



AIGO Lazio incontra i medici del territorio

24 Gennaio 2020, 7 Febbraio 2020, 21 Febbraio 2020, 6 Marzo 2020



**Hotel San Giovanni
Via Licia 5/7 – 00183 Roma**

Responsabile scientifico: Dott.ssa Maria Carla Di Paolo

ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG



P.O. FROSINONE-ALATRI

U.O.C. Gastroenterologia

Direttore : Dott. Stefano Brighi

Iron deficiency anaemia

Anthony Lopez, Patrice Cacoub, Iain C Macdougall, Laurent Peyrin-Biroulet

Lancet 2016; 387: 907-16

Prevalence of anaemia, iron deficiency, and iron deficiency anaemia

Anaemia	%
General population ²⁰	32.9
Men (15–60 years) ²¹	12.7
School-age children (>5 years) ²¹	25.4
Elderly (>60 years) ²¹	23.9
Preschool children (0–5 years) ²²	43.0
Non-pregnant women and girls (15–49 years) ²²	29.0
Pregnant women and girls (15–49 years) ²²	38.0

~ 33%



Iron deficiency

Children (<2 years) ²³	9.0
Children (3–5 years) ²⁴	4.5
Adolescent girls (12–19 years) ²⁴	15.6
Women (20–49 years) ²⁴	15.7
Pregnant women and girls (12–59 years) ²⁵	18.0

50%
Anemie totali

Iron deficiency anaemia

General population ²⁶	12.2
Hospital-based population ²⁷	23.0

ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG

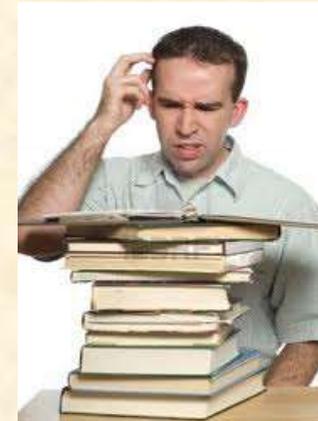
- ❖ **OMEOSTASI DEL FERRO**
- ❖ **DEFICIT DI FERRO**
- ❖ **CAUSE DEFICIT DI FERRO**
- ❖ **DIAGNOSI LABORATORIO**
- ❖ **DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE**
- ❖ **TERAPIA**



ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA :

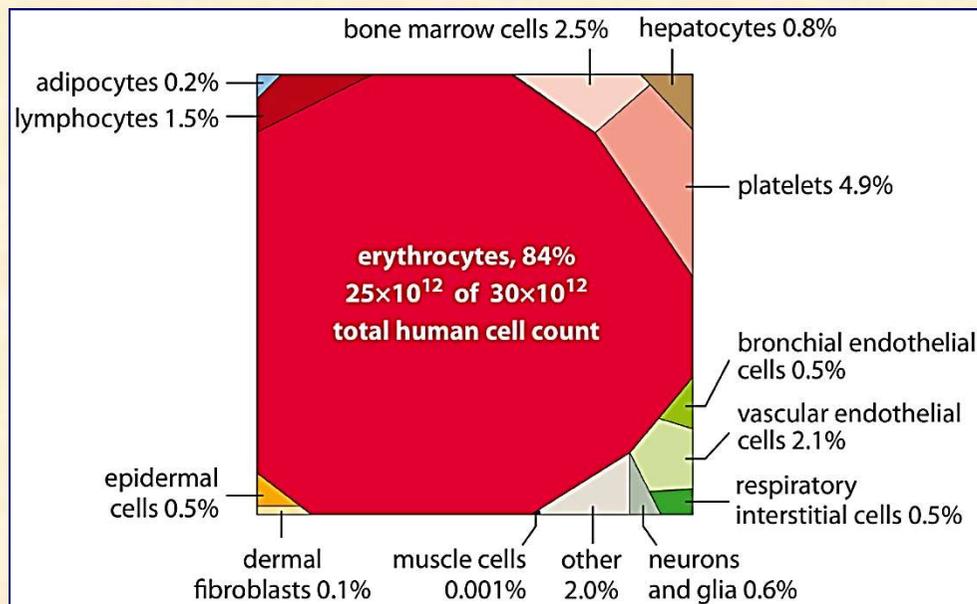
UN ROMPICAPO PER IL MMG

- ❖ **OMEOSTASI DEL FERRO**
- ❖ DEFICIT DI FERRO
- ❖ CAUSE DEFICIT DI FERRO
- ❖ DIAGNOSI LABORATORIO
- ❖ DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE
- ❖ TERAPIA



- **FERRO** micronutriente essenziale per la vita e per la produzione dei Globuli Rossi (RBCs)
- **RBCs sono le cellule più numerose del corpo umano :**

The distribution of the number of human cells by cell type.



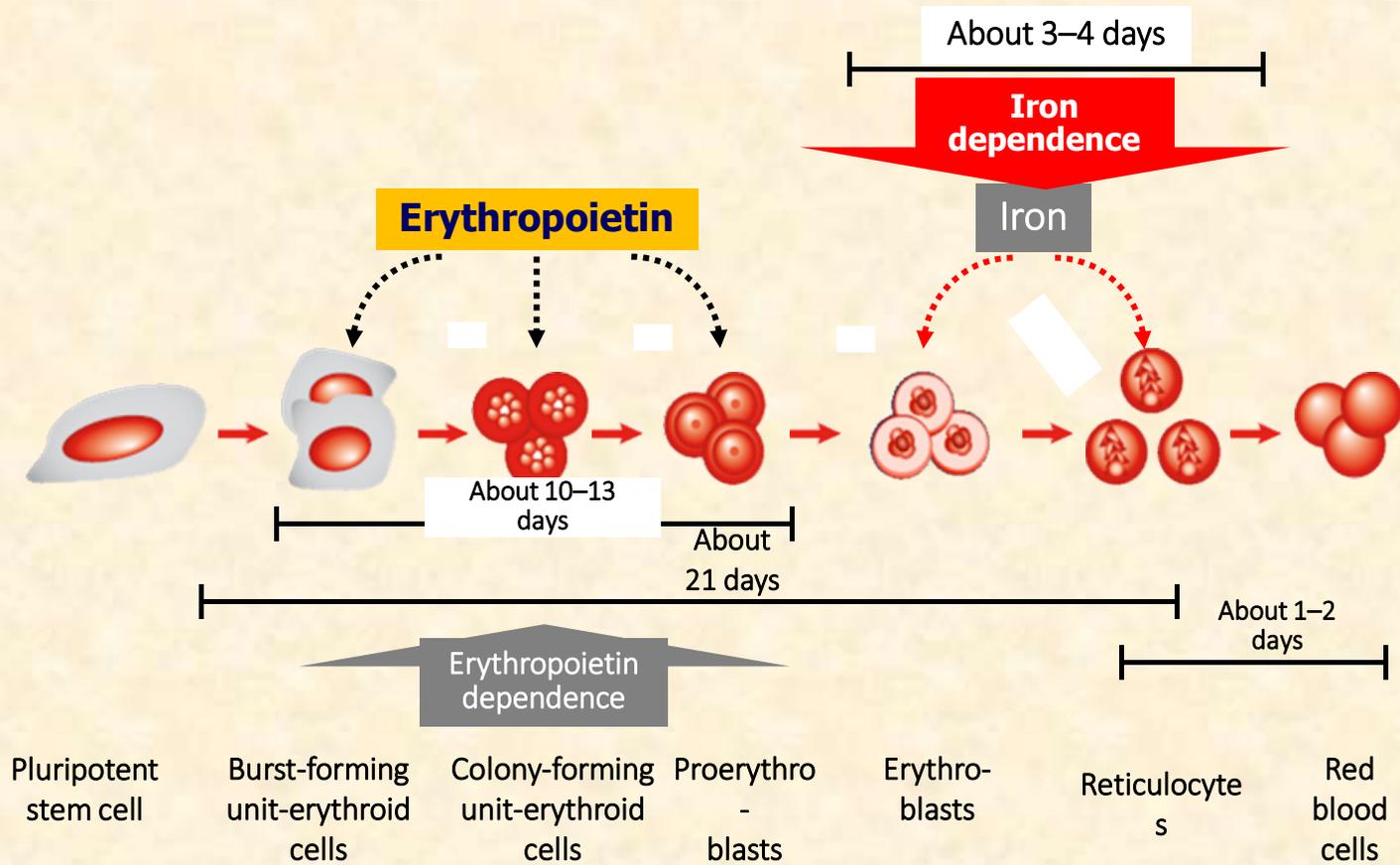
RBCs

84% cellule corpo umano : 25 trilioni

Produzione : 200 bilioni al giorno

2.4 milioni/secondo

Eritropoiesi : ruolo Eritropoietina e Ferro



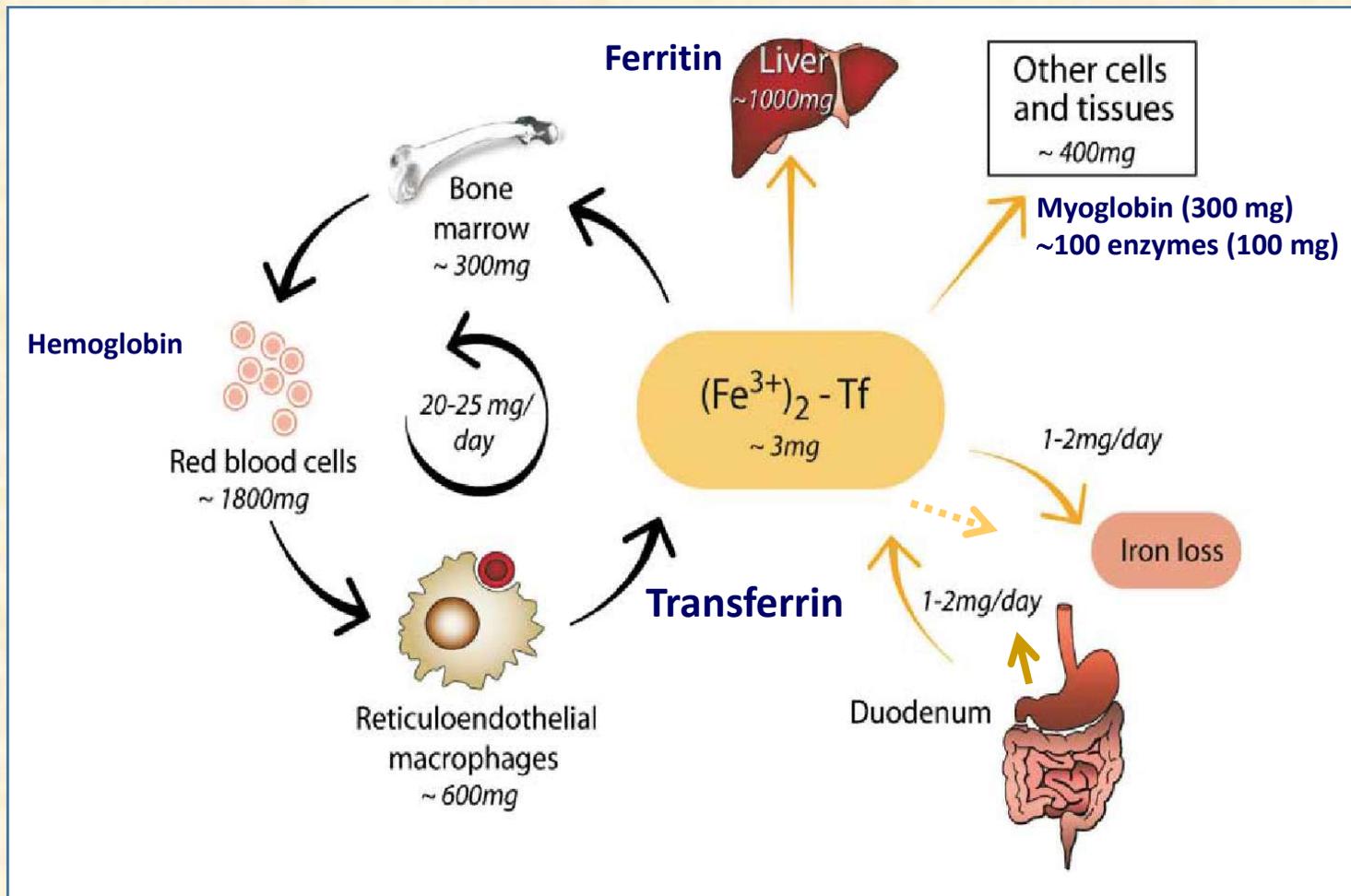
- **Metabolismo del Ferro è altamente «conservativo»**
- **Individuo sano : contenuto Ferro ~ 3 g donna - 4 g uomo**
- **RBCs circolanti : Ferro+Eme ~ 2 g**
- **Apporto dieta : 1 – 2 mg/die**
- **Perdita da : esfoliazione mucose – ciclo mestruale : 1 – 2 mg/die**
- **Ricircolo continuo del Ferro : 25 mg/die dai GBRs senescenti che concludono il ciclo vitale grazie ai macrofagi della milza**

Balancing Acts: Molecular Control of Mammalian Iron Metabolism

Review

Matthias W. Hentze,¹ Martina U. Muckenthaler,²
 and Nancy C. Andrews^{3,*}

Omeostasi del Ferro

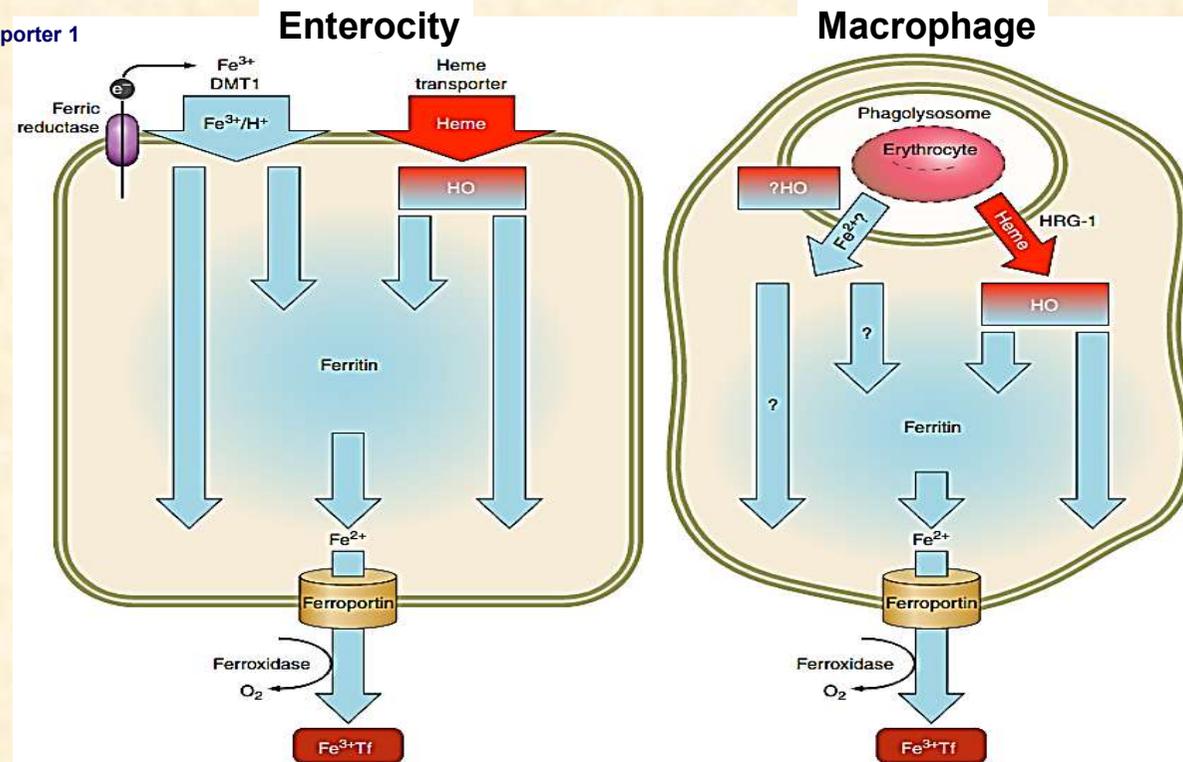


ALIMENTI

EME-Fe²⁺ (ione ferroso) : carne, pesce, pollo

NON-EME Fe³⁺ (ione ferrico) : vegetali, cacao, thè nero, cereali, frutta secca, ecc.

