

# Anemia e Flogosi

Renato Zambello, MD

*Dipartimento di Medicina*

*Università di Padova*

*Ematologia e Immunologia Clinica*



## Definizione

L'anemia delle malattie croniche (ACD) è l'anemia osservabile in pazienti con infezioni, malattie infiammatorie o patologie neoplastiche che persistono per più di 1-2 mesi. L'ACD non è secondaria a sanguinamento, emolisi od infiltrazione midollare.

## Common causes of anemia in the elderly

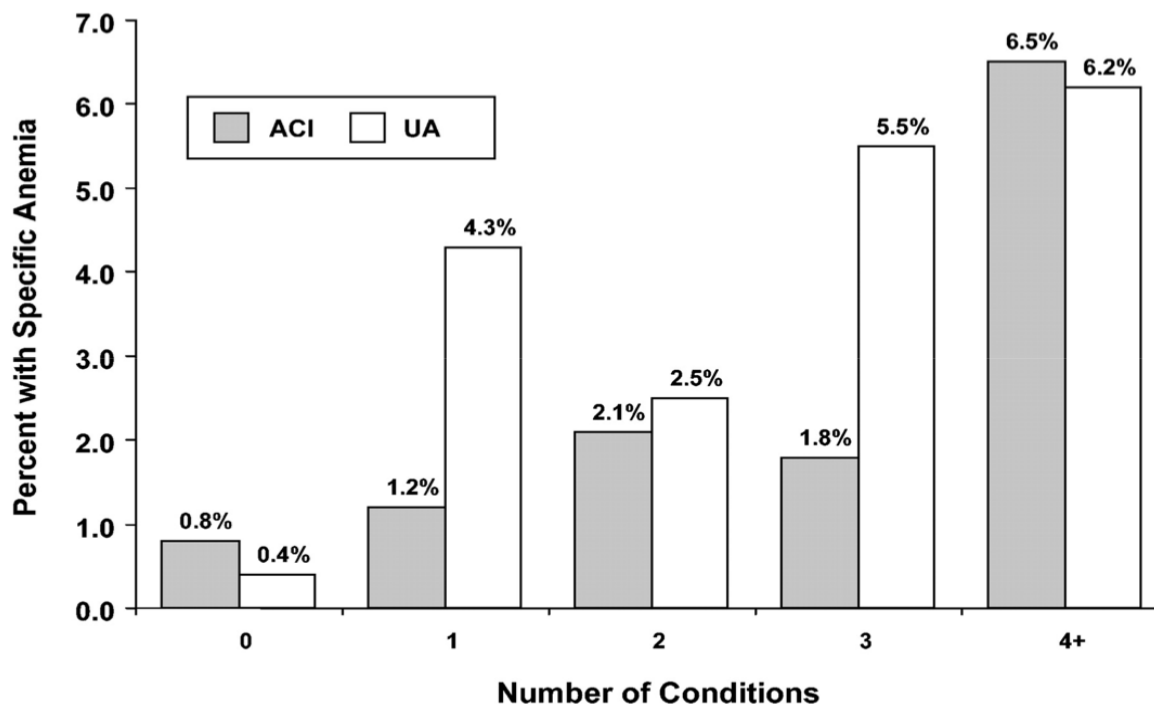
<b>Cause of anemia</b>	<b>Percentage of cases</b>
Anemia of chronic disease	30-45
Iron deficiency	15-30
Posthemorrhagic	5-10
Vit. B <sub>12</sub> , folate deficiency	5-10
Chronic leukemia or lymphoma	5
Myelodysplastic syndrome	5
No identifiable cause	15-25

Data from Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verghaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontol* 1992;38:111-7.

blood

JOURNAL OF  
THE AMERICAN  
SOCIETY OF  
HEMATOLOGY

**Figure 3. Percentage of persons 65 years and older with ACI and UA according to number of conditions present**



**Guralnik, J. M. et al. Blood 2004;104:2263-2268**

Conditions include asthma, arthritis, hypertension, stroke, cancer, congestive heart failure, and diabetes.

## **ACD: eziologia**

- **Essa è generalmente associata a**
  - **Infezioni croniche**
  - **processi infiammatori**
  - **neoplasie**

## **ACD: malattie associate**

- **infezioni croniche:**

- Polmonari (es: TBC, ascessi, BPCO, polmoniti)
- Endocarditi batteriche subacute
- Malattia infiammatoria pelvica
- Osteomielite
- Pielonefrite cronica
- Brucellosi
- Parassitosi sistemiche
- Infezione da HIV
- Micosi profonde sistemiche

## **ACD: malattie associate**

- **malattie infiammatorie croniche non infettive:**

- Artrite reumatoide (osservata nel 27% dei pazienti reumatologici ambulatoriali con artrite reumatoide e nel 58% dei nuovi ricoveri in reparti reumatologici)
- LES ed altre connettiviti
- Arterite di Horton ed altre vasculiti
- Polimialgia reumatica
- malattie infiammatorie croniche intestinali

# ACD: malattie associate

- **malattie neoplastiche**
  - Carcinomi
  - Linfoma di Hodgkin
  - Linfomi non Hodgkin
  - Leucemie
  - Mieloma
- *altre (epatopatia alcolica, insuff. cardiaca congestizia, trombosi, diabete, etc.)*



# ACD: meccanismi patogenetici

- Ridotta sopravvivenza eritrocitaria (da 120 a 60-90 gg)
- Insufficiente risposta eritroide midollare all' ipossia
  - Ridotta produzione ed azione di eritropoietina (EPO)
  - Inibizione dell' eritropoiesi
- Alterato metabolismo del ferro

## **ACD: ↓ sopravvivenza eritrocitaria**

- Modesta ma dimostrata da molti studi
- Dovuta a meccanismo extracorporeo
  - Possibile che ossido nitrico e superossido (derivanti dalla stimolazione citochinica\*) aumentino la rigidità della m. eritrocitaria
  - Possibile ruolo della neocitolisi (emolisi selettiva degli eritrociti neoformati causata da attivazione macrofagica)

