamina B12 o Cobalamina si verifica frequentemente nei soggetti anziani ma spesso non viene

riconosciuto o indagato per le manifestazioni cliniche piuttosto sfumate di presentazione.

Il metabolismo della cobalamina è complesso e richiede molti passaggi ognuno dei quali se alterato può condurre ad una situazione di carenza di tale vitamina.

L'organismo umano non è in grado di produrla .

Nella popolazione anziana il deficit di Vitamina B12 è principalmente causata dal malassorbimento della vitamina legata al cibo e all'anemia perniciosa , i deficit alimentari come nel caso della dieta vegetariana , il malassorbimento e le deficienze enzimatiche coinvolte nel metabolismo della vitamina sono sicuramente più rare (Andres E 2005)

La sindrome da malassorbimento è caratterizzata dalla incapacità di rilasciare la cobalamina legata alle proteine

animali del cibo (proteina P) o alle proteine di trasporto intestinali (proteina R) soprattutto in presenza di ipocloridria con assorbimento inalterato della cobalamina libera.

L'anemia perniciosa è una malattia autoimmune caratterizzata dalla distruzione della mucosa gastrica (soprattutto a livello del fondo) mediata da un processo citotossico cellulo mediato.

Le secrezioni gastriche sono meno acide, anche in presenza di valori di gastrina aumentati e contengono ridotti livelli di fattore intrinseco.

Nel plasma e nelle secrezioni gastriche è possibile identificare la presenza di due tipi di autoanticorpi : quelli antifattore intrinseco e quelli anticellule parietali della mucosa gastrica.

Il deficit alimentare può riscontrarsi in pazienti con una dieta rigidamente vegetariana o in pazienti malnutriti , ospedalizzati o ricoverati in istituti geriatrici (Herbert V 2004)

Cause di malassorbimento di Vitamina B12 includono patologie intestinali che comportano un danno a livello della mucosa della parte terminale del tenue , sede elettiva di assorbimento della Vitamina B12 come il morbo di Chron, la tubercolosi , alcuni linfomi , l'amiloidosi e la celiachia (Carmel R 2000)

Le manifestazioni cliniche principali correlate al deficit di Vitamina B12 possono variare da forma lievi e comuni come la neuropatia , a forme più severe che includono l'anemia emolitica e la degenerazione assonale .

La manifestazione clinica tipica è la sindrome neuroanemica caratterizzata per la presenza di anemia megaloblastica e progressiva sclerosi del midollo spinale che può causare deficit sensitivi e motori piramidali

Il deficit di folati è dovuto al fatto che l'uomo non è in grado di sintetizzare i folati e dipende quindi dall'apparato alimentare.

La forma metabolicamente attiva dell'acido folico è rappresentata dall'acido tetraidrofolico.

Cibi ricchi di folati sono tutti i vegetali , il fegato e la carne.

Il fabbisogno giornaliero si aggira intorno ai 100 mg mentre le riserve corporee normalmente ammontano a 5-10 g e vengono consumate in caso di mancato assorbimento in pochi mesi.

L'assorbimento avviene prevalentemente a livello del digiuno e dell'ileo prossimale dove i folati poliglutammati contenuti nei cibi vengono scissi nelle forme di monoglutamato.

Nella popolazione anziana il deficit di acido folico si realizza principalmente in seguito a carenze nutrizionali , malassorbimento e riduzione delle scorte epatiche.

Il quadro clinico ed ematologico è quello di un anemia megaloblastica in genere meno spiccata rispetto all'anemia perniciosa.

Alcuni studi hanno messo in correlazione i bassi livelli di acido folico con un declino progressivo delle funzioni cognitive nella persona anziana. (Ramos MI 2005).

Se l'invecchiamento costituisce di per se un fattore di rischio per lo sviluppo di una carenza di folati , la

malnutrizione e la demenza rappresentano due processi paralleli che si aggravano l'uno con l'altro : gli anziani dementi perdono progressivamente l'attenzione sui propri bisogni primari come l'alimentazione, e lo stato nutrizionale inadeguato contribuisce al peggioramento della demenza (Dunga J 2007)

L'anemia da carenza marziale rappresenta la seconda causa più comune di anemia nella popolazione anziana

In genere si verifica in seguito ad una perdita cronica di sangue dal tratto gastroenterico secondaria alla presenza di angiodisplasia , ulcera gastroduodenale, tumori del colon, diverticoli o assunzione prolungata di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)

In alcuni casi l'inadeguato apporto di ferro con la dieta specie in casi di malnutrizione , o il malassorbimento

contribuisce all'insorgenza della'anemia (Carmel R 2001)

Stati di ipocloridria possono ridurre la capacità di assorbimento del ferro presente nei cibi come altre condizioni quali ptosi ed ipotonia gastrica che alterano il chimismo gastrico.

La diagnosi di anemia sideropenica dell'anziano, oltre alle analisi ematochimiche , deve pertanto comportare una valutazione completa del tratto gastroenterico come possibile fonte di sanguinamento (Smith DL 2000)

Spesso ciò rende difficile la diagnosi della causa di anemia sideropenica nel paziente anziano per l'impossibilità ad eseguire manovre invasive.

DIAGNOSI DELLE ANEMIE NELL'ANZIANO

Qualunque sia la causa alla base dell'anemia cronica di grado lieve e moderato questa condizione si manifesta nell'anziano con astenia, fatica , sonnolenza e depressione

L'anemia presenta un quadro sintomatologico complesso, di differente gravità in relazione alla sua entità, alla sua rapidità d'insorgenza, all'età del paziente e alla presenza di patologie concomitanti.

I sintomi sono molteplici sia generali come astenia e depressione, che correlati a specifici sistemi e apparati tra cui dispnea da sforzo, cardiopalmo, vertigine, nausea, anoressia e riduzione della libido.

L'anemia può ridurre inoltre la funzionalità del miocardio e determinare una vasodilatazione periferica con conseguente attivazione del simpatico del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che col tempo possono portare verso l'insufficienza cardiaca e renale con conseguente aggravamento della malattia (Silverberg DS et al 2001; Anand IS et al 1993; Goldstein D et al 1996; Georgieva Z et al 1997).

L'impatto dell'anemia sulla qualità di vita può essere notevole a livello fisico, i sintomi possono essere invalidanti : la fatica nel compiere attività fisica riduce la capacità di autonomia del soggetto , l'abbandono delle attività sociali riduce a livello psicologico il senso di benessere , questo è causa a sua volta di depressione e

d'isolamento dal contesto sociale nonché causa di decadimento cognitivo dell'anziano (Ludwig H 1998)

A livello muscolare, l'anemia determina una riduzione dell'ossigenazione e conseguente astenia (Olivares M et al 2000).

L'anemia è inoltre , uno dei fattori causali della “Fatigue” cioè un inusuale e persistente senso di affaticamento non migliorabile col semplice riposo.

La fatigue ha una patogenesi multifattoriale, essendo in relazione con fattori genetici, problemi affettivi, effetti collaterali da farmaci, ma è senz'altro profondamente correlata con l'anemia la cui correzione può comportare un miglioramento della fatigue stessa (Vogelzang NJ et al 1997) (Fig.1).

È da ricordare però che nel soggetto anziano la presenza di una comorbidità, la ridotta percezione di alcuni sintomi, l'accettazione delle limitazioni funzionali, possono mascherare la presenza di anemia, che va pertanto indagata anche in apparente assenza di sintomi.

L'esame emocromocitometrico andrebbe sempre integrato dalla conta reticolocitaria e dallo striscio periferico: se l'indice reticolocitario risulta adeguato al grado di anemia andranno ricercate possibili sedi di sanguinamento occulto o possibili cause di emolisi; se l'indice reticolocitario risulta inadeguatamente basso rispetto al grado di anemia, andranno indagati i motivi dell'iporigenerazione, in questi casi il volume corpuscolare medio (MCV) può essere di aiuto anche se spesso il quadro risulta mascherato dalla contemporanea

presenza di multiple deficienze, ad esempio di ferro e vitamina B12 e folati insieme (Smith DL 2000; Izaks GJ et al. 1999).

Molti sono gli esami di laboratorio che consentono di diagnosticare un'anemia.

Questi includono la conta dei globuli rossi, il dosaggio dell'emoglobina, e l'ematocrito.

Di notevole importanza sono anche la conta dei reticulociti, la sideremia, i folati plasmatici, la vitamina B₁₂ e la ferritina.

Mentre per quest'ultima i valori possono essere normali o aumentati , tutti gli altri valori si presentano ridotti (Tab. 2) (Koeller JM 1998).

Dopo la valutazione iniziale andrà identificato il tipo di anemia così da indirizzare i provvedimenti terapeutici.

Nella carenza marziale, ad esempio, saranno assenti le riserve di ferro con un quadro di ridotta ferritinemia (in assenza di processi flogistici in atto), e con l'indicazione al trattamento con solfato ferroso.

Un'anemia associata a patologia cronica andrebbe sospettata in presenza di ridotta sideremia, bassa o normale TIBC, livelli di ferritinemia normali o elevati, ridotti livelli di recettore solubile per la transferrina, ed in questi casi andrebbe considerata la terapia con eritropoietina (Smith DL 2000).