DMT1 = Divalent Metal Transporter 1

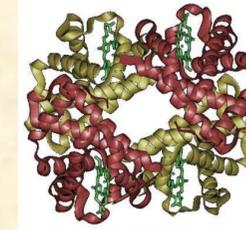


Sideremia

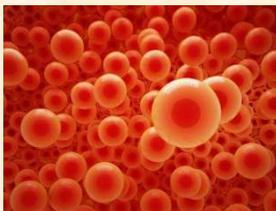
- **La sideremia esprime la quantità del cosiddetto "ferro circolante", cioè quello legato alla transferrina come ione ferrico (Fe^{3+})**
- **La concentrazione sierica del Fe^{3+} si riduce dopo che i depositi sono completamente esauriti e prima che diminuisca l'emoglobina**
- **I valori di riferimento sono variabili in base a : sesso, età, performance status**

- **Uomini: 65 - 176 $\mu\text{g}/\text{dL}$**
- **Donne: 50 - 170 $\mu\text{g}/\text{dL}$**
- **Bambini: 50 - 120 $\mu\text{g}/\text{dL}$**
- **Neonati: 100 - 250 $\mu\text{g}/\text{dL}$**

Emoglobina - Hb



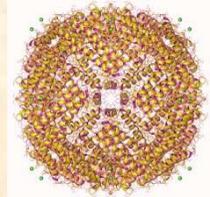
- Proteina coniugata tetramerica solubile, pesante circa 64.000 dalton
- Le catene del tetramero fisiologicamente sono a due a due uguali : due appartenenti alla **classe α** e due alla **classe β**
- Ognuna delle 4 catene polipeptidiche è legata covalentemente ad un gruppo prostetico detto EME
- Ogni EME è costituito da un complesso Fe^{3+} - protoporfirina IX responsabile del legame facilmente reversibile con l' O_2 .
- L'EME trasporta l' O_2 necessario a tutti i distretti del corpo tramite i **globuli rossi**



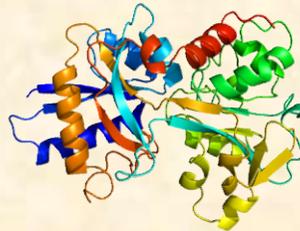
Valori Hb

- **Bambini 0.5-4 y : >11 g/dL**
- **Bambini 5-11y : >11.5 g/dL**
- **Bambini 12-14 y : >12 g/dL**
- **Uomini >15y : >13 g/dL**
- **Donne >15 y : >12 g/dL**
- **Gravidanza : >11 g/dL**

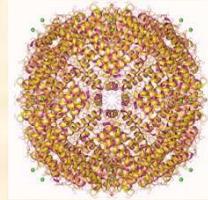
- **Depositi Ferro : fegato e milza nel citoplasma degli epatociti e macrofagi come Ferritina**



- **Deposito Ferro : nei muscoli legato alla Mioglobina**
- **Tutte cellule contengono Ferro : produzione energia e metabolismo**
- **Ferro distribuito ai tessuti attraverso il plasma : 2-4 mg tramite una proteina : la Transferrina**



Ferritina



- **Proteina globulare dal diametro di 13 nm con un nucleo di 6 nm in cui è contenuto il ferro.**
- **All'interno della struttura a pori della ferritina, gli ioni ferro rimangono intrappolati e formano il minerale **ferridrite** $[\text{FeO}(\text{OH})]_8[\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4)]$ insieme a fosfati e ioni idrossido.**
- **Nella ferritina, il ferro è rinchiuso all'interno in un **guscio proteico**, l'**apoferritina**, che può captare il Fe^{2+} (ione ferroso) e ossidarlo affinché venga depositato come Fe^{3+} (ione ferrico).**

Jacobs A, Miller F, Worwood M, et al. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br Med J 1972; 4:206-8.

Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron store. N Engl J Med 1974; 290:1213-6.

Ferritina



**Il dosaggio della ferritina plasmatica - ferritinemia -
è impiegato principalmente per **quantificare le
riserve di ferro** presenti nell'organismo**

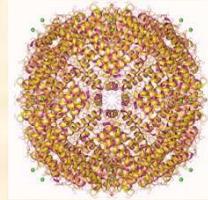
Valori normali di Ferritina

- **Donne: 20-120 µg/L**
- **Uomini: 20-200 µg/L**

Jacobs A, Miller F, Worwood M, et al. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. Br Med J 1972; 4:206-8.

Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron store. N Engl J Med 1974; 290:1213-6.

Ferritina



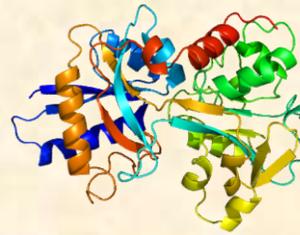
FERRITINA ALTA : CAUSE

- **Alimenti contenenti Fe ++**
- **Fe x os, e.v. ++**
- **Emocromatosi, emosiderosi**
- **Infezioni croniche**
- **Neoplasie maligne**
- **Emopatie**
- **Epatopatie acute e croniche**
- **Alcolismo**

FERRITINA BASSA : CAUSE

- **Anemia sideropenica**
- **Anemie emolitiche croniche**
- **Deficit nutrizionali**
- **Malassorbimenti**
- **Emorragie acute**
- **Perdite croniche (app. digerente, app. urologico, ginecologico ecc.)**
- **Gravidanza**
- **Artrite reumatoide**

Transferrina



78 Kda

- ❖ **Glicoproteina che trasporta il ferro nel sangue : 2-4 mg**
- ❖ **Sintetizzata nel fegato**
- ❖ **Possiede *due siti* di legame per lo ione ferrico (Fe^{3+})**
- ❖ **Non ha affinità per lo ione ferroso (Fe^{2+})**
- ❖ **Nel sangue, la transferrina si trova :**

- **forma Saturata (~50%) : legata a $2Fe^{3+}$**
- **forma Insatura : non legata al Fe^{3+}**

Sideremia

Capacità Ferro Legante
 (TIBC)
Transferrinemia

❑ **TSAT - % Saturazione della Transferrina = $\frac{\text{Sideremia } \mu\text{g/L}}{\text{Transferrina mg/dL} \times 1,42} \times 100$**
 (considerando che 1 mg transferrina trasporta 1,42 gr. di Fe^{3+})

CALCOLO DELLA PERCENTUALE DI SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA - TSAT

Sideremia (o ferro) mcg/dL

Transferrina mg/dL

Calcola

NOTA

Se sei in possesso del solo valore di sideremia (come spesso accade) devi effettuare anche l'esame per la transferrina. La sideremia infatti è soggetta a molte variazioni, pertanto viene valutata in rapporto alla transferrina che è il "trasportatore" del ferro nell'organismo.

COME VIENE EFFETTUATO IL CALCOLO?

La formula applicata è la seguente:

$Sideremia / (Transferrina \times 1,42) \times 100$

[Home](#)

[Chi siamo](#)

[Come aiutarci](#)

[L'emocromatosi](#)

[News](#)

[Articoli](#)

[Per i medici](#)

[Domande e risposte](#)

[Contatti](#)

[Centri di diagnosi e cura](#)

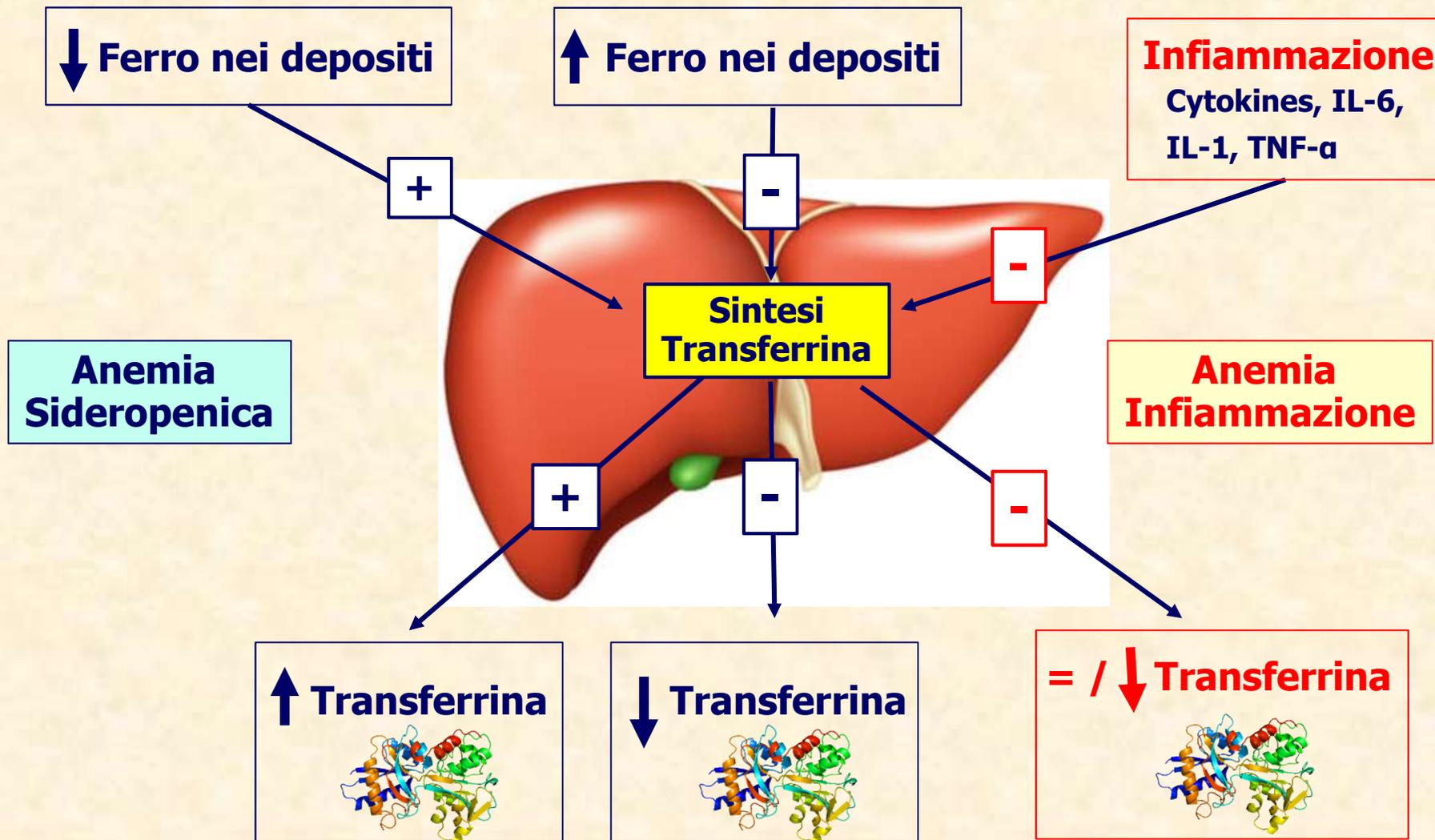
[Notiziario](#)

[Link](#)

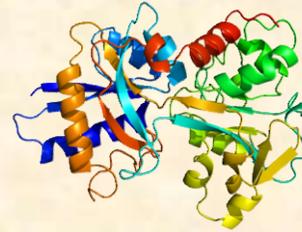
TSAT = % Saturazione della Transferrina

Valori normali = M : 20% – 50% F : 15% – 50%

Regolazione Sintesi della Transferrina



Transferrina (TIBC)



Valori normali : 240 – 360 mg/dL

TIBC ALTA : CAUSE

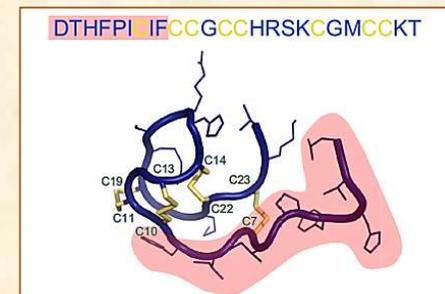
- **Emorragie**
- **Anemie sideropeniche**
- **Stati ipossici**
- **Uso contraccettivi orali**
- **Gravidanza**
- **Allattamento**
- **Bambini (2-10 aa)**