\*In modelli sperimentali la sopravvivenza eritrocitaria correla inversamente con i livelli serici di IL-1 e TNF-alfa

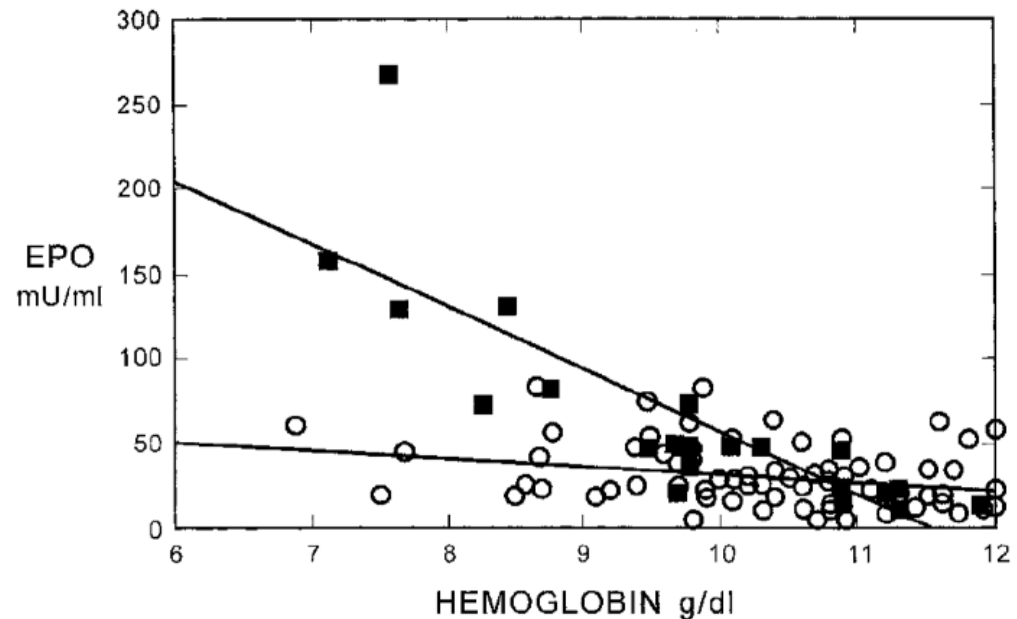
# **ACD: Insufficiente risposta eritroide midollare**

Il difetto dell' eritropoiesi è riconducibile a:

- Inappropriata secrezione di eritropoietina
- Diminuita risposta midollare all' eritropoietina

# ACD: Inappropriata secrezione di eritropoietina

nei pazienti con artrite reumatoide, neoplasie epiteliali, infezione da HIV esiste una relazione inversa fra Hb e livello di sEPO ma i livelli di sEPO SONO PIU' BASSI DI QUELLI OSSERVATI NEI PAZIENTI ANEMICI PER CARENZA MARZIALE.



*Fig. 2.* Erythropoietin titers versus hemoglobin levels in 74 anemic patients with cancer (circles) versus 24 patients with iron-deficiency anemia (squares). [Adapted from Cotes and Spivak (20) with permission.]