Il dosaggio dell'eritropoietina sierica è indicato nei pazienti con frazione di filtrazione inferiore a 50ml/min; poiché la risposta eritropoietinica all'anemia negli anziani risulta spesso inadeguata (Cohen HJ et al. 1997),

non è infondato pensare al dosaggio di questa in tutte le forme iporigenerative (Izaks GJ et al. 1999).

Infine l'indagine del midollo osseo completata dalla indagine citogenetica e della valutazione dei depositi di ferro, andrebbe eseguita in tutti i casi di pancitopenia, sospetta mieloftisi (incluse le infezioni del midollo), neoplasie o fibrosi e ogni qualvolta la causa dell'anemia non sia stata identificata dalle indagini meno invasive (Smith DL 2000; Izaks GJ et al. 1999).

È evidente che non per tutti gli anziani deve essere intrapreso un iter diagnostico di questo tipo, ma solo in tutti coloro che, per aspettativa e qualità di vita potrebbero trarre un beneficio dalla reversibilità della condizione, indipendentemente dall'età (Izaks GJ et al. 1999).

ANEMIA E TRASFUSIONI NEI SOGGETTI ANZIANI CON IMA

L'anemia potrebbe avere diversi effetti negli anziani con malattie delle arterie coronarie e con infarto del miocardio.

Tuttavia il beneficio delle trasfusioni di sangue nei medesimi è ancora oggetto di studio.

Se gli effetti delle trasfusioni negli anziani affetti da emorragie gastro-intestinali (Blair SD et al 1986), patologie cardiache (Johnson RG 1992) e sugli ammalati terminali (Hebért PC et al 1999) sono ben conosciuti; il loro ruolo nei pazienti con sindrome acuta coronaria non è ancora ben definito (Ely EW 1999).

Importante è la correlazione tra rischio associato con anemia nei soggetti anziani con infarto acuto del miocardio ed il ruolo protettivo, migliorante il quadro sintomatologico, svolto dalle trasfusioni nei soggetti ospedalizzati con infarto acuto del miocardio, che si traduce in termini di tempo in un aumento della durata di vita.

Precedenti analisi hanno mostrato dei valori contraddittori riguardo l'ematocrito ideale per iniziare una terapia.

Studi clinici hanno evidenziato che la salute cardiaca ha una notevole tolleranza per bassi valori di ematocrito (inferiori al 15%) (Jan KM et al 1977; Brazier J et al 1974; Weiskopf RB et al 1998).

Nonostante il meccanismo compensatorio, i pazienti con bassi valori di ematocrito presentano una riduzione della riserva coronaria causata da un aumentato flusso sanguigno al di fuori dell'endocardio (Jan KM et al. 1977; Brazier J et al 1974; Wilkerson DK et al. 1988).

Tuttavia quando la riserva coronarica è limitata, come nella stenosi delle coronarie, le manifestazioni di ischemia del miocardio potrebbero aversi soltanto con anemia leggera (ematocrito 20-30%).

Si è pertanto ritenuto che il corretto utilizzo delle trasfusioni nei pazienti anziani con infarto cardiaco è associabile con un miglioramento netto per quei pazienti con valori di ematocrito del 30%.

CONSEGUENZE DELL'ANEMIA NELL'ANZIANO

Esistono in letteratura tre studi in cui vengono valutate le conseguenze dell'anemia nel paziente anziano.

Lo studio condotto da Beard et al. (Beard CM et al 1997) indaga sull'associazione tra anemia e malattia di Alzheimer dove pare che gli unici punti in comune sono la carenza di cobalamina ed elevati valori di omocisteinemia come fattori di rischio delle suddette patologie (Dharmarajan TS et al 2003, Johnson MA et al 2003). In particolare nel caso vi sia una carenza di cobalamina, i sintomi neurologici compaiono prima ancora dell'insorgenza dell'anemia (Stabler SP et al 1998, Nexø E et al 1994). Inoltre, flogosi croniche ed

elevati livelli di citochine infiammatorie, oltre ad essere già dei fattori di rischi per la comparsa della demenza nel soggetto anziano, possono causare una riduzione della risposta all'eritropoietina a livello midollare, dando il via così alla comparsa dell'anemia (Calducci L et al 2001, Cohen HJ et al 2003, Hamerman D et al 1999).

Lo studio condotto da Salive et al. (Salive ME et al 1992) prende in considerazione l'associazione tra anemia nell'anziano e la sua morbilità seguita o no dall'ospedalizzazione. In particolare si è osservato che pazienti anziani anemici che non venivano ricoverati avevano livelli di emoglobina più elevati rispetto a quei pazienti che invece venivano ospedalizzati e che a loro volta avevano già subito dei ricoveri un anno prima.

Lo studio di Kikuchi et al. (Kikuchi M et al 2001), indaga invece sulla correlazione tra anemia e mortalità nell'anziano. Questo studio consiste nel seguire i livelli di emoglobina per 5 anni consecutivi in pazienti anziani anemici di età compresa tra i 70 e i 100 anni divisi in 3 gruppi di età: 70-79, 80-89, 90-99. Lo scopo finale dello studio consiste nel calcolare la percentuale di mortalità finale nelle diverse fasce di età.

ANEMIA NEL PAZIENTE ANZIANO ONCOLOGICO

Il cancro nell'anziano rappresenta la seconda causa di morbidità e mortalità , secondo solo alle patologie cardiovascolari.

Infatti l'anemia nell'anziano oncologico può essere sia l'espressione stessa della patologia , oppure può essere causata dal trattamento ad essa associato come gli effetti mielosoppressivi della chemioterapia e della radioterapia .

Tuttavia spesso l'anemia è dovuta a patologie croniche preesistenti indipendenti dalla neoplasia (Pierce BL 2009)

È importante trattare l'anemia del paziente oncologico non solo per ottenere un miglioramento della qualità di vita , ma anche perché incrementare i livelli di emoglobina , essendo questa una proteina trasportatrice di chemioterapici , comporta una riduzione dei livelli di tossicità ed un aumento della responsività alla terapia citotossica (Walston J 2001)

Recentemente si è data importanza alla possibilità di biomodulare la risposta dell'organismo al tumore ovvero di incidere anche sulla sua storia naturale , intervenendo sull'anemizzazione del soggetto .

Il razionale di questo concetto emergente è che l'anemia determinerebbe ipossia tissutale che a sua volta determina la produzione di fattori proangiogenetici come VEGF ed FGF , che favoriscono l'evoluzione del tumore

sia apportando maggior nutrimento alla massa neoplastica sia promuovendo la metastatizzazione ematica.

La qualità di vita dei pazienti con cancro migliora dopo trattamento con eritropoietina per il ridursi dei sintomi dovuti all'anemia come la fatica, le vertigini, la perdita di appetito, la dispnea ed i problemi cardiovascolari (Gruenewald TL 2009 , Cohen HJ 2003).

Risolvere lo stato anemico dell'anziano comporta numerosi vantaggi su più livelli : riducendo l'influenza negativa che questa comorbidità reversibile può avere su altre condizioni croniche spesso irreversibili , riducendo i rischi delle complicanze da trattamenti specifici, riducendo alcuni sintomi soggettivi (Carey E 2008)

Il miglioramento del quadro anemico porta a riconquistare la propria autonomia con riduzione della dipendenza degli altri nel compiere le attività quotidiane (Lee S.J. 2006)

ORGANIZZAZIONE CELLULARE E FUNZIONALE DELL'ERITRONE

Si definisce eritrone l'insieme del midollo osseo eritropoietico e degli eritrociti circolanti da esso prodotti (Cazzola M 1997).

Il midollo eritropoietico comprende due categorie di elementi cellulari: i progenitori ed i precursori eritroidi.

I progenitori eritroidi sono elementi più precoci, identificabili come tali solo sulla base di saggi clonogenici che valutano la loro capacità di formare aggregati cellulari o colonie eritroidi in vitro.

I precursori eritroidi comprendono le varie categorie di eritroblasti ed di reticolociti midollari.

I progenitori e i precursori midollari sono raccolti in cluster cellulari, il cui prototipo è l'isolotto eritroblastico, costituito da 1-2 macrofagi centrali, circondati da eritroblasti nei vari studi maturativi:

il macrofago produce peptidi che regolano la crescita dei progenitori eritroidi e fagocita i residui nucleari e citoplasmatici della maturazione eritroblastica.

L'eritropoiesi è modulata da diversi peptidi regolatori o fattori di crescita, mentre l'eritropoietina viene prodotta a livello renale, i rimanenti (stem cellfactor, interleukina 3, granulocyte/macrophage-colony stimulating factor "GM-CSF") sono prodotti localmente da cellule accessorie quali macrofagi, linfociti T, cellule endoteliali e fibroblasti.

I progenitori eritroidi originano dalla differenziazione di cellule staminali pluripotenti di cui i più immaturi vengono definiti “Burst forming unit erithroid” (BFU-E) ovvero unità formatrici di aggregati di cellule eritroidi.

Le BFU-E sono così chiamate perché in coltura proliferano in maniera esplosiva, formando degli agglomerati che ricordano nella forma uno scoppio.

Per la differenziazione delle cellule staminali in BFU-E è necessaria l'azione dello stem cell factor, mentre la proliferazione delle BFU-E è modulata dall'attività definita “burst promoting activity” costituita da GM-CSF e interleuchina 3.

Le BFU-E più mature successivamente danno origine ad unità formanti colonie di eritrociti (CFU-E), ma

necessitano obbligatoriamente di eritropoietina per formare una progenie eritroide.