TIBC BASSA : CAUSE

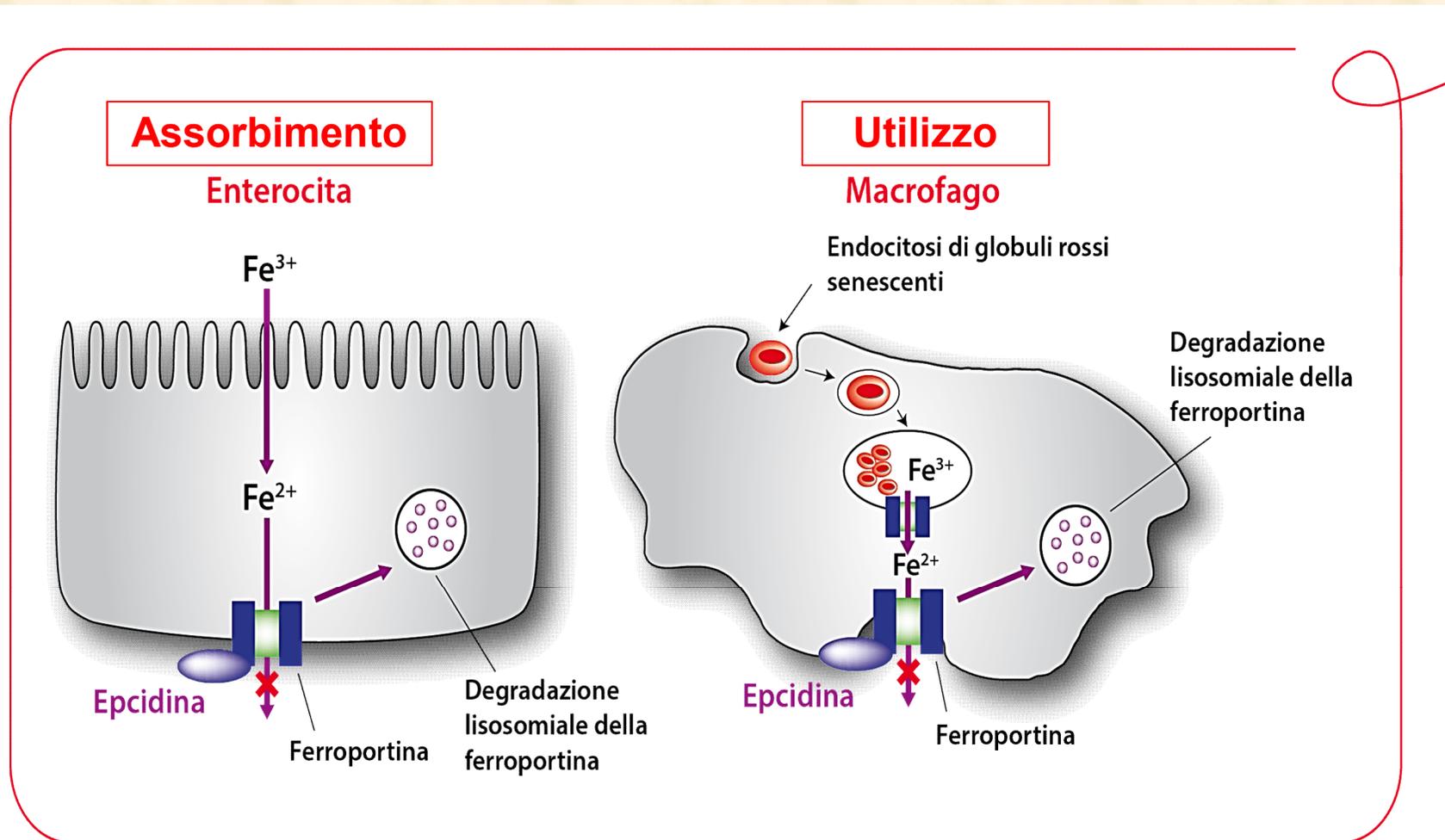
- **Stati infiammatori acuti e cronici**
- **Emocromatosi**
- **Malnutrizione**
- **Malattie epatiche (cirrosi, insuff. epatica)**
- **Malattie renali (sind. nefrosica)**
- **Terapia cloramfenicolo o ACTH**
- **Atransferrinemia (aut. recessiva)**

HEPCIDIN: **HEPATIC BACTERICIDAL PROTEIN**

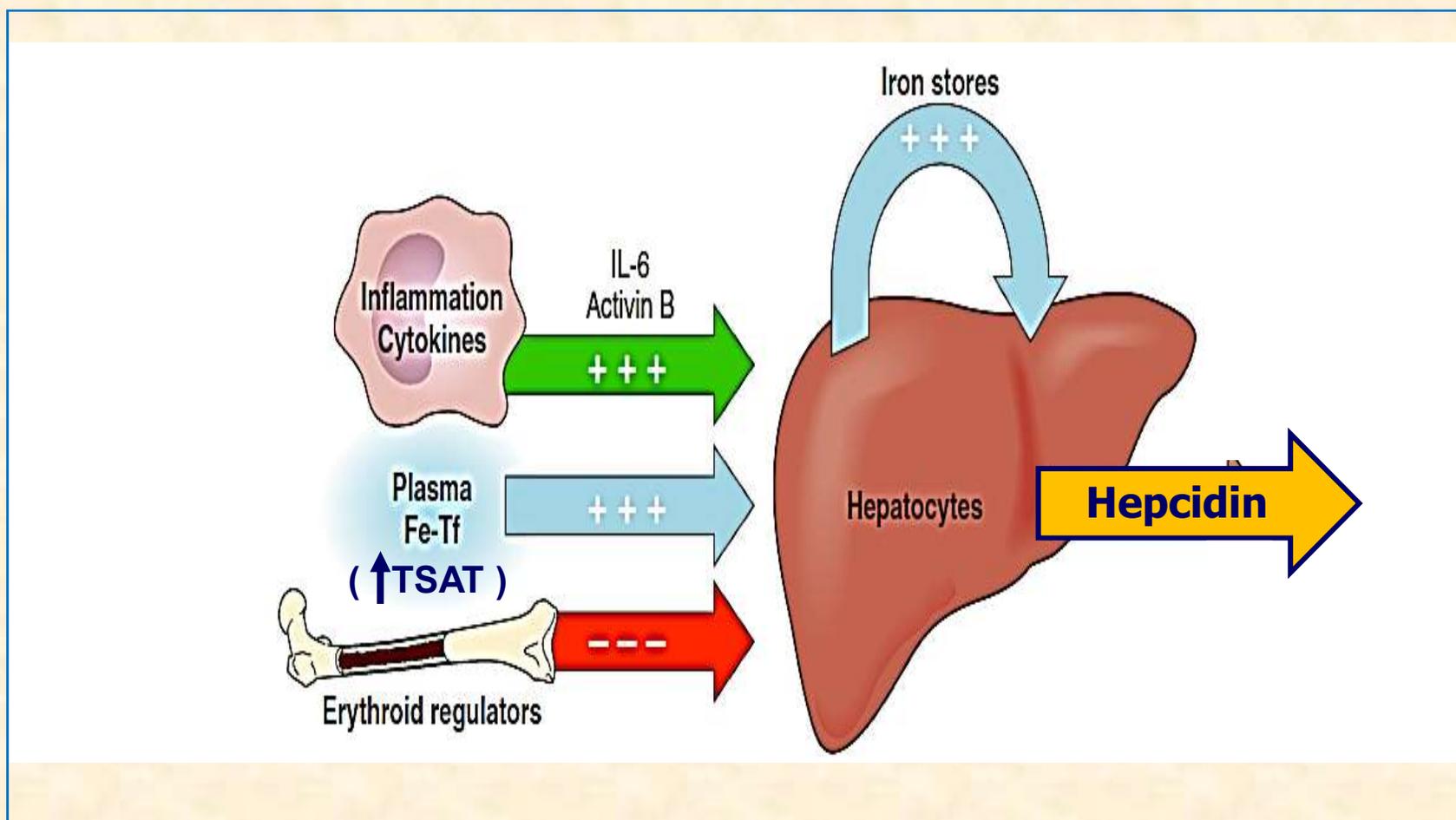
- **Ormone peptidico prodotto dal fegato che regola l'omeostasi del ferro**
- **Costituita da una proteina di 25 aminoacidi**
- **Ottenuta mediante il clivaggio di un grosso precursore, la proepcidina**
- **Proteina della fase acuta** : aumenta in corso di infiammazione
- **Proprietà anti-batteriche**



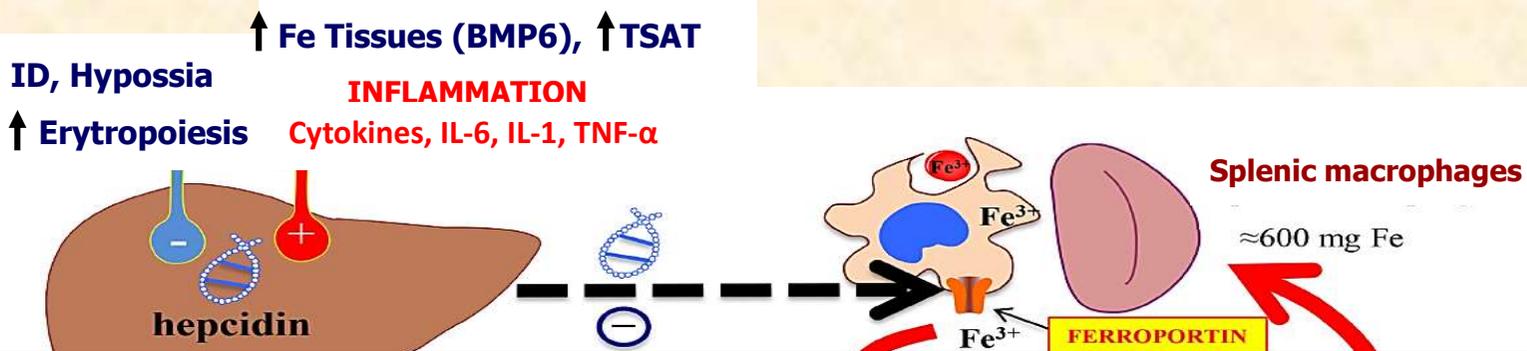
MECCANISMO D'AZIONE DELLA EPCIDINA



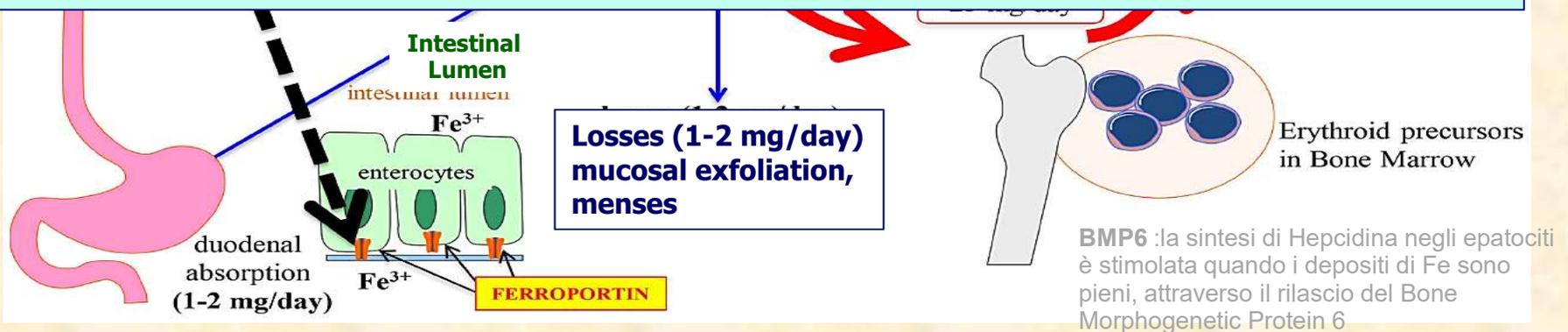
REGOLAZIONE DELLA SINTESI DELL'EPICIDINA NEL FEGATO



Metabolismo del Ferro



- La perdita di Fe non è modulata dall' eccesso o dalla carenza di Fe
- La regolazione del contenuto corporeo di Fe dipende esclusivamente dall'assorbimento del Fe della dieta



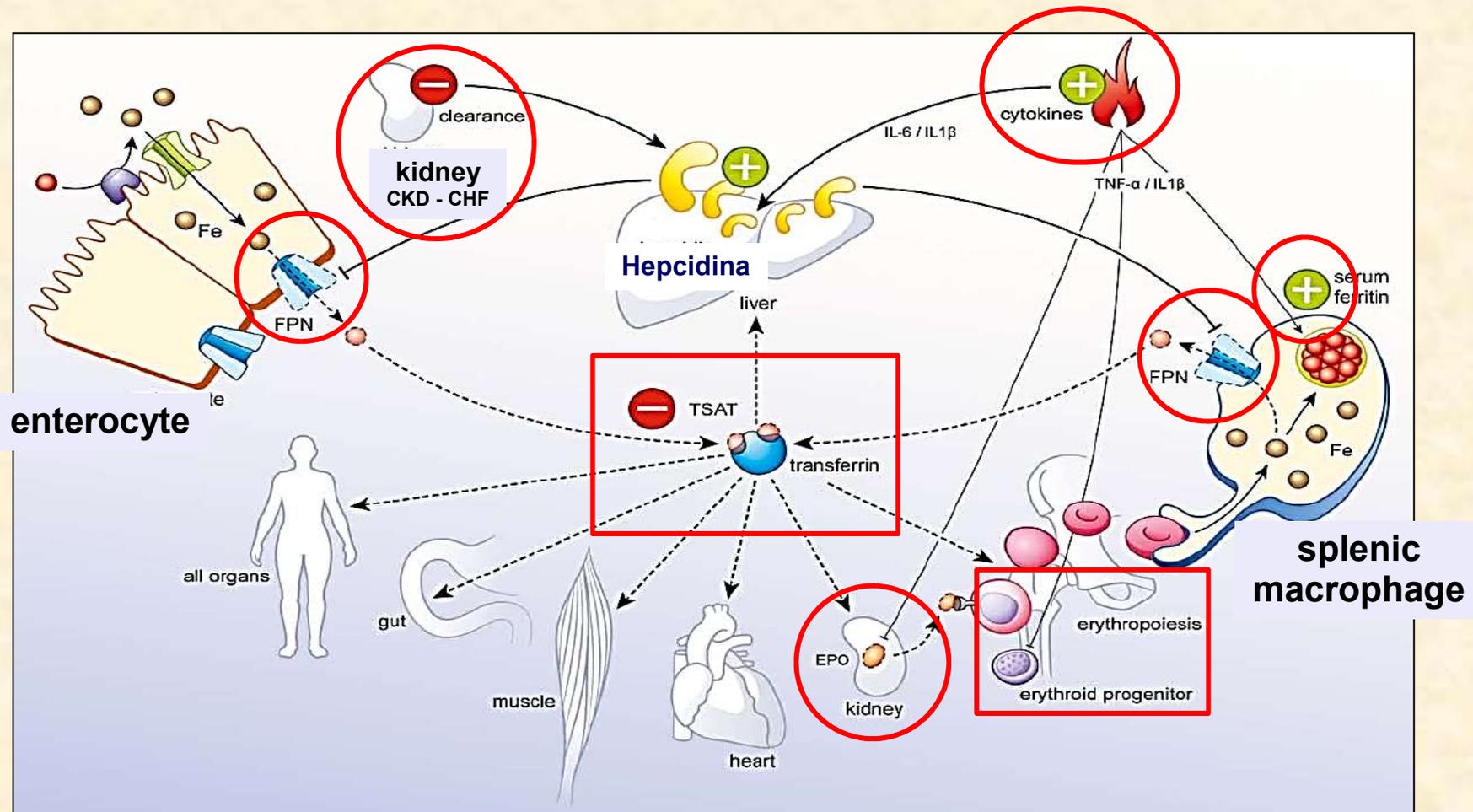
Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820

Deficienza di ferro nell'inflammatione : patofisiologia



ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG

- ❖ OMEOSTASI DEL FERRO
- ❖ **DEFICIT DI FERRO**
- ❖ CAUSE DEFICIT DI FERRO
- ❖ DIAGNOSI LABORATORIO
- ❖ DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE
- ❖ TERAPIA





CRITICAL REVIEW

Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
Axel Dignass⁵ | Wolfram Doeberl⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820



**Il deficit di Ferro è una condizione clinica
nella quale il Ferro disponibile è insufficiente
a soddisfare le necessità dell'organismo;
può associarsi o meno ad anemia**



CRITICAL REVIEW

Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820



- ❖ **ASSOLUTO** si verifica quando i **depositi di ferro totali nell'organismo si esauriscono**, comunemente a causa della scarsa assunzione con la dieta o sanguinamento occulto. La quantità di ferro immagazzinato non è più sufficiente a soddisfare le richieste di eritropoiesi.^{1,2}
- ❖ **FUNZIONALE** si riferisce al **mancato rilascio di ferro** necessario al mantenimento di una eritropoiesi efficace. Può verificarsi anche quando l'organismo ha adeguate riserve di ferro (*ferro intrappolato* !)
Il risultato è che la **TSAT** è bassa in questi pazienti nonostante una ferritina normale o elevata.²

1. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116(23):4754-4761. 2. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:S4-S8.