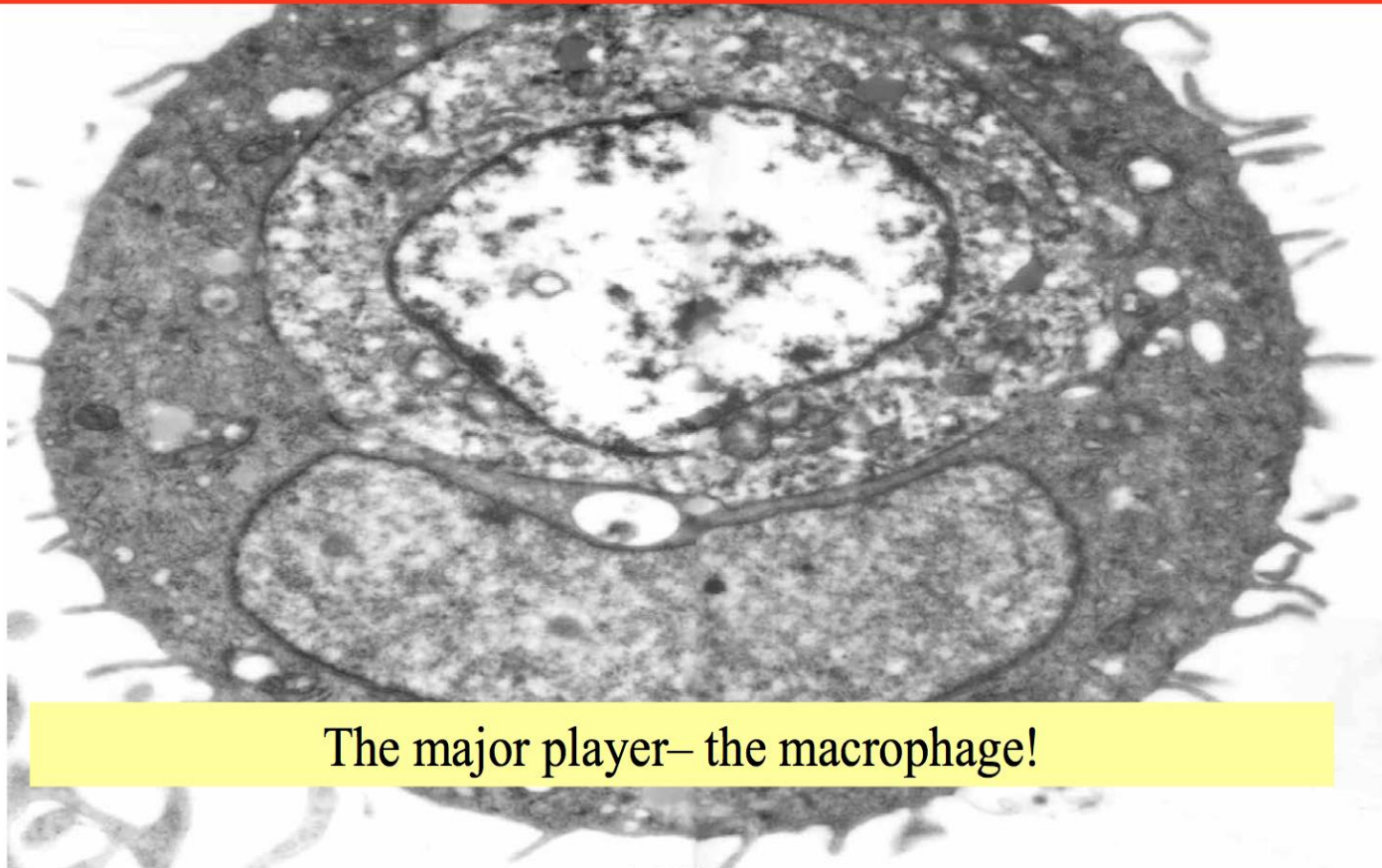
# ACD: Inibizione dell' eritropoiesi

- I valori di EPO sono inappropriati ai livelli di anemia
- Elevati livelli di TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  riducono la produzione di EPO da parte del rene
- Elevati livelli di TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  riducono la proliferazione di CFU-E indotta da EPO
- TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  prodotte da CD4+ linfociti infiltranti il rene causano un danno diretto alla area peritubulare renale e riducono la produzione di mRNA per EPO

# ACD: Anomalie del metabolismo del ferro

- Esiste una deficienza marziale funzionale che dipende da uno spostamento del Fe, dalla forma legata alla transferrina, (disponibile per l'eritropoiesi), a quella di deposito, legata alla ferritina.
- Il Fe tende a rimanere nelle cellule della mucosa intestinale, negli epatociti e nei macrofagi.
- Ciò determina una **< disponibilità del ferro per l'eritropoiesi** (e conseguente microcitosi-ipocromia, < sideroblasti midollari)

**Major pathophysiological mechanism in ACD**  
**Iron retention within cells of the RES**



The major player– the macrophage!

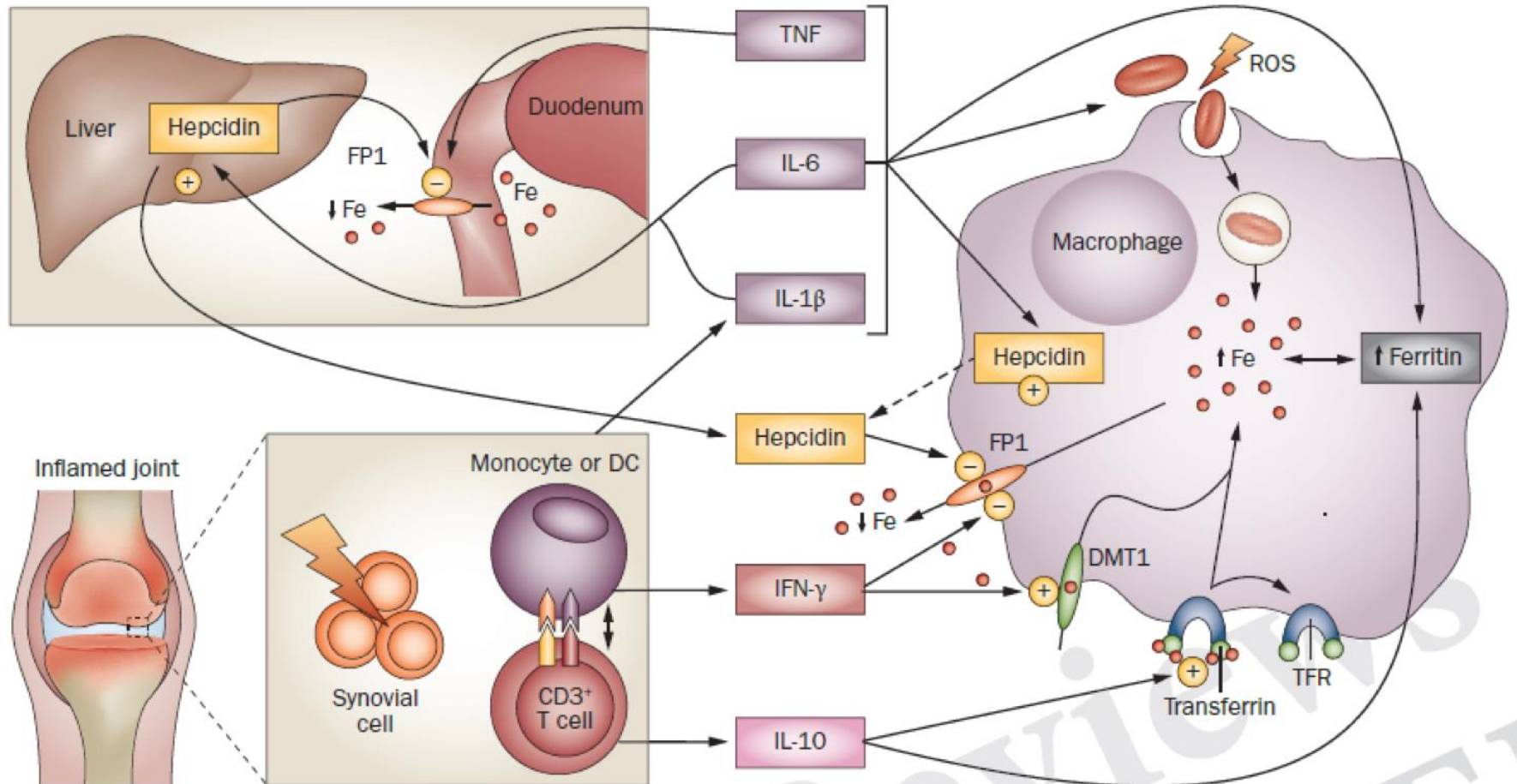
# Hepcidin: the master regulator of iron homeostasis