I progenitori eritroidi più maturi sono le colony forming unit erithroid (CFU-E), capaci di formare in vitro colonie di cellule eritroidi composte da 50-100 cellule.

Le CFU-E si dividono a loro volta formando i proeritroblasti che, esprimendo il gene dell'emoglobina sono in grado di sintetizzare questa molecola.

I proeritroblasti poi danno origine ai reticolociti, che contengono circa il 34% dell'emoglobina.

I reticolociti, passando attraverso le cellule endoteliali dei capillari, raggiungono la circolazione sanguigna e nell'arco di 1-2 gg, assumono le caratteristiche morfologiche dei globuli rossi maturi (Fig. 2).

Le CFU-E esprimono il recettore dell'eritropoietina e sono quindi sensibili all'azione di tale peptide regolatore, che fondamentale ne previene la morte programmata o apoptosi.

FISIOPATOLOGIA DELL'ERITROPOIETINA

L'eritropoietina, pur non essendo l'unico fattore di crescita dell'eritropoiesi, rappresenta il più importante regolatore della proliferazione dei progenitori eritroidi; interagendo con recettori specifici presenti sulle cellule BFU-E e sulle cellule CFU-E ne prolunga la sopravvivenza e ne promuove la maturazione terminale.

L'eritropoietina umana ricombinante si è quindi imposta come arma terapeutica di notevole efficacia per il trattamento dell'anemia associata ad insufficienza renale cronica, ad sindrome da immuno deficienza acquisita (i pazienti sono trattati con Zidovudina), a prematurità, a sindromi neoplastiche ed in particolare all'anemia associata a regimi chemioterapici.

L'eritropoietina è una citochina prodotta principalmente dalle cellule peritubulari della corticale del rene ed in piccola quantità viene sintetizzata anche dal fegato.

Il gene dell'eritropoietina è localizzato sul cromosoma 7q21-22.

La trascrizione del gene dell'eritropoietina (sintesi dell'RNA) dipende da almeno due fattori di trascrizione conosciuti, leganti il DNA: il fattore inducibile dall'ipossia 1(HIF-1), ed il fattore nucleare epatico 4 (HNF-4).

Questi fattori di trascrizione si legano ad un frammento del gene dell'eritropoietina.

L'HIF-1 è un regolatore dell'espressione genica in corso di ipossia ed è parte di un sistema sensore dell'ossigeno

e di regolazione genica che, si ritiene, sia comune a tutti i tessuti.

Quando i livelli di ossigeno sono normali, le subunità di HIF-1 sono velocemente degradate, mentre in condizione di ipossia l'HIF-1 si stabilizza e provoca l'up-regulation di un certo numero di geni.

L'HNF-4 è espresso sia nel fegato che nel rene e insieme all'HIF-1 assicura la massima induzione della trascrizione.

Il metabolismo dell'eritropoietina è prevalentemente epatico.

Ha un PM di 30.400 Daltons ed è abbondantemente glicosilata (la glicosilazione è importante al fine di prolungare la vita in circolo).

La sua produzione è “totale o nulla” e quantità misurabili di eritropoietina sono sempre individuabili nel plasma con valori di 4-26 mU/mL e riflettono il suo stato di produzione e la costanza della massa dei globuli rossi.

La produzione di eritropoietina non è influenzata ne dall'età, ne dal sesso, ne dal suo livello nel plasma.

Per agire come mitogeno, in situazioni critiche, e quindi per favorire l'entrata dei progenitori eritroidi nel ciclo cellulare, la produzione di eritropoietina deve essere indotta.

L'unico stimolo capace di aumentare la sintesi e la secrezione da parte del rene, è l'ipossia tissutale, o a una ridotta tensione di ossigeno nell'ambiente esterno o a ridotta capacità del sangue di trasportare l'ossigeno stesso.

All'aumento delle sintesi e secrezione di eritropoietina endogena farà seguito un aumento dei reticolociti e di conseguenza dei globuli rossi in circolo.

Ciò, per un miglioramento dell'ossigenazione tissutale, determinerà tramite meccanismo a feed back una riduzione della produzione di eritropoietina, comunque ad un livello sufficienti a mantenere elevata la massa dei globuli rossi.

Nel soggetto sano questo meccanismo di feed back è regolato con molta precisione (Fig. 2).

Esiste infatti una correlazione lineare inversa fra il livello di eritropoietina circolante ed il livello di emoglobina ed ematocrito, quest'ultimo in particolare può essere utilizzato per valutare se la produzione di

eritropoietina è appropriata o no ad uno stato anemico (Jerry L et al. 1998).

La produzione renale tuttavia non è il solo fattore che determina il livello di eritropoietina plasmatica o sierica; osservazioni recenti dimostrano infatti che tale livello è determinato anche dalla velocità di clearance eritroide dell'ormone (Cazzola M et al. 1998).

Bisogna anche dire che numerosi fattori possono ridurre la produzione renale di eritropoietina.

Tra questi fattori abbiamo le citochine infiammatorie quali interleuchina 1, fattore di necrosi tumorale α e transforming growth factor (Faquin WC et al. 1992; Jelkmann W et al. 1992).

Tali citochine inibiscono anche la proliferazione dei progenitori eritroidi, giocando quindi un ruolo cruciale

nella patogenesi dell'anemia da malattia cronica (Means RT et al. 1992).

Altri fattori che possono inibire la produzione renale di eritropoietina sono: l'iperviscosità plasmatica, questo è un meccanismo di sicurezza nei confronti degli effetti determinati da una grande massa di globuli rossi (Singh A et al 1993), chemioterapici come il cisplatino ed il carboplatino (Smith DH et al. 1991; Wood pa et al. 1995), la ciclosporina A (Vannucchi AM et al. 1991; Schrezenmeier H et al. 1994), ed il virus dell'HIV (Wang Z et al. 1993).

L'eritropoietina ha molteplici azioni tutte dipendenti dalla presenza dello specifico recettore sulla superficie delle cellule responsive.

Rispetto ai progenitori eritroidi CFU-E e ai proeritroblasti, l'eritropoietina è essenzialmente un fattore che promuove la sopravvivenza, o meglio, previene la morte programmata o apoptosi.

Quando le CFU-E e i proeritroblasti sono esposti a concentrazioni elevate di eritropoietina la maggior parte di loro sopravvive e può regredire nel ciclo cellulare fino alla mitosi: l'eritropoiesi viene quindi preamplificata.

Il fatto che l'eritropoietina espanda l'eritropoiesi prevenendo la morte programmata dei progenitori eritroidi è di fondamentale importanza per l'impiego clinico dell'eritropoietina umana ricombinata (RHuEPO), infatti il farmaco è efficace quasi esclusivamente in quelle condizioni in cui la produzione endogena di eritropoietina è deficitaria.

Tre potenziali meccanismi sono stati proposti per spiegare il possibile effetto dell'eritropoietina umana ricombinante nelle mielopatie displasiche:

1. Perché in molti pazienti, specie in fase iniziale, può esistere una concomitante eritropoiesi non clonale, i cui progenitori sono responsivi all'eritropoietina (Asano H et al. 1994);
2. Perché dosi farmacologiche di eritropoietina possono essere attive nel promuovere la differenziazione eritrocitaria di progenitori clonali, con responsività ridotta ma non abolita (Stein RS et al. 1991);
3. Perché l'eritropoietina potrebbe neutralizzare e superare gli effetti inibitori di alcune citochine (interleuchina 1, tumor necrosis factor α , e altre)

sulla emopoiesi (Cazzola M et al 1992), e simultaneamente inibire o ridurre l'intensità dell'apoptosi (Gallagher A et al 1997).

IMPIEGO CLINICO DELL'ERITROPOIETINA

L'eritropoietina umana ricombinante è stata somministrata con successo in numerose condizioni come l'anemia da insufficienza renale cronica, l'anemia associata a patologie onco-ematologiche (neoplasie solide o ematologiche, mielosa multiplo, malattie linfoproliferative), a prematurità, e ad infezioni da HIV; oppure per ridurre la necessità di trasfusioni allo geniche di sangue o aumentare il numero di unità autologhe predepositate in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici (Ng T et al 2003).

Inoltre può essere adottata come terapia di supporto per mantenere o accelerare l'eritropoiesi in pazienti

sottoposti a chemioterapia, radioterapia, o trapianto di midollo osseo (Fisher JW 2003).

Numerose sono le condizioni cliniche caratterizzate da anemia secondaria a bassi livelli endogeni di eritropoietina in cui trova applicazione con successo l'eritropoietina umana ricombinante.

Tra queste abbiamo:

- Insufficienza renale cronica

L'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica è per la maggior parte legata a bassi livelli endogeni di eritropoietina.

Tali pazienti rappresentano i destinatari elettivi della terapia con RHuEPO (Winearls CG et al 1986; Sundal E et al 1989; Stevens JM et al 1991).

Studi hanno dimostrato che l'RHuEPO, somministrata per via endovenosa ad un dosaggio compreso tra 50 e 75 UI/Kg tre volte la settimana è in grado di portare i livelli di emoglobina tra 10 e 12 g/dL con significativa riduzione del fabbisogno trasfusionale e miglioramento della qualità di vita (Ng T et al 2003).

Altri studi hanno mostrato l'efficacia di RHuEPO nel correggere l'anemia in pazienti sottoposti a dialisi cronica peritoneale (Stevens JM et al 1991).