DEFICIT DI FERRO FUNZIONALE

Condizione che può essere causata da:

- ❖ **Uso di agenti stimolanti l'eritropoiesi (EPO)**, che rapidamente riducono il ferro circolante²
- ❖ **Inflammation** (es. malattia infiammatoria intestinale, l'artrite reumatoide, l'insufficienza renale cronica ecc.), che stimola la sintesi epatica di **epcidina** che diminuisce la disponibilità di ferro legato alla transferrina nel sangue^{1,2};

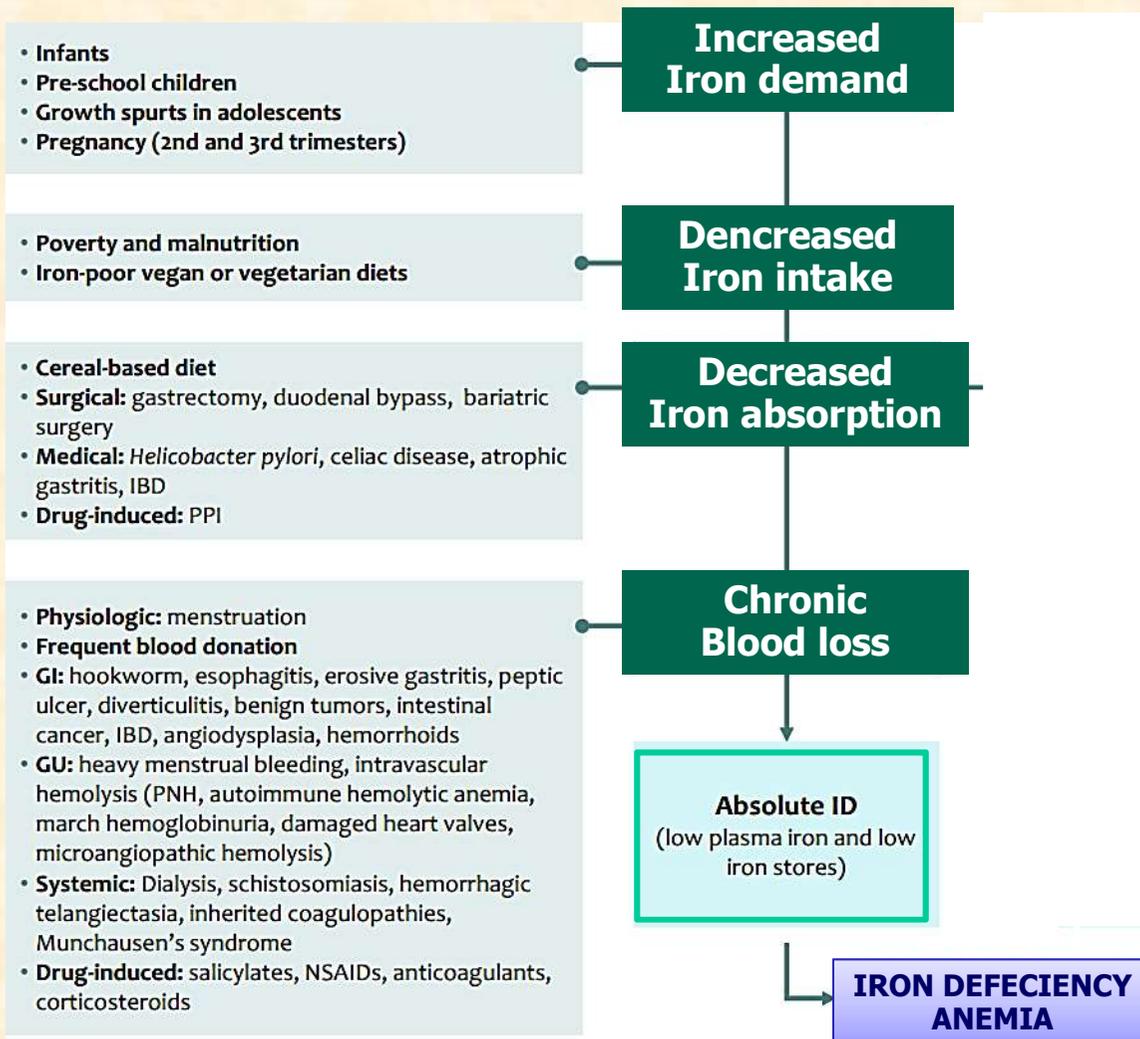
1. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116(23):4754-4761. 2. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:S4-S8.

ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG

- ❖ OMEOSTASI DEL FERRO
- ❖ DEFICIT DI FERRO
- ❖ **CAUSE DEFICIT DI FERRO**
- ❖ DIAGNOSI LABORATORIO
- ❖ DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE
- ❖ TERAPIA



CAUSE CARENZA DI FERRO (ID) CHE PORTANO ALL' ANEMIA (IDA)



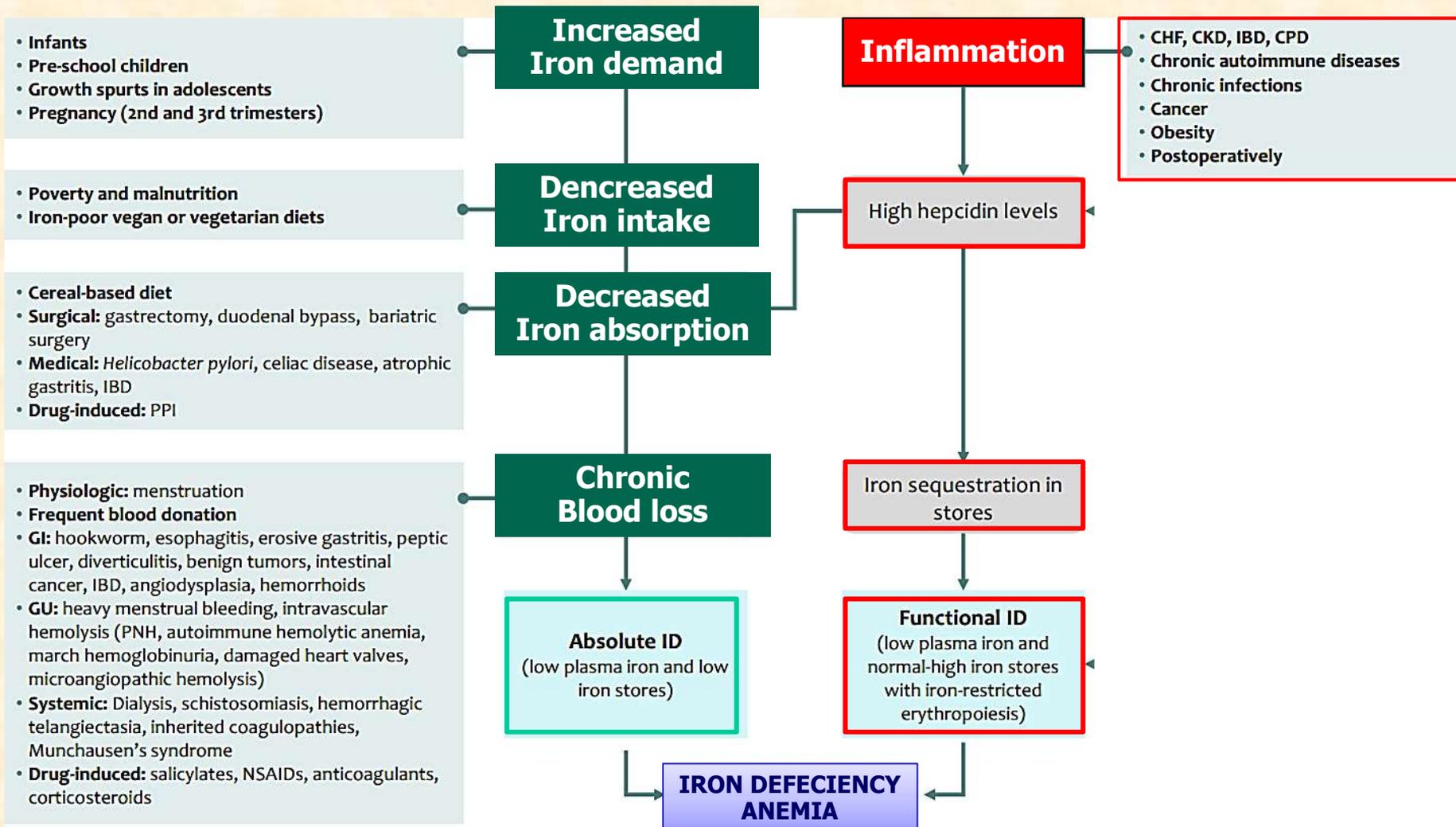
Iron deficiency anaemia revisited

Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT

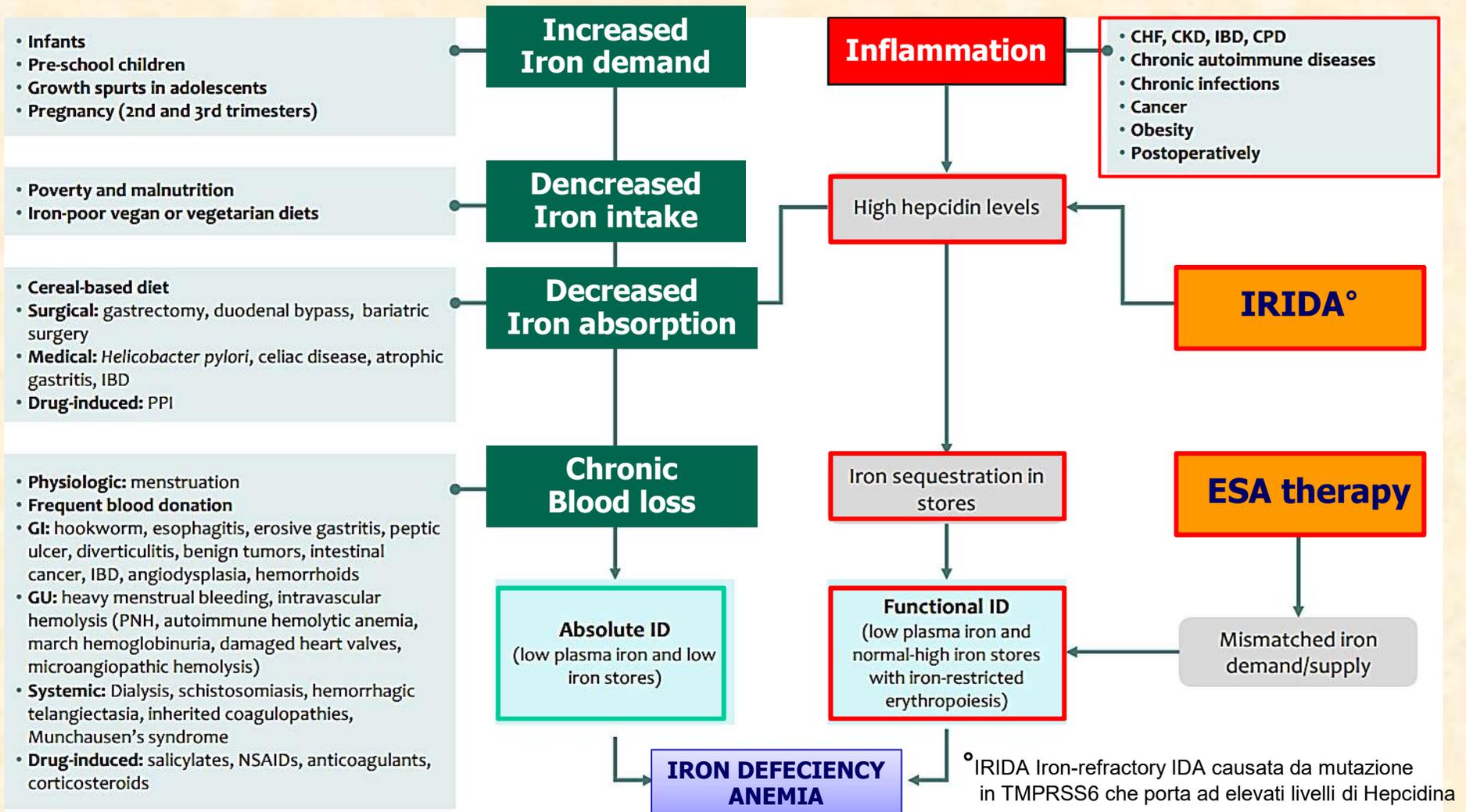
Intern Med 2019 Oct 30. doi: 10.1111/joim.13004

CAUSE CARENZA DI FERRO (ID) CHE PORTANO ALL' ANEMIA (IDA)