- 25 amino acid peptide with anti-microbial potential
- Expression induced by iron in the liver
- Stimulated also by LPS and IL-6 by an iron independent pathway—acute phase protein (blocked by TNF- $\alpha$ )
- Hepcidin over-expression leads to iron deficient anaemia and k.o. to iron overload
- Hepcidin inhibit duodenal iron absorption and macrophage iron release
- **Mechanism of action:** interferes with ferroportin thereby leading to ferroportin degradation and blockade of iron export



# Pathways for iron retention in ACD

*a collaborative work of acute phase proteins (Hepcidin) and cytokines*



# **ACD: ruolo delle citochine**

- **Le citochine infiammatorie attivano i monociti-macrofagi, esaltando l'eritrocito-cateresi**

# ACD: ruolo delle citochine

- Il TNF e l'IL-1 provocano una riduzione della sideremia e una ridotta incorporazione del ferro negli eritrociti
- Il TNF causa un' aumentata incorporazione e sequestro del ferro nei macrofagi
- L' IL-1 $\beta$  provoca un' aumentata sintesi di ferritina, senza un' aumento del recettore tissutale della transferrina, con formazione di un pool intracellulare non disponibile per l' emoglobinosintesi

## **ACD: ruolo delle citochine**

- L' IL-1, l' IFN- $\gamma$  e il TNF- $\alpha$  hanno un effetto inibitorio diretto sull' eritropoiesi

## **ACD:Caratteristiche eritrocitarie**

- Di solito anemia normocitica-normocromica, talora lievemente ipocromica-microcitica.
- Lieve ipocromia osservata più frequentemente della microcitosi (40-70% dei pazienti); in genere ipocromia precede lo sviluppo di microcitosi
- Assenza di marcata anisopoichilocitosi e di schistociti
- reticolociti diminuiti (moderatamente).

# ACD: indicatori metabolismo marziale

- **Sideremia ridotta**
- TIBC normale-ridotta
- Saturaz. Transferrinica normale-ridotta
- **Ferritinemia normale-elevata**
- TfR circolante (sTfR) non aumentato (rapporto TfR/ferritina inferiore rispetto a siderocarenza)
- Mielobiopsia (coloraz. citochimica di Pearls): depositi marziali non depleti

## ACD: Altri reperti biochimici

- > VES
- > reattanti della fase acuta: PCR,  $\alpha 2$  globuline, fibrinogeno, ceruloplasmina, aptoglobina, C3
- > della protoporfirina libera eritrocitaria (più lento che nei pazienti con anemia da carenza marziale)

## **ACD: DIAGNOSI**

- Importante considerare sempre altre possibili cause o concause di anemia
- escludere sempre: infiltrazione neoplastica midollare, fibrosi, emopatie primitive (es: MDS, mieloma)
- Fondamentale il contesto clinico; nel 30% dei casi non si riesce ad indentificare una causa precisa del quadro flogistico



# ACD: DIAGNOSI

- Diagnosi spesso difficile (frequenti i casi di anemia mista, multifattoriale)
- Spesso associata a “vera” carenza marziale (25-70% dei casi di artrite reumatoide):
  - Quando la ferritina è  $< 30$  mg/L certamente coesiste carenza marziale
  - Una ferritina  $> 200$  mg/L esclude certamente l'associazione di carenza marziale
- Possibile associazione con: deficit di vitamine emoattive, emorragia, emolisi, IRC, fibrosi o infiltrazione neoplastica midollare

# Anemia Differential Diagnosis

Parameter	ACD	IDA
Serum Iron Concentration	Reduced to normal	Reduced
Transferrin levels	Reduced to normal	Increased
Transferrin Saturation	Reduced to normal	Increased
Ferritin	Normal to increased	Reduced
Serum Transferrin Receptor	Normal	Increased
sTfR/log Ferritin	Low (<1)	High (>2)
Zinc Protoporphyrin IX	High	High
Bone Marrow Pearls	Normal	Reduced
Cytokines (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ )	Increased	Normal

Low (<1) **ACD/IDA** High (>2)

# Metabolismo Fe: metodi di studio



Ferritina sierica: espressione **diretta** del ferro di deposito  
 $1 \text{ ng/ml} = 8 \text{ mg Fe deposito}$



Recettore solubile TF nel siero: espressione **inversa** della disponibilità di ferro ai tessuti