Uno studio recente ha inoltre dimostrato che il precoce trattamento con RHuEPO è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità legata ad eventi cardiovascolari in pazienti dializzati (Eknoyan G 2001).

Infatti il precoce trattamento con RHuEPO dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica ed associata ad insufficienza cardiaca congestizia è in grado di migliorare la funzionalità cardiaca (Silverberg DS et al 2003).

- Malattie oncoematologiche

L'anemia è una complicanza di frequente riscontro nei pazienti con neoplasie, specialmente quelle di origine ematologia, sia alla diagnosi che durante il trattamento.

La patogenesi è molteplice ed è imputabile principalmente all'anemia delle malattie croniche, ad una ridotta sopravvivenza dei globuli rossi circolanti ed all'eritropoiesi inefficace.

Sebbene la trasfusione di sangue allo genico rappresenti il cardine per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a neoplasia, bisogna ricordare che essa non è priva di complicanze a breve (sovraccarico di volume, reazioni emolitiche e non emolitiche acute, infezioni batteriche), a medio (reazioni emolitiche ritardate, allosensibilizzazione verso antigeni eritrocitari), ed a lungo termine (graft versus host disease legata alla trasfusione).

A ciò si deve aggiungere il fatto che la capacità di trasporto di ossigeno delle emazia si riduce significativamente dopo una settimana di conservazione a +4 C° a causa della riduzione del 2,3 difosfoglicerato (Ng T et al 2003).

Poiché il cancro è associato all'anemia è logico pensare che il trattamento dell'anemia nell'anziano sia sempre di beneficio .

Tuttavia questa conclusione è controversa : alcuni studi hanno dimostrato che il trattamento dell'anemia nei pazienti con neoplasia mediante preparazioni sintetiche di eritropoietina , può diminuire la sopravvivenza del paziente e può stimolare la crescita tumorale (Bohlius J 2009)

Le complicanze possono essere attribuite ad un rischio aumentato di trombo-embolismo , alla presenza di recettori per l'eritropoietina sulle cellule tumorali o ad un effetto trofico della correzione dell'anemia sul cancro

La delusione maggiore causata da questi studi risiede nel fatto che la correzione dell'anemia non ha prodotto un prolungamento della sopravvivenza ne ha migliorato la risposta tumorale al trattamento.

L'unico beneficio sicuro della correzione dell'anemia in pazienti con tumore è stata una riduzione nelle trasfusioni di sangue (Bennett CL 2008)

- Anemia associata a prematurità

I neonati prematuri necessitano di numerose trasfusioni di sangue che hanno anche il compito di compensare i frequenti prelievi di sangue richiesti per il monitoraggio laboratoristico.

Il razionale dell'utilizzo della RHuEPO in questi pazienti è quello di ridurre l'esposizione al sangue allo genico (Ng T et al 2003).

I migliori risultati sono stati osservati in neonati trattati con RHuEPO ad alto dosaggio (>600 UI/Kg/settimana).

Inoltre un altro effetto positivo osservato durante il trattamento con RHuEPO è stata la riduzione del numero di giorni di terapia di supporto con ossigeno (Carbonell E et al 2001).

- Anemia associata ad infezione da HIV

La maggior parte dei pazienti affetti da sindrome da immuno-deficienza acquisita è anemica: tale complicanza è particolarmente frequente in quei

pazienti in trattamento con Zidovudina, farmaco antiretrovirale che causa tossicità ematologica.

Il trattamento con RHuEPO, somministrato sia una volta (24000-48000 U) che tre volte (100-200 U/Kg) la settimana, è in grado di correggere l'anemia, migliorare la qualità di vita ed, in ultima analisi, la sopravvivenza (Volberding P 2000).

- Altre potenziali applicazioni cliniche

L'eritropoietina umana ricombinata è stata sperimentata in numerose condizioni cliniche quali il trattamento dell'anemia nei pazienti critici ricoverati in rianimazioni e nei pazienti con attacco ischemico acuto.

L'anemia è un riscontro comune nei pazienti critici ricoverati in rianimazione e che richiedono numerose trasfusioni di sangue allo genico.

Un recente studio ha concluso che i pazienti trattati con RHuEPO (40000 U/settimana) aveva una riduzione del 20% della richiesta trasfusionale rispetto ai pazienti trattati con placebo (Corwin HL et al 2002).

Un altro impiego dell'RHuEPO è quello in campo neurologico come neuroprotettore.

Il meccanismo d'azione sembra essere quello di un incremento, attraverso specifici recettori, della tolleranza dei neuroni all'ipossia.

Se somministrata entro cinque ore dalla comparsa dei sintomi, l'RHuEPO al dosaggio di 33000 U/die

per 3 giorni si associa ad un significativo miglioramento dell'attività funzionale e della prognosi e ad una marcata riduzione delle dimensioni dell'area infartuata (Cerami A et al 2002).

COMPLICANZE DELLA TERAPIA CON RHuEPO

Il più comune effetto collaterale della terapia con eritropoietina è la comparsa di una sindrome influenzale.

Essa è, generalmente, lieve, regredisce entro 24h e in genere risponde bene alla terapia sintomatica.

Sono stati inoltre riportati episodi di ipertensione e trombosi, legati essenzialmente all'incremento della massa eritrocitaria durante terapia con eritropoietina.

Altri effetti collaterali, quali reazioni allergiche/anafilattiche, iperpotassiemia, trombocitosi, sono stati segnalati solo raramente.

La complicanza più grave, seppur molto rara, è rappresentata dall'insorgenza di "aplasia eritroide pura autoimmune" (PRCA).

Le principali caratteristiche ematologiche della PRCA indotta da RHuEPO sono una grave anemia con richiesta trasfusionale, una marcata riduzione della serie eritroide midollare con blocco maturativi, livelli di eritropoietina sierica indosabili e la presenza di anticorpi antieritropoietina con attività neutralizzante.

La terapia consiste, oltre che nella sospensione della somministrazione di RHuEPO, nella terapia trasfusionale, nel trattamento immunosoppressivo associato o meno alle immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (Casadevall N et al 2002; Casadevall N et al 2002).

NAVEL ERITHROPOIESIS STIMULATING PROTEIN (NESP)

Recentemente è stata prodotta una molecola modificata di RHuEPO, ottenuta aggiungendo due siti N-glicosilati ai tradizionali tre siti delle altre eritropoietine ricombinanti, denominata navel erithropoiesis stimulating protein (NESP).

Dal momento che la N-glicosilazione è responsabile dell'attività biologica della eritropoietina ricombinante umana , un aumento dei siti di glicosilazione produrrà un aumento della attività della glicoproteina.

Infatti la NESP possedendo cinque siti glicosilati, ha una emivita circa tre volte superiore a quella delle altre eritropoietine ricombinanti, che le consente di avere la

stessa efficacia clinica e sicurezza riducendo la frequenza delle somministrazioni.

Studi clinici hanno evidenziato che in pazienti con anemia associata ad insufficienza renale cronica, frequente nell'anziano, e malattie oncoematologiche, l'eritropoietina iperglicosilata in monosomministrazione settimanale ha la stessa efficacia delle altre eritropoietine ricombinanti somministrate in più dosi settimanali (Ng T et al 2003).

SCOPO DELLA RICERCA

Valutare i livelli sierici di Eritropoietina nei soggetti
anziani e centenari.

PAZIENTI E METODI

Sono stati arruolati un totale di 200 pazienti suddivisi in 5 gruppi in base alle fasce di età: gruppo A composto da 26 pazienti con un'età compresa tra i 55 e i 65 anni; gruppo B composto da 50 pazienti con un'età compresa tra i 66 e i 75 anni; gruppo C composto da 56 pazienti con un'età compresa tra i 76 e gli 85 anni; gruppo D composto da 38 pazienti con un'età compresa tra gli 86 e i 98 anni; gruppo E composto da 30 pazienti con un'età compresa tra i 100 e i 104 anni.

Globuli rossi (RBC), eritropoietina (EPO), sideremia, ferritina, transferrina, emoglobina (Hb), hematocrito (Ht), sono stati determinati in tutta la serie di studi. Tutti i pazienti inclusi nello studio presentavano risultati

clinici e bioumorali normali. Sono, invece, stati esclusi dallo studio tutti quei pazienti con ipertensione, diabete mellito, insufficienza renale cronica, malattie croniche e neoplastiche. I livelli sierici di eritropoietina sono stati ottenuti utilizzando il metodo ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay).

I dati sono stati espressi come medie e deviazioni standard. È stato utilizzato il metodo del t-test per calcolare la significatività e gli intervalli di confidenza dei parametri analizzati.

RISULTATI

I nostri risultati si possono osservare nella tabella 3. Si è osservato un progressivo aumento, statisticamente significativo, dei livelli sierici di eritropoietina con l'età tra tutti i gruppi ad eccezione dei gruppi B ed E, C e D. I livelli sierici di eritropoietina sono direttamente correlati con l'avanzare dell'età ad eccezione del gruppo E, dove vi è una notevole riduzione. Si è inoltre osservata una correlazione positiva tra i livelli plasmatici di eritropoietina e globuli rossi nei gruppi A e B. Sebbene i globuli rossi si siano mantenuti entro il range della normalità in tutti i gruppi esaminati, tuttavia si è osservata una loro progressiva riduzione con l'avanzare dell'età, ad eccezione del gruppo B, dove si è può

osservare una significativa correlazione negativa tra il numero di eritrociti e l'età.