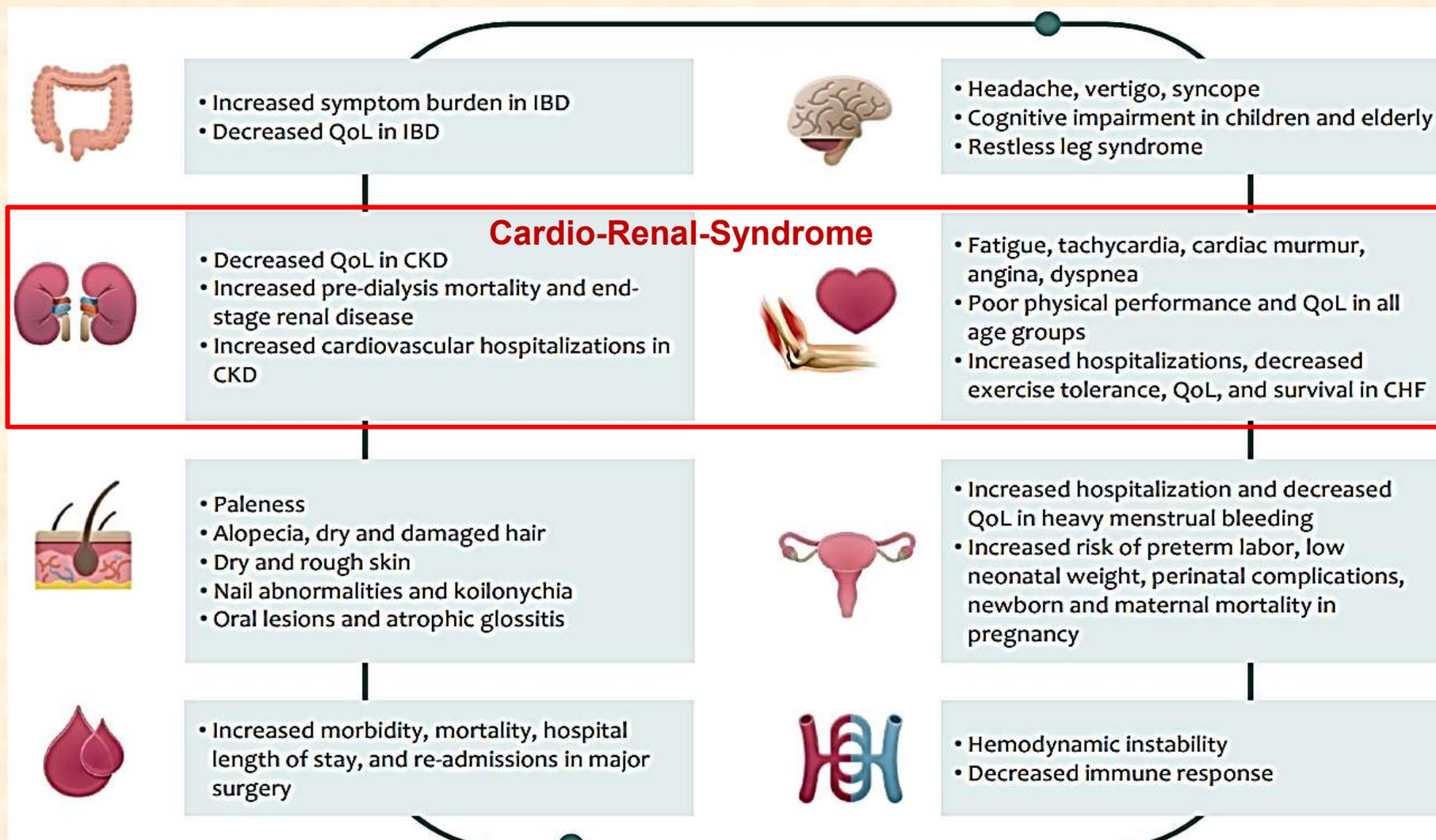
CPD = malattie polmonari croniche



CAUSE CARENZA DI FERRO (ID) CHE PORTANO ALL' ANEMIA (IDA)



CONSEGUENZE CLINICHE : CARENZA DI FERRO (ID) E ANEMIA (IDA)



Iron deficiency anaemia

Anthony Lopez, Patrice Cacoub, Iain C Macdougall, Laurent Peyrin-Biroulet

Lancet 2016; 387: 907-16

Symptoms of iron deficiency anaemia

Very frequent

- Paleness (45–50%)¹
- Fatigue (44%)²
- Dyspnoea
- Headache (63%)³

Frequent

- Diffuse and moderate alopecia (30%)⁴
- Atrophic glossitis (27%)⁵
- Restless legs syndrome (24%)⁶
- Dry and rough skin
- Dry and damaged hair
- Cardiac murmur (10%)⁷
- Tachycardia (9%)⁸
- Neurocognitive dysfunction
- Angina pectoris
- Vertigo

Rare

- Haemodynamic instability (2%)⁸
- Syncope (0.3%)⁹
- Koilonychia
- Plummer-Vinson syndrome (<0.1%)¹⁰

ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA :

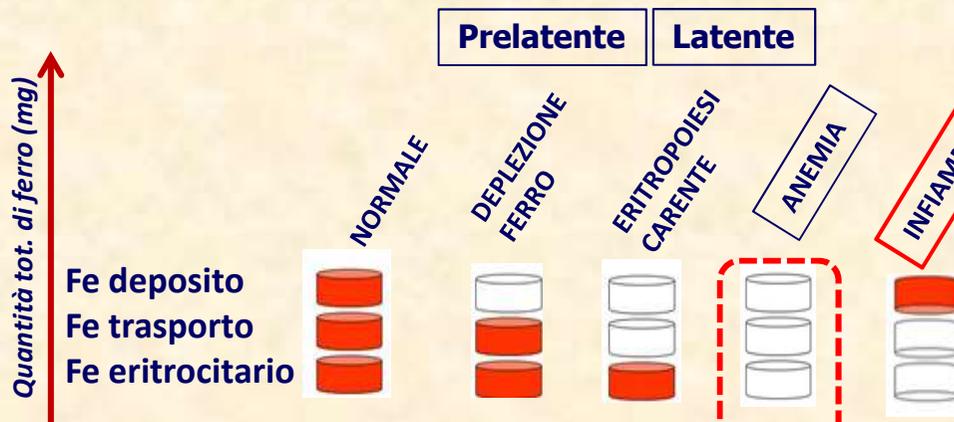
UN ROMPICAPO PER IL MMG

- ❖ OMEOSTASI DEL FERRO
- ❖ DEFICIT DI FERRO
- ❖ CAUSE DEFICIT DI FERRO
- ❖ **DIAGNOSI LABORATORIO**
- ❖ DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE



Diagnosi Laboratorio

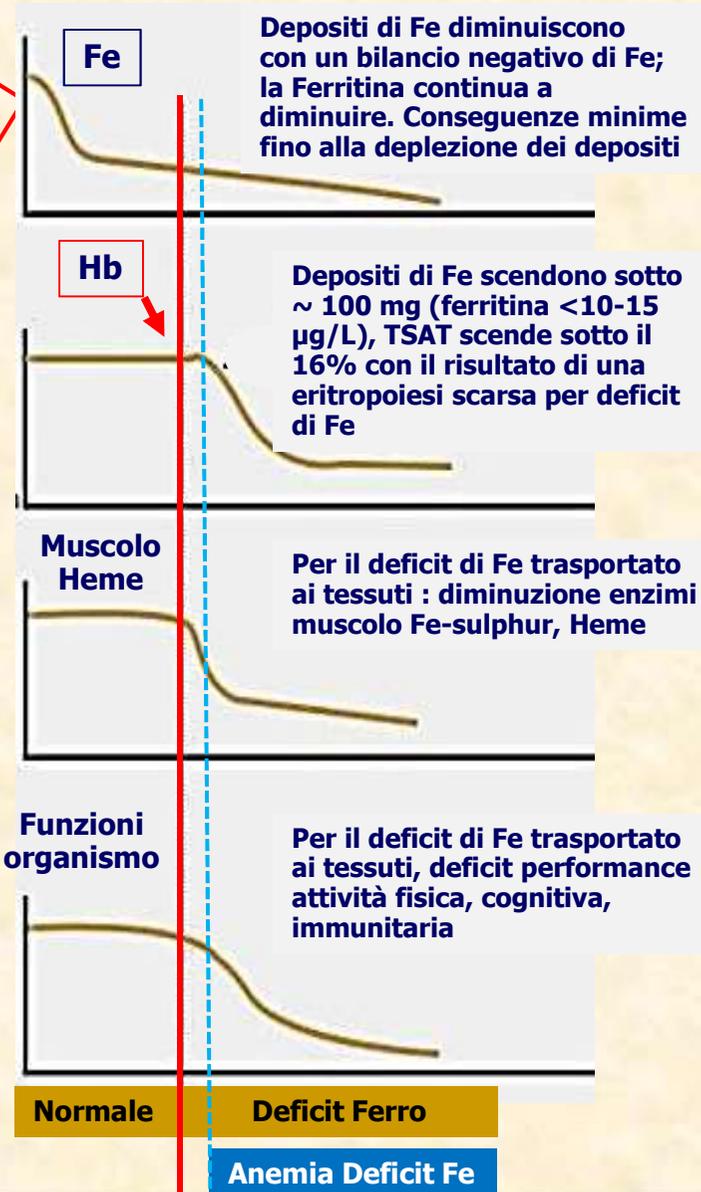
Severità deficit di Fe e conseguenze funzionali



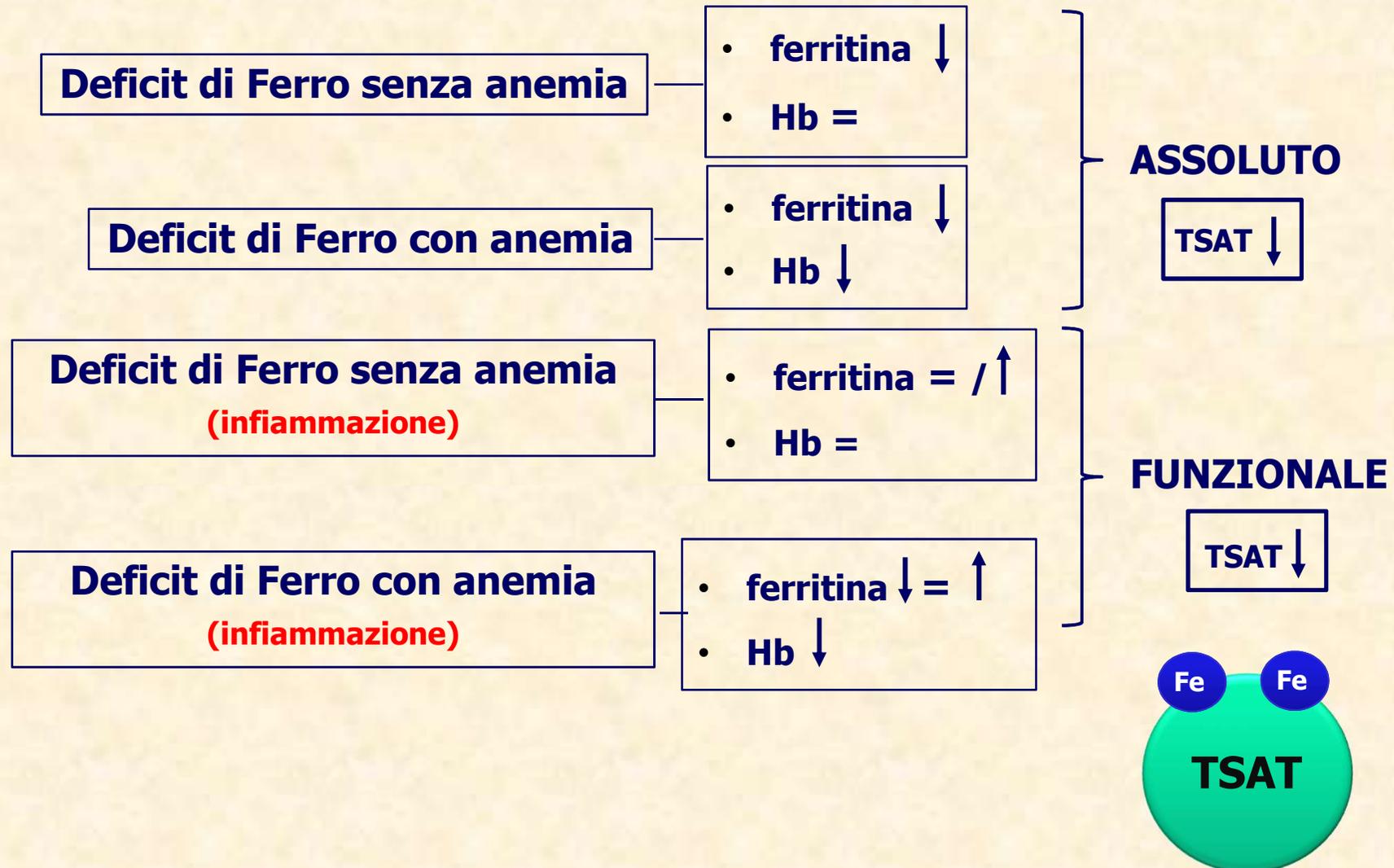
Ferritina (µg/L)	Normal	↓	↓	↓	↑
Sideremia (µg/dL)	Normal	Normal	↓	↓	↓
Transferrina (µg/dL)	Normal	Normal	↑	↑	↓
% Saturazione Transferrina (TSAT)	> 20	> 20	< 20	< 16	< 20
Eritrociti - Hb	Normal	Normal	Normal	↓	↓

Progressione della iron deficiency

IDA



DEFICIT DI FERRO ASSOLUTO O FUNZIONALE



1. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-4761.
2. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:S4-S8.

WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of Severity. Vitamin and mineral nutrition information system.

World Health Organization 2011

DIAGNOSI LABORATORIO

ANEMIA CARENZA DI FERRO

Emoglobina

- **M : <13 g/dL**
- **F : <12 g/dL**
- **Gravidanza : <11 g/dL**

Ferritina

- **<30 µg/L**

- **sensibilità 92%**
- **specificità 98%**

TSAT

- **<16%**

Transferrina

- **↑**

MCV - %HRC – sTFRC - Hepsidina

CRITICAL REVIEW

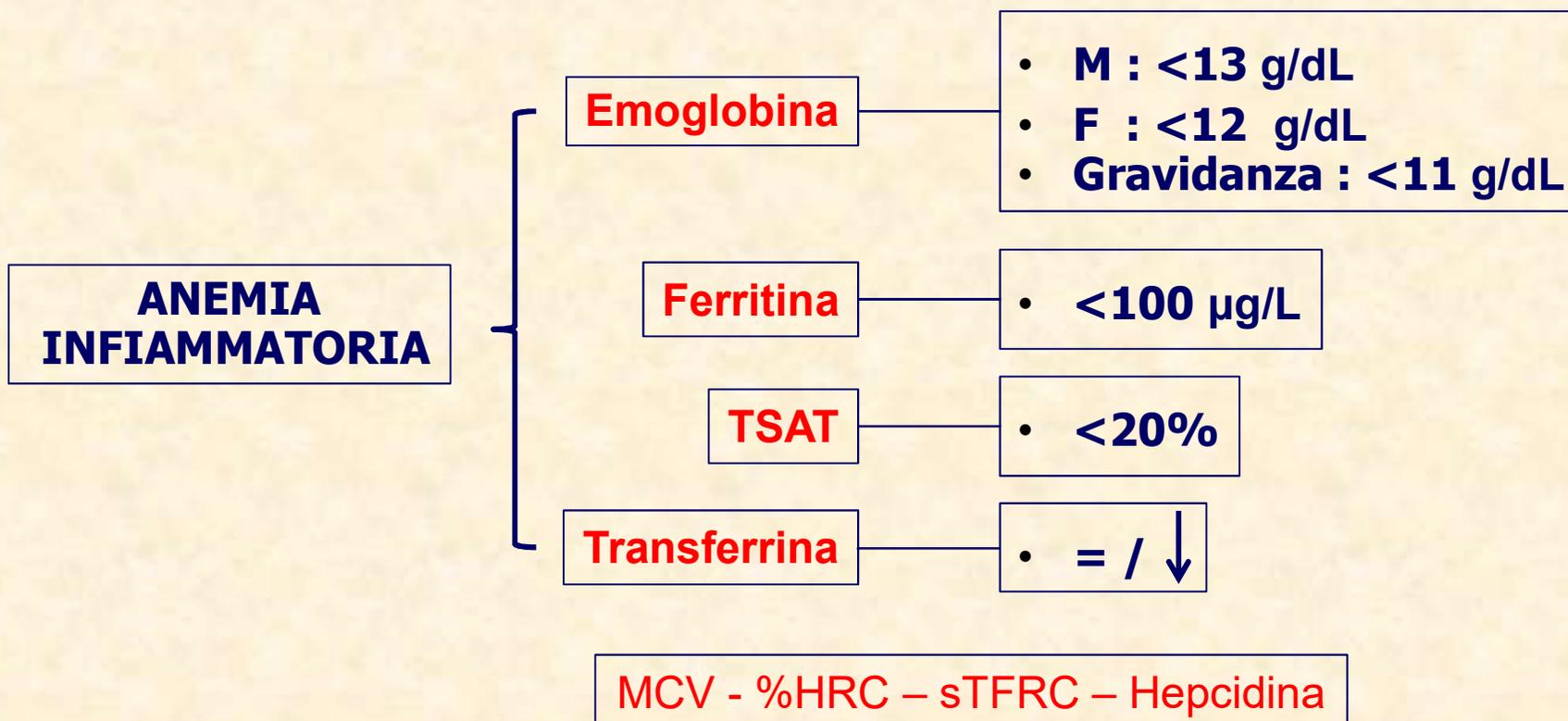
**Iron deficiency across chronic inflammatory conditions:
International expert opinion on definition, diagnosis, and
management**