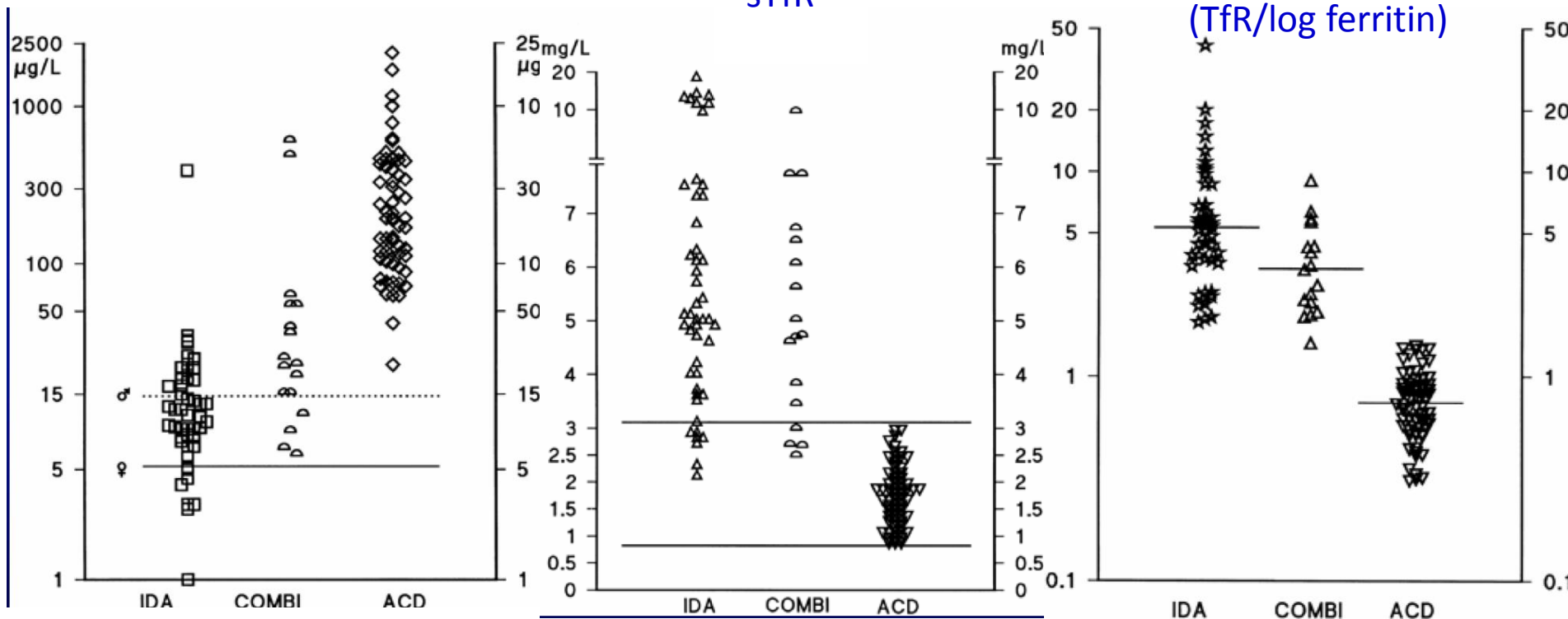
## Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency

By Kari Punnonen, Kerttu Irjala, and Allan Rajamäki

Ferritin

sTfR

TfR/F index  
(TfR/log ferritin)



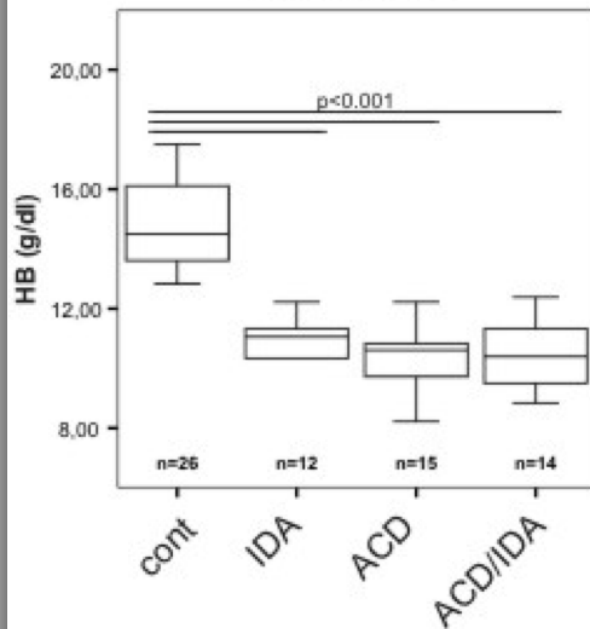
Several patients suffer from a combination of ACD and iron deficiency (**ACD/IDA**) as a consequence of inflammatory anemia and blood loss (mostly on the basis of gastro-intestinal or uro-genital bleeding)

Parameter	ACD	Both (ACD+IDA)
<b>Serum iron</b>	reduced	reduced
<b>Transferrin levels</b>	reduced to normal	reduced
<b>TfS</b>	reduced	reduced
<b>Ferritin</b>	normal to increased	reduced to normal
<b>sTfR</b>	normal	normal to increased
<b>sTfR/log ferritin</b>	low (<1)	high (>2) ?
<b>cytokines levels</b>	increased	increased