Per quanto riguarda i valori sierici di emoglobina si sono osservate differenze statisticamente significative tra tutti i gruppi ad eccezione fra i gruppi B e C. Generalmente i livelli di emoglobina si sono mantenuti entro i limiti della norma ad eccezione dei gruppi D ed E, in cui si è osservata una marcata riduzione. Anche in questo caso è possibile osservare una riduzione dei valori di emoglobina relativa all'avanzare dell'età.

I livelli sierici dell'ematocrito hanno messo in evidenza differenze statisticamente significative tra tutti i gruppi con la sola esclusione dei gruppi D ed E. I valori dell'ematocrito si sono sostanzialmente mantenuti nei limiti della norma nei gruppi A,B,C, mentre nei gruppi D

ed E si sono evidenziati valori al di sotto della normalità.

Inoltre si assiste ad un lento ma progressivo decremento dei valori di ematocrito con l'aumentare dell'età a partire dal gruppo B, mentre, eccezionalmente, il gruppo A è caratterizzato da valori di partenza dell'ematocrito più bassi rispetto ai gruppi B e C.

Riguardo i livelli sierici della sideremia, della ferritina e della transferrina, rientrano nei limiti della norma.

DISCUSSIONE

La prevalenza dell'anemia aumenta nei pazienti anziani a partire dai 60 anni di età. Questo dato tuttavia, non deve essere considerato come normalmente legato al processo di invecchiamento. Sicuramente la carenza di ferro e le patologie croniche possono essere considerate la causa principale di anemia, anche se molto spesso risulta essere molto difficile identificare le cause di tale malattia nel paziente anziano. È da precisare inoltre che viene sempre più presa in considerazione a livello mondiale una riduzione dell'attività emopoietica da parte del midollo osseo. Infatti alcuni autori (Lipschitz et al., 1981 e Lipschitz et al., 1984) hanno preso in considerazione la riduzione qualitativa e quantitativa delle cellule staminali causata dalla riduzione della concentrazione

plasmatica di eritropoietina circolante o da una alterazione dei recettori per l'eritropoietina.

I nostri studi hanno messo in evidenza che i livelli plasmatici di EPO aumentano proporzionalmente all'aumentare dell'età; i livelli plasmatici di Ht, Hb, GR si riducono progressivamente a partire dai gruppi B,C,D,E, mentre risultano essere lievemente più bassi nel gruppo A rispetto ai gruppi B e C. La sideremia diminuisce sensibilmente con l'avanzare dell'età in tutti i gruppi osservati, registrando anche in questo caso un valore lievemente più basso nel gruppo A rispetto al gruppo B.

Possiamo asserire che gli elevati livelli di EPO nei gruppi di pazienti anziani deve essere interpretato come un meccanismo di compensazione contro l'ipossia

tissutale ed inoltre per mantenere i livelli di emoglobina e globuli rossi entro i limiti della norma. I nostri risultati inoltre confermano il ruolo chiave svolto dall'eritropoietina nel mantenimento di una normale ematopoiesi nei soggetti anziani con valori normali di sideremia, ferritina e transferrina e con riduzione dell'attività del midollo osseo.

Nei centenari si osserva una diminuzione dell'eritropoietina e questo può essere determinato dalla ridotta attività funzionale del midollo.

I dati ottenuti sui centenari giustificano l'anemia spesso presente in questi soggetti che si accompagnano e si correlano alle diminuite capacità cognitive.

Suggestiva è l'ipotesi, tutta da verificare e da studiare, che la somministrazione esogena di eritropoietina

potrebbe migliorare la qualità di vita, le capacità cognitive e la fatigue: tutte situazioni che si verificano nel soggetto anziano e centenario.

CONCLUSIONE

L'anemia è un problema comune negli anziani associato ad un aumentata morbilità e mortalità.

La continua crescita della popolazione anziana mondiale comporta un inevitabile incremento della prevalenza dell'anemia e delle sue complicanze.

È estremamente importante che il geriatra e/o il medico che cura il soggetto anziano ponga grande attenzione alla diagnostica differenziale ed al trattamento delle anemie, non soltanto per la correlazione tra livelli di emoglobina e declino funzionale nell'anziano, ma soprattutto per la potenziale reversibilità della condizione anemica e della possibilità di ottenere dopo la correzione dell'anemia, un miglioramento della capacità funzionale e quindi della qualità di vita del soggetto anziano.

BIBLIOGRAFIA

- Silverberg DS, Iaina A, Wexler D, Blum M : The pathological consequences of anaemia. Clin Lab Haematol. 2001 Feb;23(1):1-6.
- Georgieva Z, Georgieva M.: Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. Clin Hemorheol Microcirc. 1997 Jan-Feb;17(1):21-30
- Ludwig H, Fritz E.: Anemia of cancer patients: patient selection and patient stratification for epoetin treatment. Semin Oncol. 1998 Jun;25(3 Suppl 7):35-8
- Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd.: Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. J Am Geriatr Soc. 1997 Jul;45(7):825-31

- Inelmemen EM ,D'Alessio M,Gatto MR, Baggio MB, Jimenez G,Bizzotto MG et al Descriptive analisys of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people at home :Some results of an Italian multicentric study.Aging Clin Exp res 1994;6:81-9
- Salive ME,Cornoni-huntley J,Guralnik JM,Phillips CL,Wallace RB,Ostfeld et al.Anemia and hemoglobin levels in older persons:relationship with age,gender,and health status.J Am geriatric soc. 1992;40:489-96
- Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, Thomas TE, Harley CB, Lansdorp PM. : Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Oct 11;91(21):9857-60
- Van Zant G.: Stem cells and genetics in the study of development, aging, and longevity. Results Probl Cell Differ. 2000;29:203-35
- Robertson JD, Gale RE, Wynn RF, Dougal M, Linch DC, Testa NG, Chopra R. : Dynamics of telomere shortening in neutrophils and T lymphocytes during ageing and the relationship to skewed X chromosome inactivation patterns. Br J Haematol. 2000 May;109(2):272-9

- Monteiro J, Batliwalla F, Ostrer H, Gregersen PK. : Shortened telomeres in clonally expanded CD28-CD8+ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28+CD8+ counterparts. Immunol. 1996 May 15;156(10):3587-90.
- Zeichner SL, Palumbo P, Feng Y, Xiao X, Gee D, Sleasman J, Goodenow M, Biggar R, Dimitrov D. : Rapid telomere shortening in children. Blood. 1999 May 1;93(9):2824-30
- Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Blais N, Lalonde Y, Maragh M, Gilliland DG. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. Blood. 1996 Jul 1;88(1):59-65.
- Champion KM, Gilbert JG, Asimakopoulos FA, Hinshelwood S, Green AR. Clonal haemopoiesis in normal elderly women: implications for the myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1997 Jun;97(4):920-6.

- Abkowitz JL, Taboada M, Shelton GH, Catlin SN, Gutter P, Kiklevich JV. An X chromosome gene regulates hematopoietic stem cell kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 31;95(7):3862-6.
- Christensen K, Kristiansen M, Hagen-Larsen H, Skytthe A, Bathum L, Jeune B, Andersen-Ranberg K, Vaupel JW, Orstavik KH. X-linked genetic factors regulate hematopoietic stem-cell kinetics in females. *Blood*. 2000 Apr 1;95(7):2449-51.
- Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology*. 1992;38(1-2):111-7.
- Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA*. 1999 May 12;281(18):1714-7.
- Forbes GB, Halloran E.; The adult decline in lean body mass. *Hum Biol*. 1976 Feb;48(1):161-73.
- Kario K, Matsuo T, Kodama K, Nakao K, Asada R. Reduced erythropoietin secretion in senile anemia. *Am J Hematol*. 1992 Dec;41(4):252-7.

- Zamboni M, Turcato E, Santana H, Maggi S, Harris TB, Pietrobelli A, Heymsfield SB, Micciolo R, Bosello O. The relationship between body composition and physical performance in older women. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Dec;47(12):1403-8.
- Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000 Oct 1;62(7):1565-72.
- Wians FH Jr, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. *Am J Clin Pathol.* 2001 Jan;115(1):112-8.
- Krantz SB Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci.* 1994 May;307(5):353-9.
- Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):1218-34.

- Shapiro F, Yao TJ, Moskowitz C, Reich L, Wuest DL, Heimfeld S, McNiece IK, Gabrilove J, Nimer S, Moore MA. Effects of prior therapy on the in vitro proliferative potential of stem cell factor plus filgrastim-mobilized CD34-positive progenitor cells. Clin Cancer Res. 1997 Sep;3(9):1571-8
- Goldstein D, Felzen B, Youdim M, et al : Experimental iron deficiency in rats, mechanical and electrophysiological alterations in the cardiac muscle. Clin Sci 1996;91:233-9
- Alexander M, Grumbach K, Remy L, Rowell R, Massic BM: Congestive heart failure hospitalisation and survival in California: patterns according to race/ethnicity Am Heart J 1999;137:919-27
- Moss MB, Killiany RJ, Lai ZC, Rosene DL, Herndon G Recognition memory span in rhesus monkeys of advanced age. Neurobiol Aging. 1997 Jan-Feb;18(1):13-9.
- Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ 3rd Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County,

Minnesota. *Ann Epidemiol.* 1997 Apr;7(3):219-24.

- Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000 Oct 1;62(7):1565-72.
- Herndon JG, Moss MB, Rosene DL, Killiany RJ. Patterns of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *Behav Brain Res.* 1997 Aug;87(1):25-34.
- Robinson B. Cost of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Mar;51(3 Suppl):S14-7.
- Balducci L. Anemia, cancer, and aging. *Cancer Control.* 2003 Nov-Dec;10(6):478-86.
- Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 2002 Jul;50(7):1257-64.
- Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Penninx BW, Bartali B, Russo R, Cherubini A, Woodman R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):691-9. Epub 2004 Sep 28.

- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Sheps D, Schwartz D, Yachnin T, Baruch R, Tchebiner J, Zubkov A, Shaked M, Steinbruch S, Keren G, Iaina A; Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S236-40.
- Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J.* 1993 Oct;70(4):357-62.
- Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT, Wegner D Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *Eur J Clin Nutr.* 2000 Nov;54(11):834-9.
- Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey.

The Fatigue Coalition. Semin Hematol. 1997 Jul;34(3 Suppl 2):4-12.

- Koeller JM. Clinical guidelines for the treatment of cancer-related anemia. Pharmacotherapy. 1998 Jan-Feb;18(1):156-69.
- Cohen HJ. Cancer and the functional status of the elderly. Cancer. 1997 Nov 15;80(10):1973-80.
- Blair SD, Janvrin SB, McCollum CN, Greenhalgh RM. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. Br J Surg. 1986 Oct;73(10):783-5
- Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, Weintraub RM.. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Aug;104(2):307-14.
- Hebert PC. Anemia and red cell transfusion in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Minerva Anesthesiol. 1999 May;65(5):293-304.

- Ely EW, Bernard GR. Transfusions in critically ill patients. N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):467-8
- Jan KM, Chien S. Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization. Am J Physiol. 1977 Jul;233(1):H106-13.
- Brazier J, Cooper N, Maloney JV Jr, Buckberg G. The adequacy of myocardial oxygen delivery in acute normovolemic anemia. Surgery. 1974 Apr;75(4):508-16
- Stowell CP, Giordano GF, Kiss JE, Renner SW, Thurer RL, Weiskopf RB. An annotated bibliography on autologous transfusion: second edition. Transfusion. 1998 Apr;38(4):400-9.
- Wilkerson DK, Rosen AL, Sehgal LR, Gould SA, Sehgal HL, Moss GS Limits of cardiac compensation in anemic baboons. Surgery. 1988 Jun;103(6):665-70
- Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ 3rd Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. Ann Epidemiol. 1997 Apr;7(3):219-24

- Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics*. 2003 Mar;58(3):30-4, 37-8.
- Cottrell DA, Borthwick GM, Johnson MA, Ince PG, Turnbull DM. The role of cytochrome c oxidase deficient hippocampal neurones in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002 Oct;28(5):390-6.
- Stabler SP. Vitamin B12 deficiency in older people: improving diagnosis and preventing disability. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Oct;46(10):1317-9.
- Nexø E, Hansen M, Rasmussen K, Lindgren A, Grasbeck R. How to diagnose cobalamin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1994;219:61-76.
- Cohen HJ. Anemia in the elderly: clinical impact and practical diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3 Suppl):S1.
- Hamerman D, Berman JW, Albers GW, Brown DL, Silver D. Emerging evidence for inflammation in conditions frequently affecting

older adults: report of a symposium. J Am Geriatr Soc. 1999 Aug;47(8):1016-25.

- Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, Cohen HJ. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. J Am Geriatr Soc. 1992 May;40(5):489-96
- Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. J Am Geriatr Soc. 2001 Sep;49(9):1226-8.
- Cazzola M. Recombinant human erythropoietin to assist autologous blood donation by patients with anemia. J Lab Clin Med. 1997 Oct;130(4):354-6.
- Cibelli JB, Stice SL, Golueke PJ, Kane JJ, Jerry J, Blackwell C, Ponce de Leon FA, Robl JM. Transgenic bovine chimeric offspring produced from somatic cell-derived stem-like cells. Nat Biotechnol. 1998 Jul;16(7):620-1.
- Cazzola M, Ponchio L, Pedrotti C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, Novella A, Rovati A, Bergamaschi G, Beguin Y. Prediction of response to recombinant human erythropoietin

(rHuEpo) in anemia of malignancy.
Haematologica. 1996 Sep-Oct;81(5):434-41.

- Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. Blood. 1992 Apr 15;79(8):1987-94.
- Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. Physiol Rev. 1992 Apr;72(2):449-89.
- Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood. 1992 Oct 1;80(7):1639-47.
- Singh A, Eckardt KU, Zimmermann A, Gotz KH, Hamann M, Ratcliffe PJ, Kurtz A, Reinhart WH. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. J Clin Invest. 1993 Jan;91(1):251-6.
- Smith DH. Use of hematopoietic growth factors for treatment of aplastic anemia. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1990 Winter;12(4):425-33.
- Wood PA, Hrushesky WJM. Erythropoietin Usage in Patients with Cancer Cancer J Sci Am. 1995 Nov;1(4):243

- Vannucchi AM, Grossi A, Bosi A, Rafanelli D, Guidi S, Saccardi R, Alterini R, Ferrini PR. Impaired erythropoietin production in mice treated with cyclosporin A. *Blood*. 1991 Sep 15;78(6):1615-8.
- Schrezenmeier H, Noe G, Raghavachar A, Rich IN, Heimpel H, Kubanek B. Serum erythropoietin and serum transferrin receptor levels in aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 1994 Oct;88(2):286-94
- Wang Z, Goldberg MA, Scadden DT. HIV-1 suppresses erythropoietin production in vitro. *Exp Hematol*. 1993 May;21(5):683-8.
- Asano H, Ohashi H, Ichihara M, Kinoshita T, Murate T, Kobayashi M, Saito H, Hotta T. Evidence for nonclonal hematopoietic progenitor cell populations in bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1994 Jul 15;84(2):588-94.
- Stein RS, Abels RI, Krantz SB. Pharmacologic doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1991 Oct 1;78(7):1658-63.

- Cazzola M, Beguin Y. New tools for clinical evaluation of erythron function in man. *Br J Haematol*. 1992 Mar;80(3):278-84.
- Gallagher A, Darley RL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1997 Mar-Apr;82(2):191-204.
- Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2003 Jul;79(933):367-76.
- Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med* (Maywood). 2003 Jan;228(1):1-14.
- Winearls CG. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10 Suppl 2:3-9.
- Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(11):979-87.

- Stevens JM, Auer J, Strong CA, Hughes RT, Oliver DO, Winearls CG, Cotes PM. Stepwise correction of anaemia by subcutaneous administration of human recombinant erythropoietin in patients with chronic renal failure maintained by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(7):487-94
- Eknoyan G. The importance of early treatment of the anaemia of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 5:45-9.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations *Clin Nephrol*. 2003 Jul;60 Suppl 1:S93-102.
- Carbonell-Estrany X, Figueras-aloy. Anemia of prematurity: treatment with erythropoietin. *Early Hum Dev* 2001;65:63-7
- Behler C, Shade S, Gregory K, Abrams D, Volberding P. Anemia and HIV in the antiretroviral era: potential significance of testosterone. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005 Mar;21(3):200-6.

- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, Corwin MJ, Colton T; EPO Critical Care Trials Group. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2002 Dec 11;288(22):2827-35.
- Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, Rustenbeck HH, Breiter N, Jacob S, Knerlich F, Bohn M, Poser W, Ruther E, Kochen M, Gefeller O, Gleiter C, Wessel TC, De Ryck M, Itri L, Prange H, Cerami A, Brines M, Siren AL. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. Mol Med. 2002 Aug;8(8):495-505.
- Casadevall N, Eckardt KU, Rossert J. Epoetin-induced autoimmune pure red cell aplasia. J Am Soc Nephrol. 2005 Mar;16 Suppl 1:S67-9.
- Lipschitz DA, Mitchell CO, Thompson C. The anemia of senescence. Am J Hematol. 1981;11(1):47-54.
- Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY, Thompson CO. Effect of age on hematopoiesis in man. Blood. 1984 Mar;63(3):502-9.

- Carmel R [Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues.](#) Blood Rev. 2001 Mar;15(1):9-18. Review.
- Mitrache C, Passweg JR, Libura J, Petrikos L, Seiler WO, Gratwohl A, Stähelin HB, Tichelli A. Anemia: an indicator for malnutrition in the elderly. Ann Hematol. 2001 May;80(5):295-8
- Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9.
- Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G, Maloisel F, Schlienger Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1154-9.
- Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. Am J Clin Nutr. 1994 May;59(5 Suppl):1213S-1222S. Review.

- Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med.* 2000;51:357-75.
- Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN, Green R, Miller JW. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr.* 2005 Dec;82(6):1346-52.
- Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007 Jan 20;369(9557):208-16.
- Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, Baumgartner KB, Gilliland FD, Sorensen BE, McTiernan A, Ulrich CM. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 20;27(21):3437-44. Epub 2009 May 26.

- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2006 Jun;54(6):991-1001. Review.
- Gruenewald TL, Seeman TE, Karlamangla AS, Sarkisian CA. Allostatic load and frailty in older adults. J Am Geriatr Soc. 2009 Sep;57(9):1525-31. Epub 2009 Jul 21.
- Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. Am J Med. 2003 Feb 15;114(3):180-7.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE.

Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA. 2006 Feb 15;295(7):801-8.

- Carey EC, Covinsky KE, Lui LY, Eng C, Sands LP, Walter LC. Prediction of mortality in community-living frail elderly people with long-term care needs. J Am Geriatr Soc. 2008 Jan;56(1):68-75. Epub 2007 Nov 20.
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, Zwahlen M, Clarke M, Weingart O, Kluge S, Piper M, Rades D, Steensma DP, Djulbegovic B, Fey MF, Ray-Coquard I, Machtay M, Moebus V, Thomas G, Untch M, Schumacher M, Egger M, Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2009 May 2;373(9674):1532-42.

- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, Barnato SE, Elverman KM, Courtney DM, McKoy JM, Edwards BJ, Tighe CC, Raisch DW, Yarnold PR, Dorr DA, Kuzel TM, Tallman MS, Trifilio SM, West DP, Lai SY, Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008 Feb 27;299(8):914-24. Review.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, Chaves PH, Ershler WB, Longo DL. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med. 2005 Nov;118(11):1288.
- Smith RE Jr, Jaiyesimi IA, Meza LA, Tchekmedyian NS, Chan D, Griffith H, Brosman S, Bukowski R, Murdoch M, Rarick M, Saven

A, Colowick AB, Fleishman A, Gayko U, Glaspy J. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia of chronic disease associated with cancer. Br J Cancer. 2001 Apr;84 Suppl 1:24-30.

- Turner R, Anglin P, Burkes R, Couture F, Evans W, Goss G, Grimshaw R, Melosky B, Paterson A, Quirt I; Canadian Cancer and Anemia Guidelines Development Group. Epoetin alfa in cancer patients: evidence-based guidelines. J Pain Symptom Manage. 2001 Nov;22(5):954-65.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Krainer M, Kührer I, Sagaster P, Umek H. Erythropoietin treatment for chronic anemia of selected hematological malignancies and solid tumors. Ann Oncol. 1993 Feb;4(2):161-7

GRADO	SEVERITÀ	WHO	NCI
0	NLN	$\geq 11.0\text{g/dl}$	NLN
1	LIEVE	9.5-10.9 g/dl	10.0 g/dl- NLN
2	MODERATA	8.0-9.4 g/dl	8.0-10.0 g/dl

3	SERIA/GRAVE	6.5-7.9 g/dl	6.5-7.9 g/dl
4	PERICOLO DI VITA	< 6.5 g/dl	< 6.5 g/dl

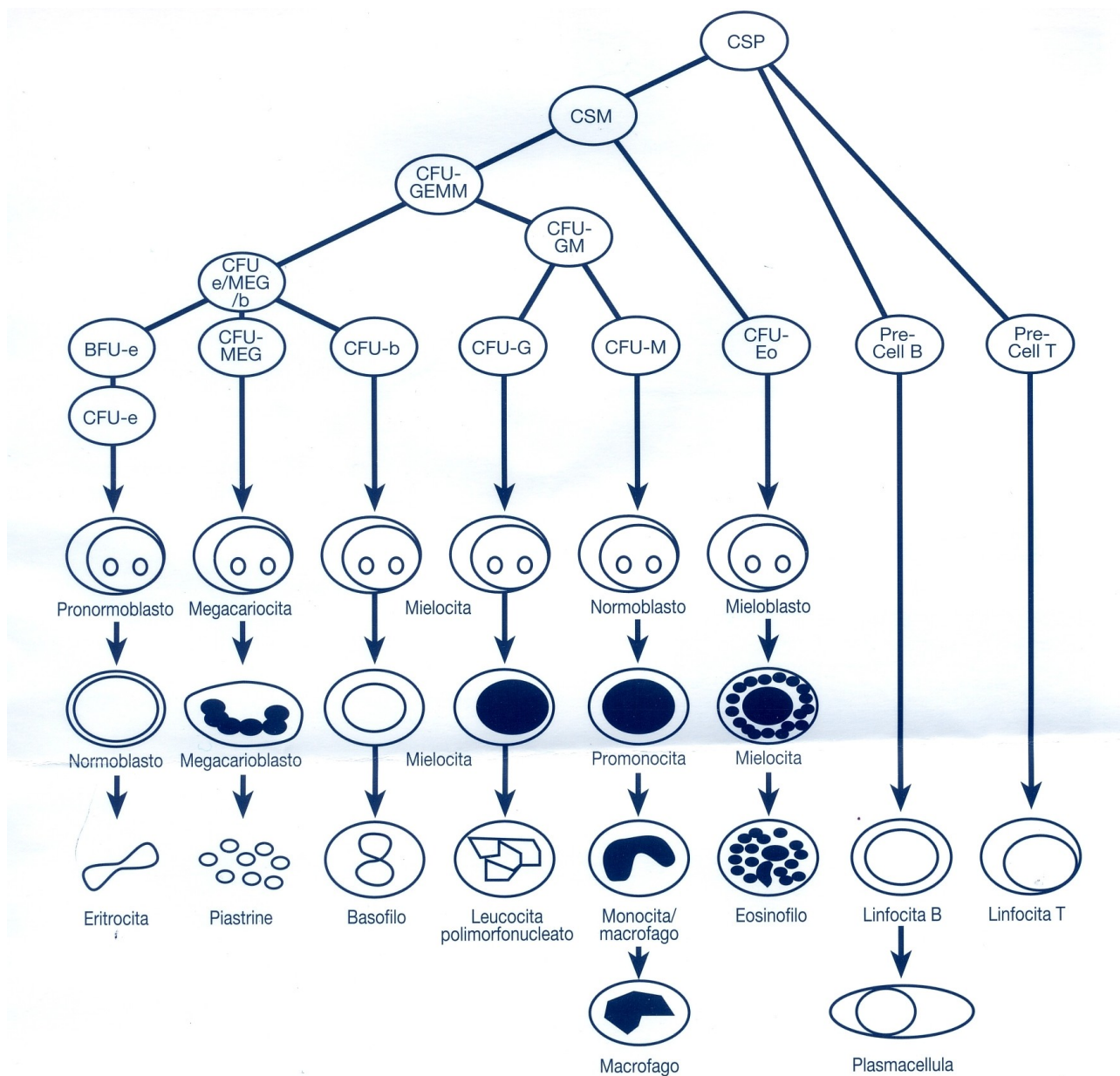
Tab. 1: Gradi di anemia.

NLN = nei limiti della norma (14-18 g/dl uomini – 12-16 g/dl donna)

ESAME	UOMINI	DONNE
Hb (g/dl)	14-18	12-16
Ematocrito (%)	42-50	36-45
MCV (Mm³)	80-90	80-100
Eritrociti (x10⁶)	4.6-6.2	4.2-5.4

Reticolociti (mm³)	25.000-75.000
Sideremia (ng/dl)	0.5%-15% degli eritrociti
Ferritinemia (ng/ml)	50-150
	20-200
	Carenza di ferro 0-12
	Carenza borderline 13-20
Folati plasmatici (ng/ml)	1.8-9.0
Vit. B₁₂ (pg/ml)	200-1.000

Tab. 2 : Valori normali dei parametri ematici.



CSP = Cellule staminali pluripotenti

CSM = Cellule staminali mieloidi

CFU-GEMM = Unità formanti colonie di granulociti, eritrociti, monociti e megacariociti