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820

DIAGNOSI LABORATORIO



%HCR = % GR ipocromici sTFRC = recettori sierici solubili transferrina

Diagnosi laboratorio : IDA, ACD, IDA+ACD

Laboratory measures	IDA	ACD	IDA and ACD
Serum ferritin	↓	↑	↑ or normal
Serum iron	↓	↓	↓
Transferrin	↑	↓ or normal	↓
Transferrin saturation	↓	↓	↓
Mean corpuscular volume	↓	↓ or normal	↓ or normal
Hemoglobin	↓	↓	↓
sTfR	↑	↓ or normal	↑ or normal
sTfR-F index	High (>2)	Low (<1)	High (>2)
CHr (pg)	<29	<29	<29
Percentage of hypochromic red blood cells	>5	>5	NA
Zinc protoporphyrin (μmol/mol heme)	>40	>40	>40
Cytokine levels	Normal	↑	↑
C-reactive protein	Normal	↑	↑
Hepcidin	↓	↑	↑ or ↓

Abbreviations: ACD, anemia of chronic disease; CHr, reticulocyte hemoglobin content; IDA, iron deficiency anemia; NA, not available; sTfR, serum transferrin receptor; sTfR-F, serum transferrin receptor:log ferritin.

Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820

DEFICIENZA DI FERRO

- ❖ **Frequentemente associata a malattie croniche, ma sottostimata**
- ❖ **Malattia Renale Cronica (CKD) : 13% – 90%**
- ❖ **Scompenso cardiaco cronico (CHF) : 24% – 85%**
- ❖ **Malattia Infiammatorie Croniche Intestinali : 13% – 90%**
- ❖ **Setting Chirurgico : pre intervento – post intervento**

- **L' anemia è spesso anche multifattoriale**
- **Impatto negativo : QoL - ↑ ricoveri - evoluzione patologia**

ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG

- ❖ OMEOSTASI DEL FERRO
- ❖ DEFICIT DI FERRO
- ❖ CAUSE DEFICIT DI FERRO
- ❖ DIAGNOSI LABORATORIO
- ❖ **DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE**
- ❖ TERAPIA



ESISTONO LINEE GUIDA CON DEFINITI CRITERI DI SCREENING

**European
Consensus on
the Diagnosis
and
Management of
Iron Deficiency
and Anaemia in
Inflammatory
Bowel Disease**



**European
Society of
Cardiology –
Heart Failure
Guidelines
2012**



**Kidney Disease
Improving
Global
Outcomes –
Clinical Practice
Guideline for
Anaemia in
Chronic Kidney
Disease**

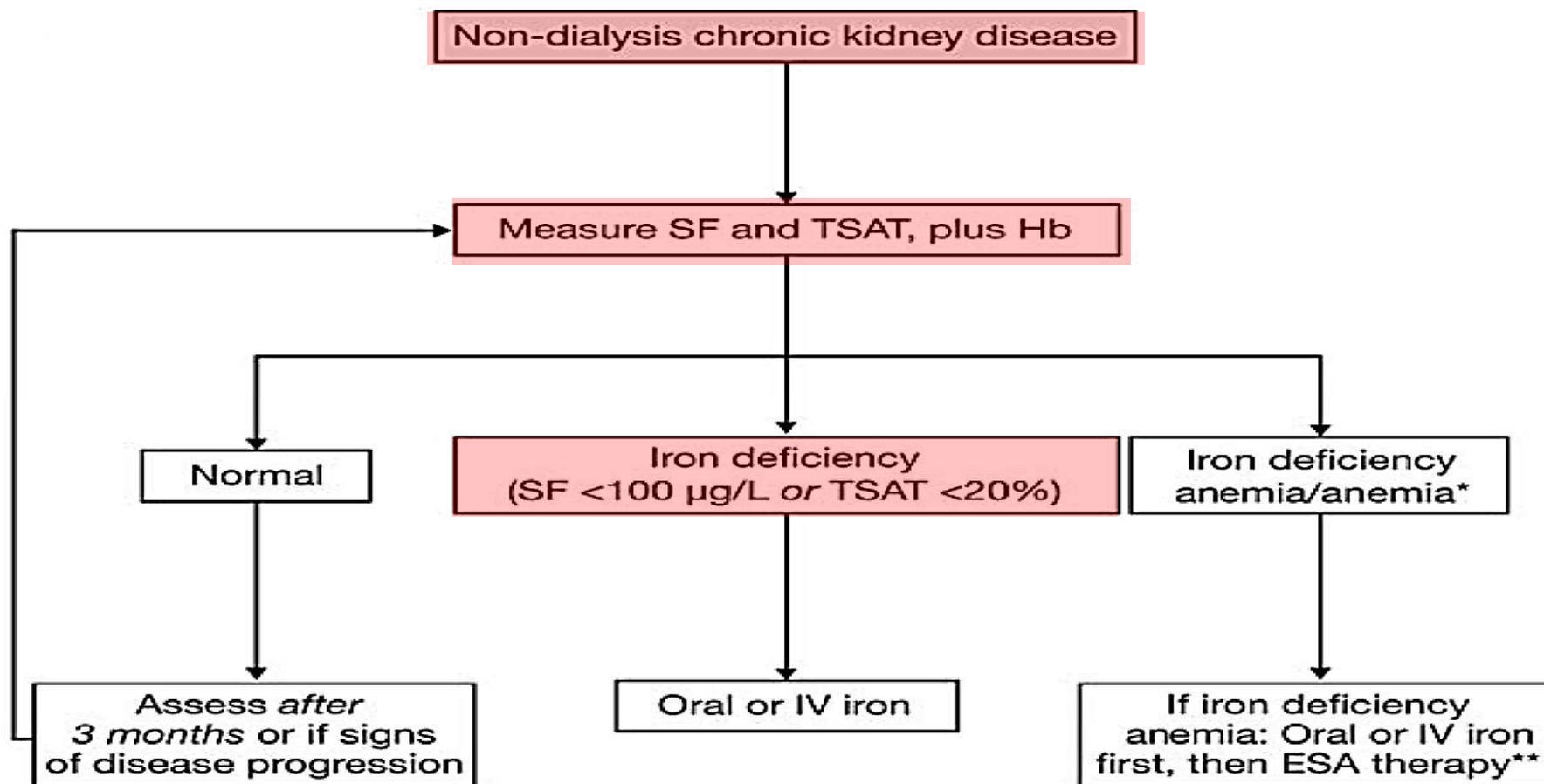


Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820



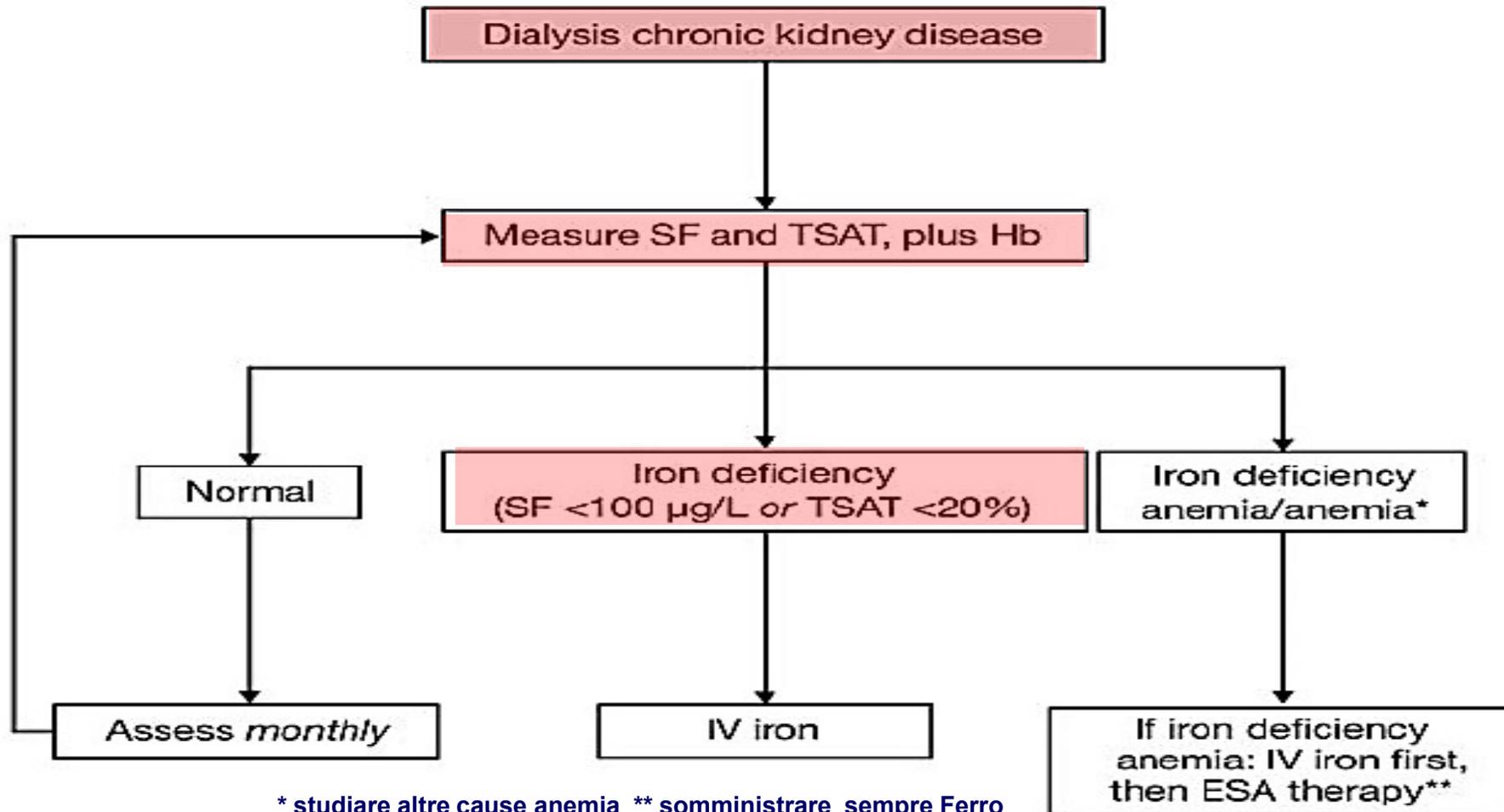
* studiare altre cause anemia ** somministrare sempre Ferro

Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
 Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
 Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
 Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
 Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820

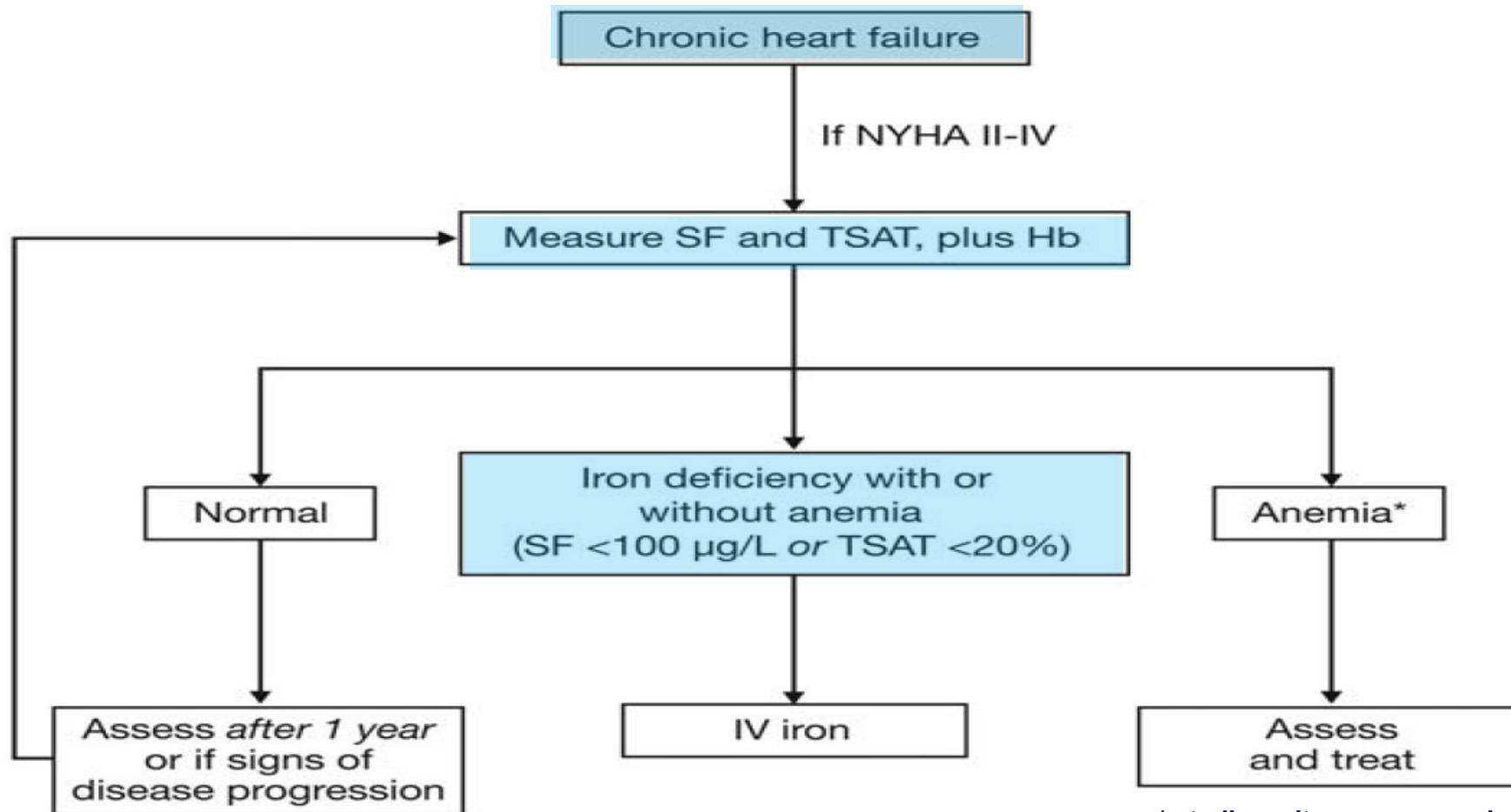


Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
 Axel Dignass⁵ | Wolfram Doehner⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
 Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
 Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
 Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820