# Differential diagnosis between ACD, IDA and ACD/IDA

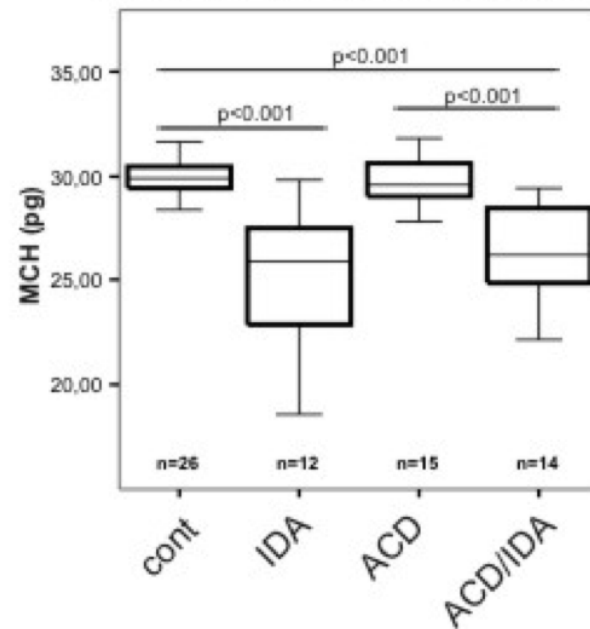
A

hemoglobin



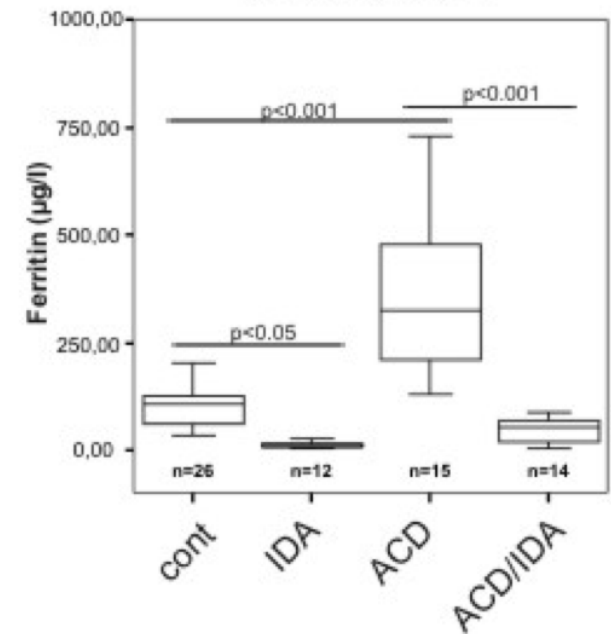
B

mean corpuscular hemoglobin



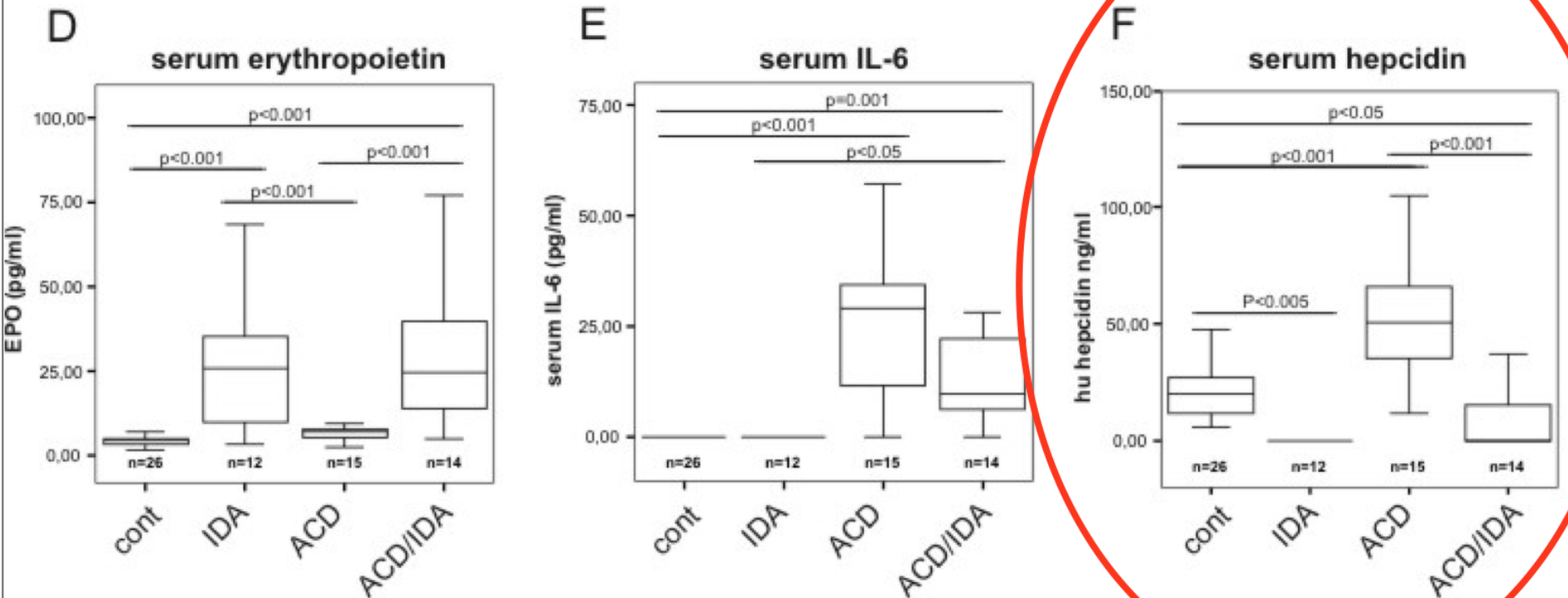
C

serum ferritin



Note: Patients characterisation according to sTfR/log ferritin (ACD  $<1$ , ACD/IDA  $>2$ )

## Differential diagnosis between ACD, IDA and ACD/IDA



Note: Patients characterisation according to sTfR/log ferritin (ACD <1, ACD/IDA >2)

## Assessment of iron status in the setting of inflammation and anemia

Ferritin expression is more affected by iron overload and inflammation

Hepcidin expression is more affected by the needs of iron for erythropoiesis than by inflammation

Hepcidin levels closely correlate to sTfR/log ferritin ratio in patients with inflammation, thus both parameters may be useful to differentiate between absolute versus relative iron deficiency (Hepcidin currently not widely available)

Hematological indices (MHC, MCV, MCHC and combination with sTfR) may add additional information on true iron availability for erythropoiesis in patients with ACD and specifically in those with sTfR/log ferritin between 1 and 2



# ACD: terapia

- L' anemia spesso è lieve-moderata, non sempre è necessario un trattamento
- Il meccanismo patogenetico dell' ACD ha un significato finalistico “protettivo” ?
  - (ruolo dell' iposideremia nell' inibire la crescita di microrganismi patogeni o di cellule neoplastiche ?)
- Tuttavia l' anemia può essere severa e sintomatica, richiedere trasfusioni, ridurre significativamente la QoL, e compromettere la dose-intensity della chemioterapia antitumorale

# Therapeutic options in patients with ACD

**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

\* This treatment is for the short-term correction of severe or life-threatening anemia. Potentially adverse immunomodulatory effects of blood transfusions are controversial.

† Although iron therapy is indicated for the correction of anemia of chronic disease in association with absolute iron deficiency, no data from prospective studies are available on the effects of iron therapy on the course of underlying chronic disease.

‡ Overcorrection of anemia (hemoglobin >12 g per deciliter) may be potentially harmful to patients; the clinical significance of erythropoietin-receptor expression on certain tumor cells needs to be investigated.