CFU-e/MEG/b = Unità formanti colonie di eritrociti, megacariociti e basofili

CFU-GM = Unità formanti colonie di granulociti e monociti

CFU-e = Unità formanti colonie di eritrociti

CFU-MEG = Unità formanti colonie di megacariociti

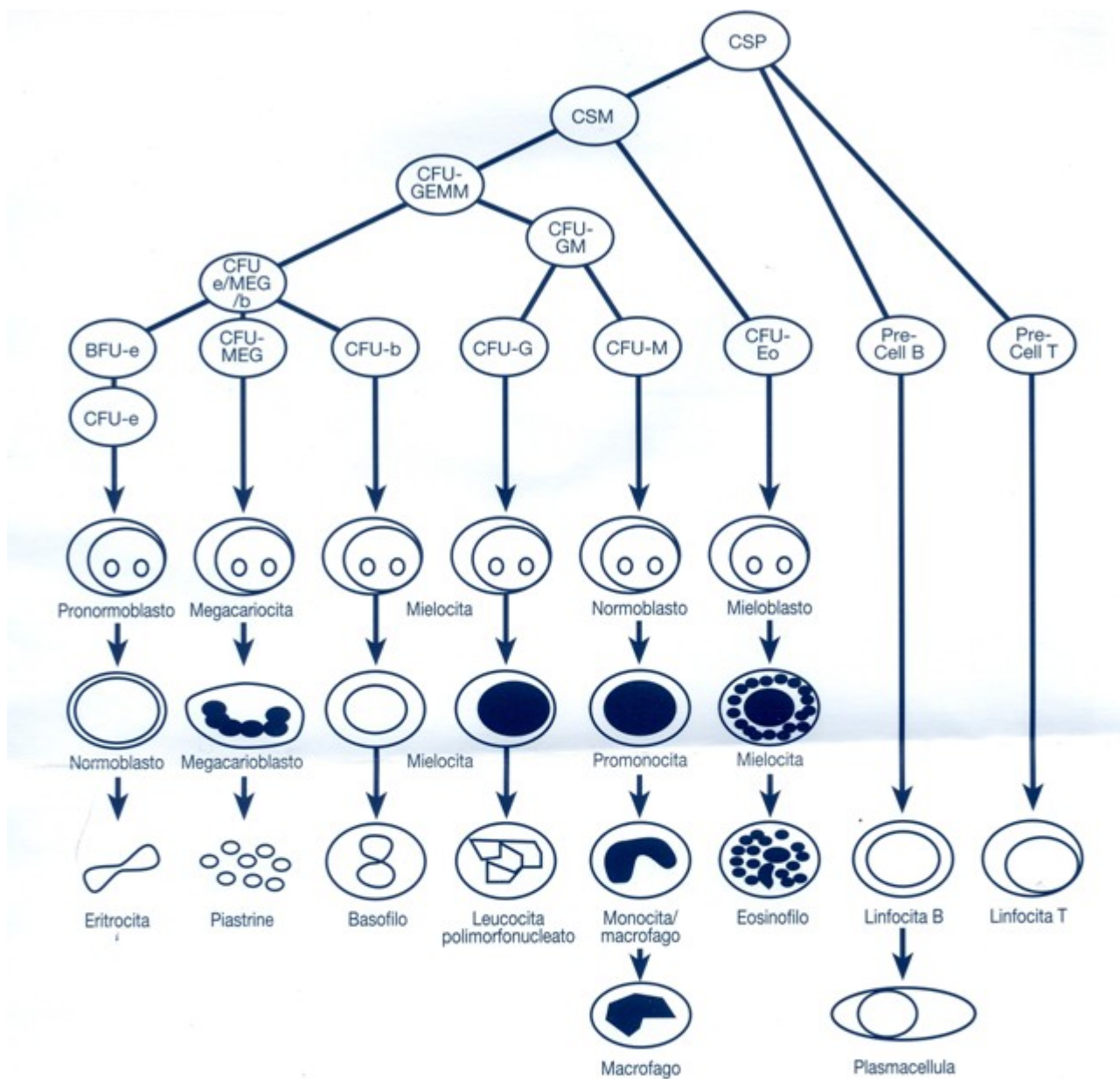
CFU-b = Unità formanti colonie di basofili

CFU-G = Unità formanti colonie di granulociti

BFU-e = Unità formanti colonie pluricentriche eritroidi

CFU-M = Unità formanti colonie di macrofagi

CFU-Eo = Unità formanti colonie di eosinofili



CSP = Cellule staminali pluripotenti

CSM = Cellule staminali mieloidi

CFU-GEMM = Unità formanti colonie di granulociti, eritrociti, monociti e megacariociti

CFU-e/MEG/b = Unità formanti colonie di eritrociti, megacariociti e basofili

CFU-GM = Unità formanti colonie di granulociti e monociti

CFU-e = Unità formanti colonie di eritrociti

CFU-MEG = Unità formanti colonie di megacariociti

CFU-b = Unità formanti colonie di basofili

CFU-G = Unità formanti colonie di granulociti

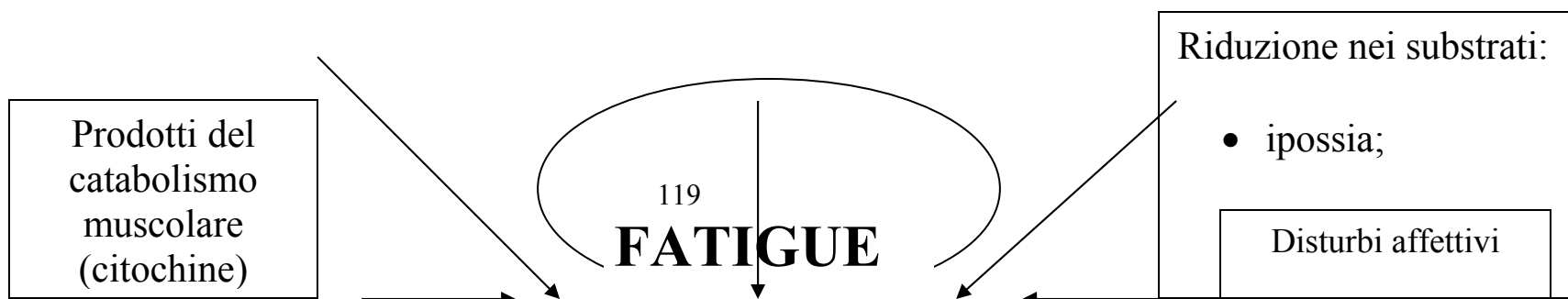
BFU-e = Unità formanti colonie pluricentriche eritroidi

CFU-M = Unità formanti colonie di macrofagi

CFU-Eo = Unità formanti colonie di eosinofili

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C	Gruppo D	Gruppo E
	(26 pz)	(50 pz)	(56 pz)	(38 pz)	(30 pz)
Fasce di età (anni)	55-65	66-75	76-85	86-98	100-104
RBC	4.5 ± 0.3	4.7 ± 0.5	4.5 ± 0.3	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.3
EPO	9.8 ± 4.8	11.1 ± 1.3	15.6 ± 6.7	16.7 ± 10.3	11.4 ± 1.4
SIDEREMIA	78.6 ± 33.1	79.7 ± 12.5	65.3 ± 20.2	59.4 ± 10.2	44.2 ± 9.1
FERRITINA	80.2 ± 51.4	160.5 ± 25.6	153.5 ± 45.0	114.3 ± 90.2	204 ± 28.2
TRANSFERRINA	292.2 ± 13.1	274.6 ± 17.2	268.8 ± 51	221.8 ± 39.6	196 ± 41.4
Hb	13.3 ± 0.5	14.1 ± 1.5	13.8 ± 1.4	11.7 ± 1.5	10.2 ± 0.4
Ht	38.6 ± 1.4	42.7 ± 3.7	40 ± 3.2	36.0 ± 3.4	35 ± 0.9

Tab. 3



ANEMIA

Fig. 1

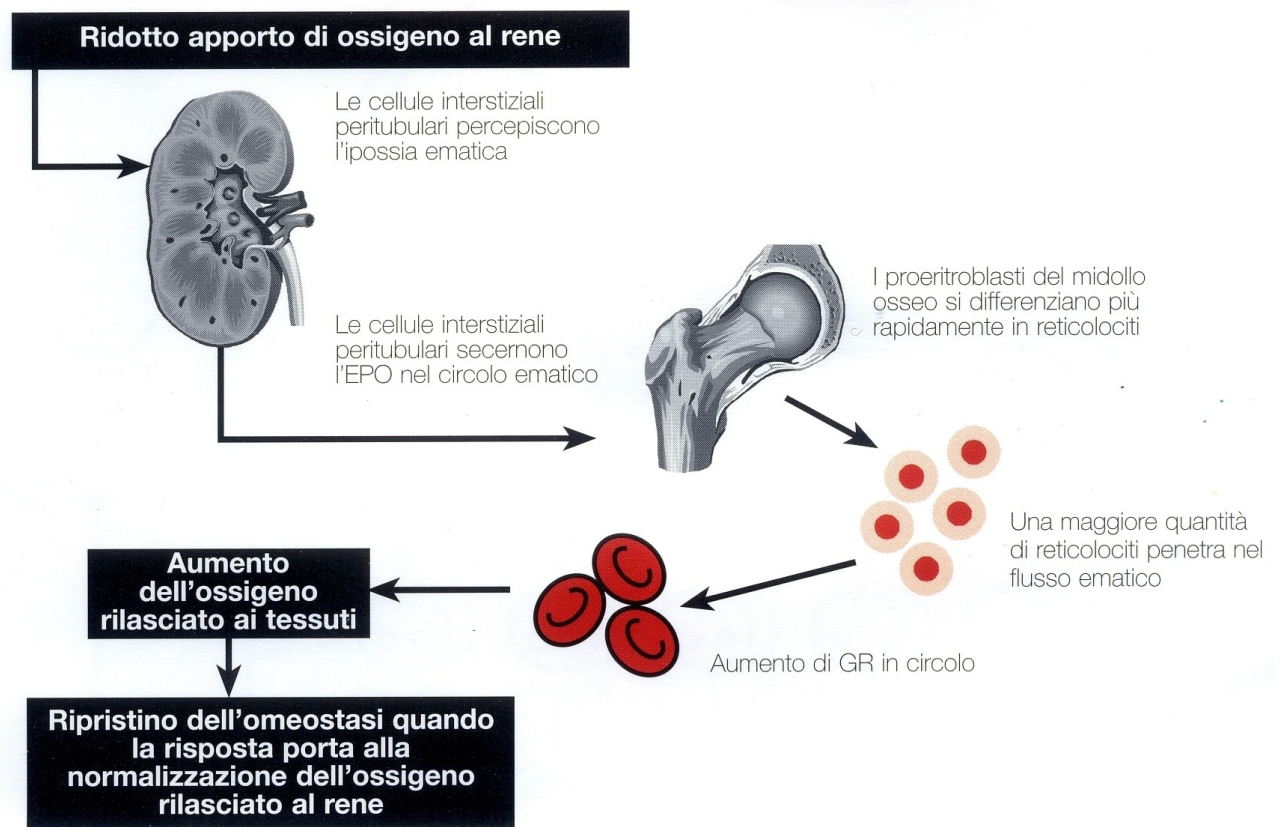


Fig. 3