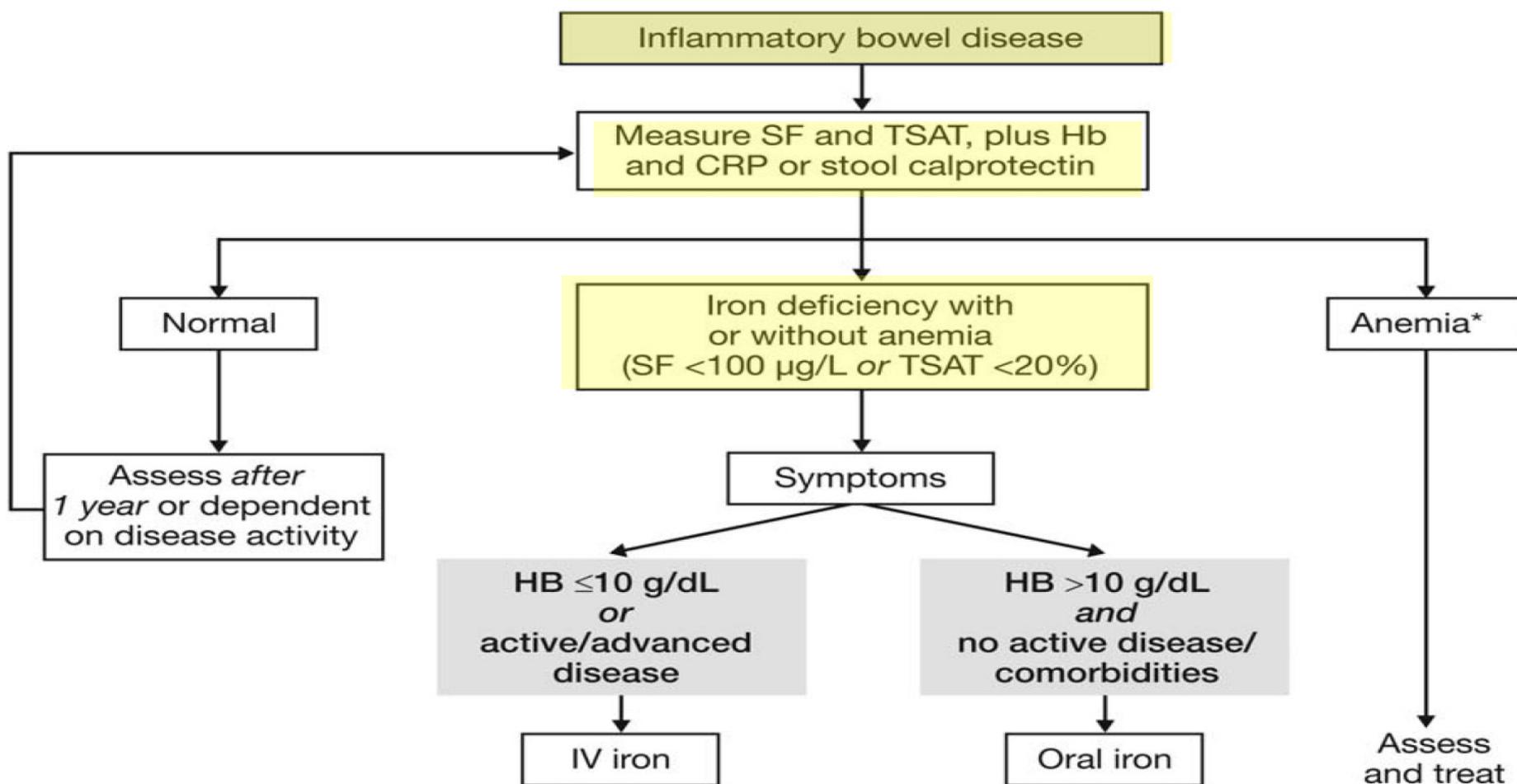
* studiare altre cause anemia

Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management

Maria Domenica Cappellini^{1,2} | Josep Comin-Colet³ | Angel de Francisco⁴ |
 Axel Dignass⁵ | Wolfram Doeberl⁶ | Carolyn S. P. Lam⁷ | Iain C. Macdougall⁸
 Gerhard Rogler⁹ | Clara Camaschella¹⁰ | Rezan Kadir¹¹ |
 Nicholas J. Kassebaum^{12,13} | Donat R. Spahn¹⁴ | Ali T. Taher¹⁵ |
 Khaled M. Musallam¹⁶ | on behalf of the IRON CORE Group

Am J Hematol. 2017;1-11.

DOI: 10.1002/ajh.24820

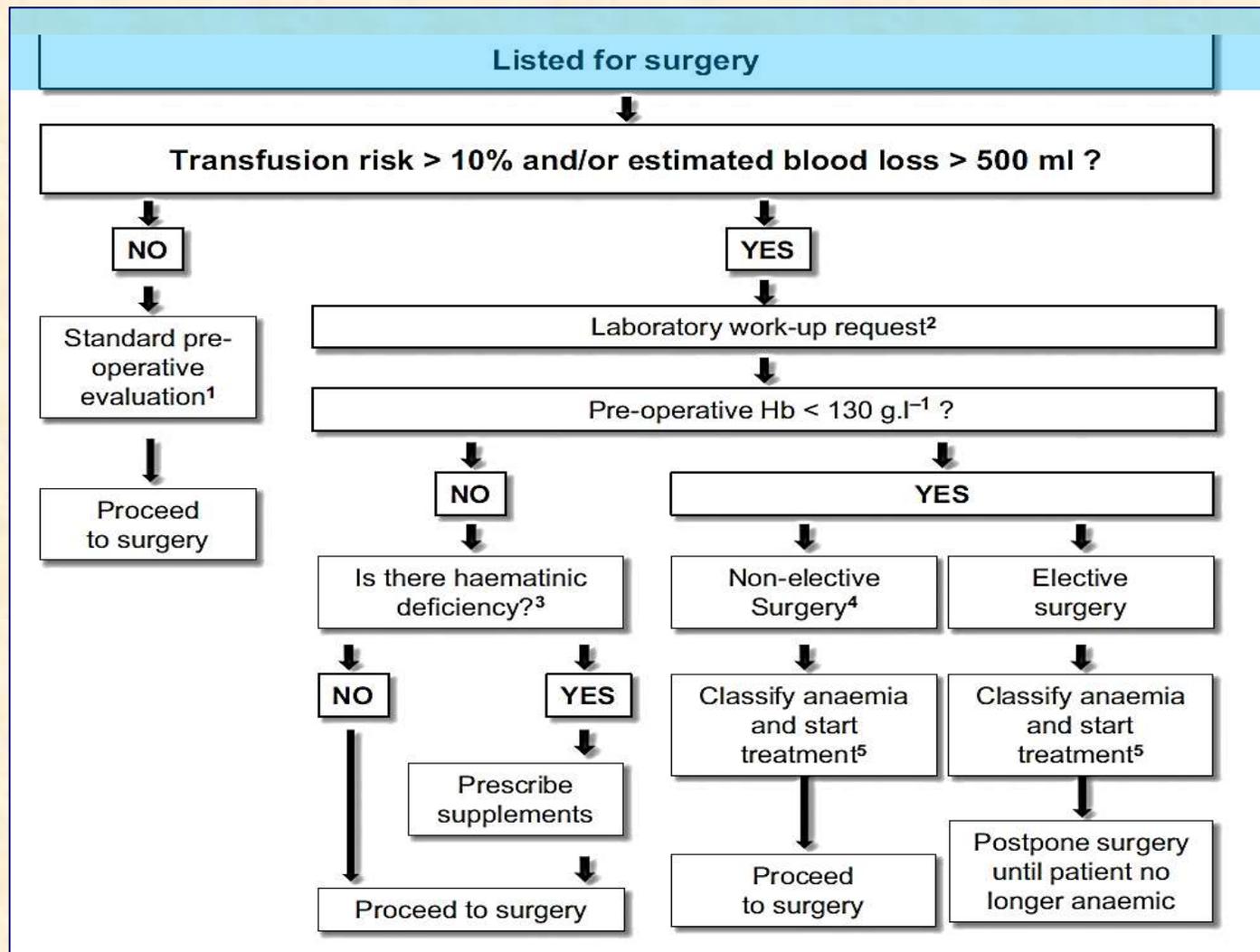


* studiare altre cause anemia

International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency

M. Muñoz,¹ A. G. Acheson,² M. Auerbach,³ M. Besser,⁴ O. Habler,⁵ H. Kehlet,⁶ G. M. Liembruno,⁷ S. Lasocki,⁸ P. Meybohm,⁹ R. Rao Baikady,¹⁰ T. Richards,¹¹ A. Shander,¹² C. So-Osman,¹³ D. R. Spahn¹⁴ and A. A. Klein¹⁵

Anaesthesia 2017, 72, 233–247 doi:10.1111/anae.13773

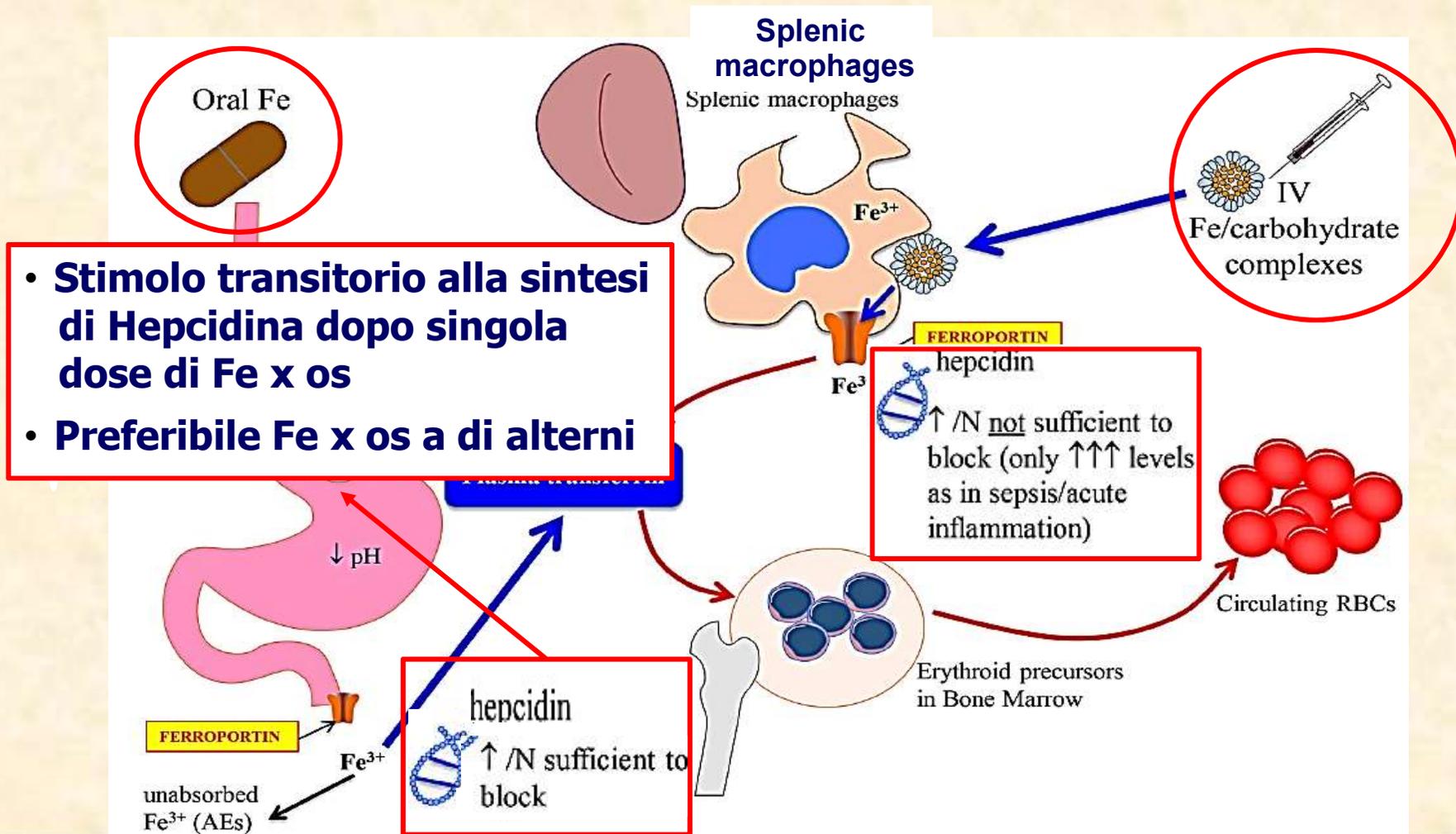


ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG

- ❖ OMEOSTASI DEL FERRO
- ❖ DEFICIENZA DI FERRO
- ❖ CAUSE DEFICIENZA DI FERRO
- ❖ DIAGNOSI LABORATORIO
- ❖ DEFICIT FERRO E INFIAMMAZIONE
- ❖ **TERAPIA**



Differenze farmacocinetiche tra il Fe os e Fe e.v. nell'era dell'Hepcidina





Ferro Orale

- **Costi inferiori rispetto al ferro IV**
- **Facilità d'uso**
- **Acido ascorbico > assorbimento**



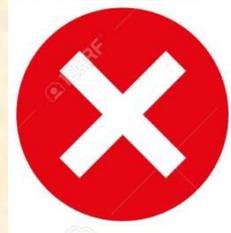
Ferro i.v.



- **Più efficace e più rapido del ferro orale nell'aumento della disponibilità di ferro e dei valori di Hb**
- **Efficace in presenza di infiammazione**
- **Febbre effetti collaterali GI rispetto al ferro orale**
- **Poche somministrazioni richieste per raggiungere il target di ferritina sierica, TSAT e Hb (rispetto all'assunzione giornaliera di ferro per via orale)**
- **La somministrazione IV assicura la compliance al trattamento**



Ferro Orale



Ferro i.v.