## Transfusion therapy results in iron overload



200–250 mg iron:  
Whole blood: 0.47 mg iron/mL  
'Pure' red cells: 1.16 mg iron/mL

- **Transfusion**
- 1 blood unit contains 200 mg iron
- ~20 g iron transfused with 100 blood units
  - Normal body iron: 3-4 g
- **In MDS**
- ~90% of patients with MDS become transfusion dependent
- Overload can occur after 10–20 transfusions

**Iron overload is an inevitable consequence**

## EPO: Meccanismo di azione

- Favorisce l'entrata di BFU-E in ciclo
- previene l'entrata in apoptosi di CFU-E
- aumenta la sintesi di m-RNA per catene globiniche
- aumenta l'espressione di TFR sulla superficie della cellula

## Terapia con EPO

### Vantaggi:

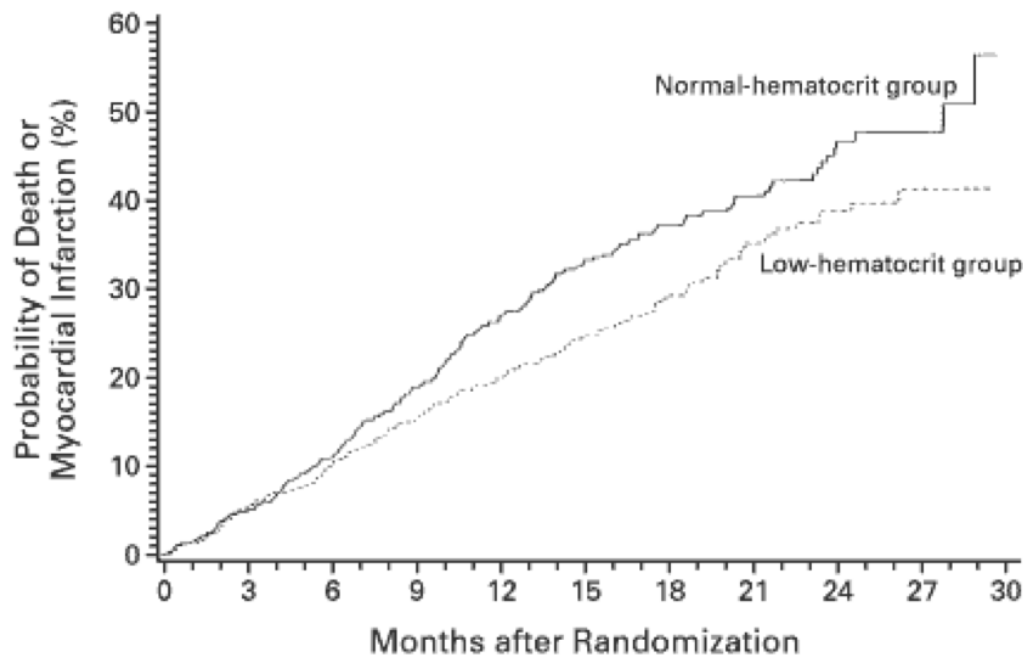
- Trattamento fisiologico
- Netto miglioramento della qualità di vita
- Terapia domiciliare possibile
- Ottima tolleranza

### Svantaggi:

- Efficace solo in una frazione dei pazienti (circa 2/3)
- Efficace dopo settimane
- Terapia costosa

# Therapeutic end points

a normal target hemoglobin may not be optimal!!



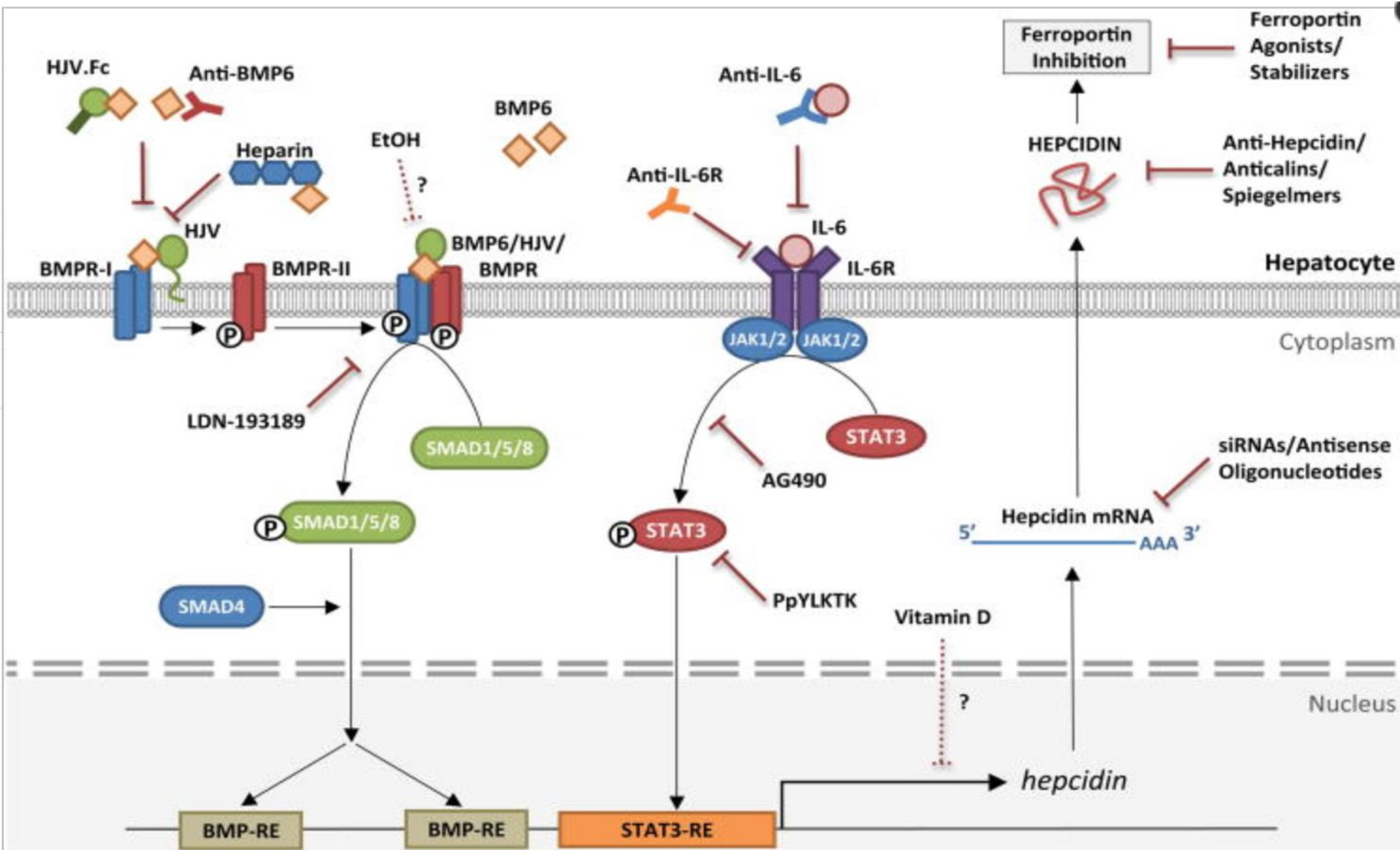
No. AT Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Normal hematocrit	618	540	476	415	353	259	186	124	69	26	
Low hematocrit	615	537	485	434	391	292	216	131	80	20	