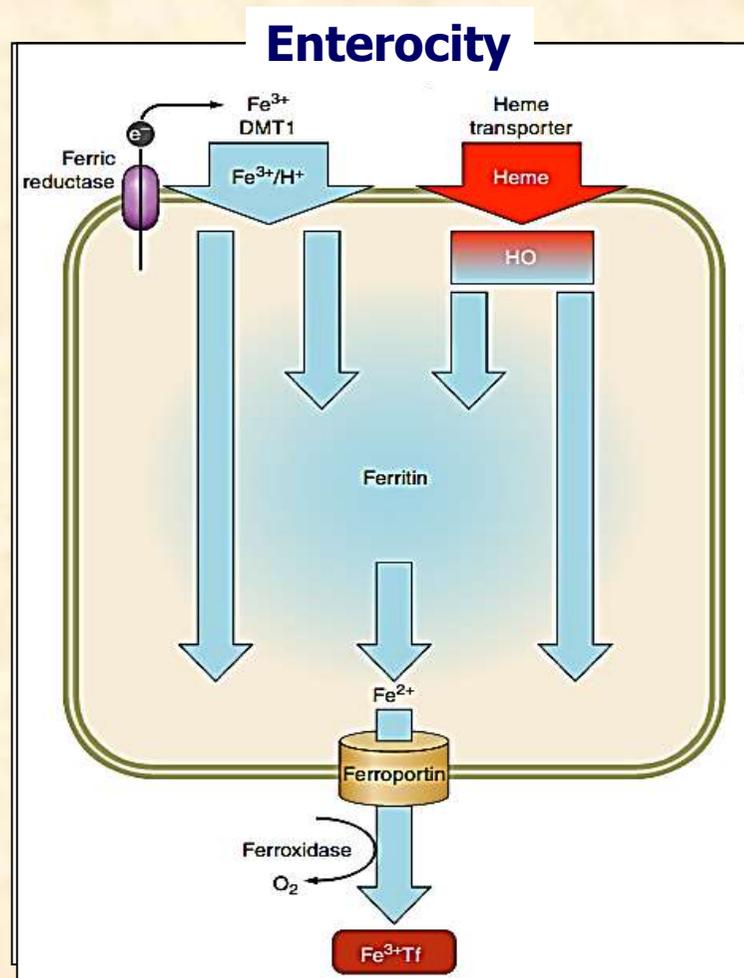
- **Basso assorbimento intestinale di ferro (10-20%)**
- **Calcio, cereali, thè, caffè, PPI < assorbimento**
- **Il basso assorbimento si traduce in un'efficacia lenta e limitata**
- **Richiede l'assunzione giornaliera fino a tre dosi equidistanti**
- **Ridotto assorbimento del ferro in condizioni infiammatorie**
- **Profilo di eventi avversi (GI) sfavorevole**
- **Scarsa aderenza al trattamento**
- **Sovradosaggio accidentale di ferro con sale ferroso (es. Solfato ferroso)**

- **Più costoso del ferro orale**
- **Possono verificarsi effetti collaterali nel sito di iniezione**
- **Potenziale ipersensibilità fatale**
- **Necessità di assistenza medica per la somministrazione e di strutture per la rianimazione cardiopolmonare**

Preparazioni per la terapia orale con Ferro (Fe²⁺)

Drug	Content in elementary iron	Recommended dose (elementary iron)
Ferrous sulphate (FS)	Can vary by manufacturer in different countries, generally 20–30% of total mg of mineral salt. Examples: 105 mg in 330 mg FS tablets (Europe); 65 mg in 325 mg FS tablets (US) 15 mg/ml pediatric drops (US) 60 mg/5 ml syrup (US)	100–200 mg/die Classical schemes: 100 mg b.i.d.; 60 mg t.i.d. Maximal absorption when assumed on an empty stomach (see text)
Ferrous glycine sulphate	100 mg in 567 mg tablets	Idem
Ferrous gluconate (FG)	Generally less than FS (10–14% of total mg of mineral salt) 80 mg in 695 effervescent tablets (EU); 27 mg in 240 mg FG tablets (US);	Idem
Ferrous fumarate (FF)	Generally 33% of total mg of mineral salt Examples: 29.5 mg in 90 mg FF tablets; 106 mg in 325 mg FF tablets	Idem

Terapia orale con Ferro (Fe^{2+})



❖ Prodotti con Fe^{2+} più appropriati :

- Fe^{2+} solfato
- Fe^{2+} gluconato
- Fe^{2+} fumarato

❖ Fe^{2+} assorbito per os : **~ 10-20%** della dose assunta ¹ ; **2%-15%** con cibo; **5%-15%** a digiuno²

❖ Pz. con CHF hanno una diminuzione dell'assorbimento di **~ 50%** ³

1 Nielsen P et al. Arzneimittelforschung 2005 Schrier SL Blood 2015
Zimmermann MB Lancet 2007 Tondeur MC Am J Clin Nutr 2004

2 Cook JD Am J Clin Nutr 1995

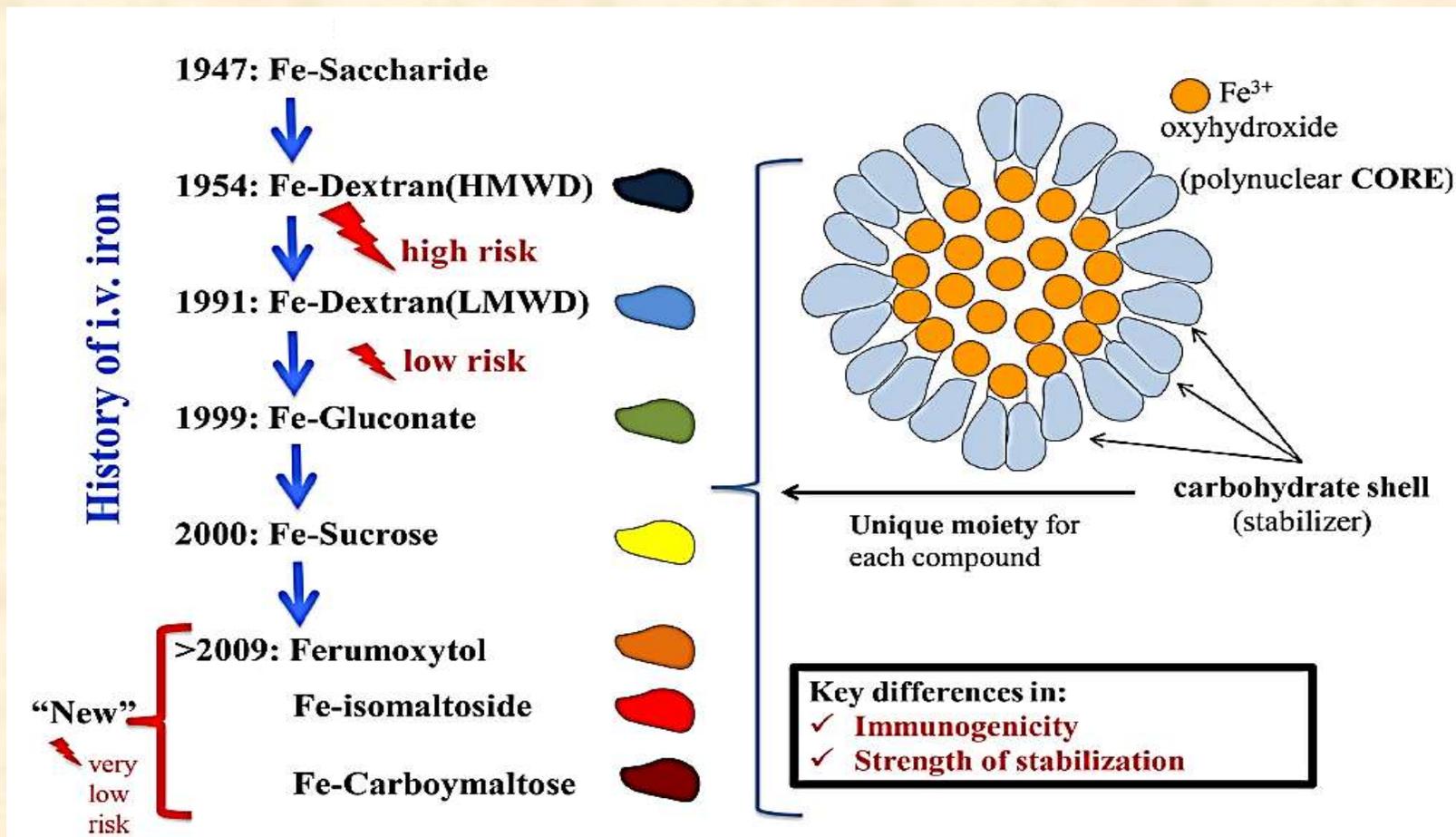
3 Sandek A et al Int J Cardiol 2012

Risposta alla terapia orale con Ferro (Fe^{2+})

- **↑ Hb di 2 g/dL dopo 3 settimane**
- **Ripristino depositi ferritina > 100 $\mu\text{g/L}$**
- **Trattamento prolungato : spesso ≥ 3 mesi con problemi di compliance, effetti collaterali)**
- **Hb $\leq 1\text{g/dL}$ dopo 3 settimane di terapia in un paziente compliant : **refrattario alla terapia orale****



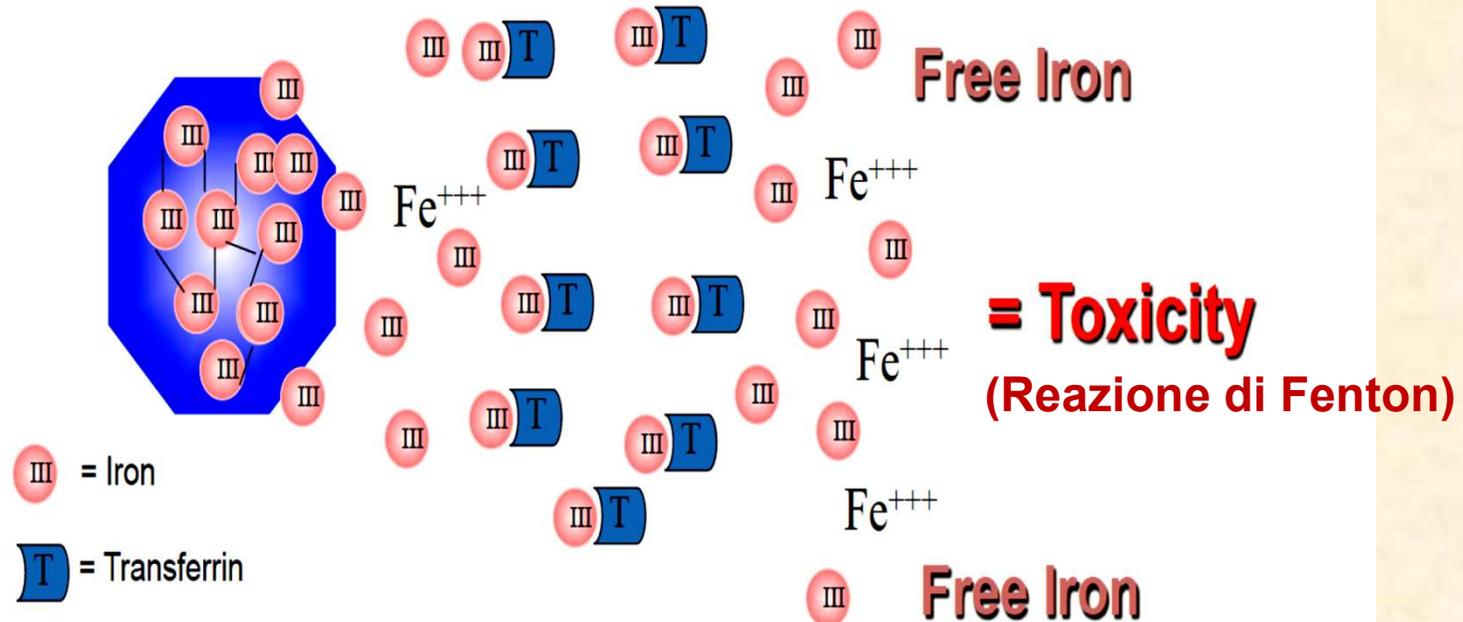
Preparazioni per la terapia IV con Ferro (Fe³⁺)



Preparazioni per la terapia IV con Ferro (Fe³⁺)

Drug	Brand name	Stability	Maximum single dose	Total replacement dose in single infusion (1-1.5 g)	Minimum administration time (min)
Fe-gluconate	Ferlixit [®]	Low	125 mg	No (repeated access needed)	30-60
Fe-sucrose	Venofer [®]	Low-moderate	200 mg	No (repeated access needed)	30
Fe-carboxymaltose	Ferinject [®]	High	1000 mg	Yes	15
Fe-isomaltoside	Monofer [®]	High	20 mg Fe/Kg	Yes	15
Ferumoxytol	Feraheme [®]	High	510 mg	Yes/no	15

Stabilità dei complessi ferro IV



Old formulations: less stable, high release of toxic Fe⁺⁺⁺

new formulations: more stable, allowing high doses to be safely administered in a single and quick infusion.



Ferric Carboxymaltose

Indicazioni alla terapia IV con Ferro (Fe³⁺)

Established	Examples/comments
Failure of oral iron	Non-adherence, AEs
Malabsorption	Celiac disease, gastritis (atrophic, autoimmune, Hp +), bariatric surgery, genetic IRIDA
Severe IDA	Generally accepted threshold: Hb < 8 g/dl
End-stage chronic kidney disease (CKD)	(+ Erythropoiesis Stimulating Agents-ESAs)
Inflammatory bowel diseases	IDA in active disease
Pregnancy	Severe IDA in II–III trimester
Heart failure (HF) ^a	Systolic HF (LVEF ^b ≤ 45%)
Potential (extended)	Examples/comments
ID/IDA in elderly	If comorbidities/polypharmacy (including PPI) prevent adherence to (or effectiveness of) long-term oral iron
Perioperative anemia	Patient blood management strategies to prevent RBCs transfusions ± ESAs
IDA in cancer	
Restless leg syndrome	
Mountain sickness	(Prevention)
Heavy uterine bleeding	

^aIron deficiency (even without anemia): serum ferritin < 100 or < 300 µg/L, if transferrin saturation ≤ 20%

^bLeft Ventricular Ejection Fraction



Take Home Messages

- 1. Il metabolismo del ferro è «altamente conservativo»**
- 2. Valutare il deficit «funzionale» e «assoluto» di ferro**
- 3. Le patologie infiammatorie possono causare deficit funzionale di ferro**
- 4. DIAGNOSI IDA - M : Hb < 13 g/dL; F : Hb < 12 g/dL;
Ferritina < 30 µg/L; TSAT < 16%**
- 5. DIAGNOSI ACD - M : Hb < 13 g/dL; F Hb < 12 g/dL;
Ferritina < 100 µg/L; TSAT < 20%**
- 6. La terapia marziale deve essere «sartoriale» : per os/i.v.
in base alle caratteristiche cliniche del paziente**

S. Brighi 2020



AIGO Lazio incontra i medici del territorio

24 Gennaio 2020, 7 Febbraio 2020, 21 Febbraio 2020, 6 Marzo 2020



**Hotel San Giovanni
Via Licia 5/7 – 00183 Roma**

Responsabile scientifico: Dott.ssa Maria Carla Di Paolo

ANEMIA SIDEROPENICA CRONICA : UN ROMPICAPO PER IL MMG



P.O. FROSINONE-ALATRI

U.O.C. Gastroenterologia

Direttore : Dott. Stefano Brighi