**dialysis patients**

**lowest risk of death  
with hematocrit levels  
between 33-36%**

*Locatelli et al. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:121-32*

# Inhibitors that target the hepcidin-ferroportin axis are potential therapeutic avenues for treating ACD



# Erythroferron- erythropoiesis inducible suppressor of hepcidin synthesis

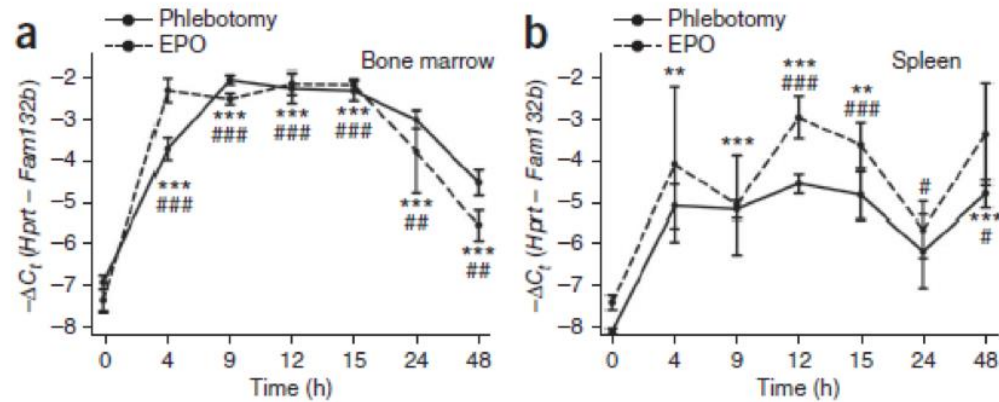
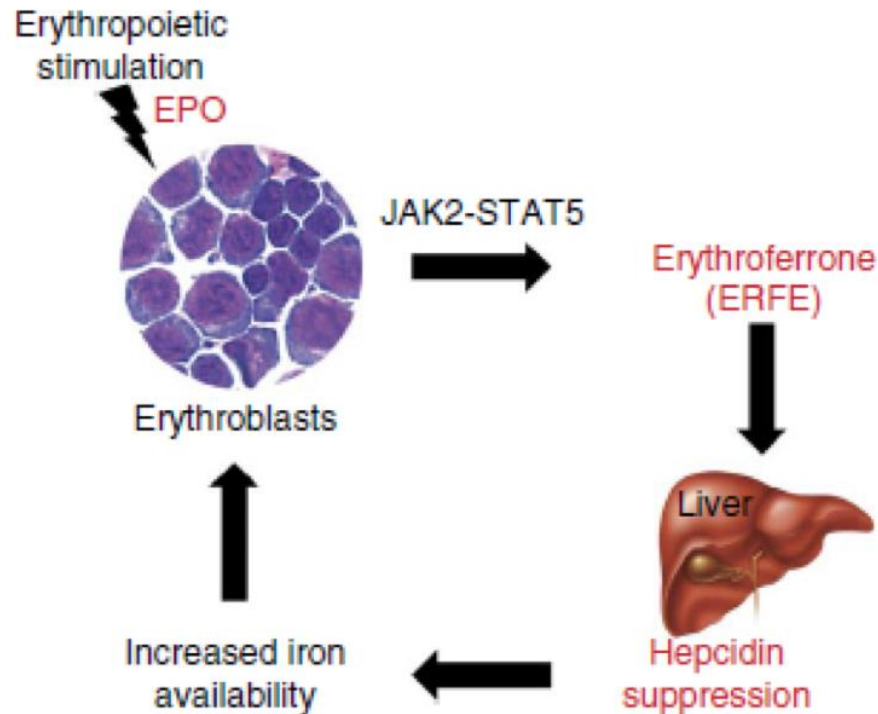


Figure 2 Induction of ERFE-encoding *Fam132b* mRNA levels after phlebotomy (500  $\mu$ l) or treatment with EPO (200 U). (a,b) *Fam132b*



Kautz et al. Nat Gen 2014



# **ACD: “take home message”**

- **L' ACD è una condizione assai frequente nell' anziano.**
- **La sua presenza va sempre sospettata e valutata in rapporto al quadro generale.**
- **Accanto al trattamento della malattia di base, è da considerare il possibile ruolo terapeutico dell' rHEPO**

## **ACD: “take home message”**

- **Considerare gli effetti della correzione dell’anemia sul decorso della malattia sottostante!!**
- **Valutare il bilancio tra i vantaggi (radiosensibilizzazione; performance cardiaca, QoL) rispetto agli svantaggi (feeding dei patogeni, immunosoppressione) dei vari trattamenti**
- **Definire degli end points terapeutici che siano associati a**
  - \* **buona qualità di vita**
  - \* **miglior outcome per la malattia sottostante**