

Ruolo della carenza marziale sulla sensibilità all'eritropoietina nei pazienti in dialisi con proteina C reattiva elevata

M. Martone, R. Zanchi, G. Panzetta

S.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cattinara, Trieste

Riassunto

Premesse. Uno stato infiammatorio costituisce una causa riconosciuta di iporesponsività midollare all'eritropoietina (Epo). Concorrono a ciò l'inibizione della proliferazione delle cellule eritroidi ed una carenza marziale funzionale causate dalle citochine infiammatorie. Tuttavia, il ruolo svolto specificamente dalla carenza marziale in questo particolare contesto clinico non è stato ancora chiarito.

Metodi. Su un totale di 200 pazienti esaminati abbiamo considerato 163 soggetti (91 M e 72 F) di età pari a 67 ± 12 anni, in dialisi da almeno 4 mesi (62.4 ± 71 mesi). Sono stati selezionati 2 gruppi, uno con valori di proteina C-reattiva (PCR) normale (PCR < 5 mg/L, gruppo A con 78 pazienti) e uno con valori elevati (PCR > 15 mg/L, gruppo B con 43 pazienti). I rimanenti 42 pazienti con PCR compresa tra 5 e 15 mg/L non sono stati considerati.

Risultati. Il consumo di eritropoietina ed il rapporto EpoDose/Hb sono risultati più elevati nel gruppo con PCR > 15 mg/L (Dose: 150 ± 65 vs 106 ± 56 UI/kg, $p < 0.001$; Dose/Hb: 14.0 ± 6 vs 9.8 ± 6 , $p < 0.001$).

I due gruppi sono stati divisi in due sottogruppi sulla base della saturazione della transferrina (tSAT), maggiore o minore del 20%: A1 (tSAT > 20% n°52) ed A2 (tSAT < 20% n°26), B1 (tSAT > 20% n°19) e B2 (tSAT < 20% n°24). Il consumo di eritropoietina e il rapporto EpoDose/Hb erano più bassi nel sottogruppo A1 rispetto al sottogruppo A2 (Dose: 96 ± 52 vs 124 ± 6 UI/kg, $p < 0.05$; Dose/Hb 8.4 ± 5 vs 12.4 ± 7 , $p < 0.05$), mentre erano ugualmente elevati nei sottogruppi B1 e B2 (Dose: 151 ± 71 vs 142 ± 59 UI/kg, p : ns; Dose/Hb 14.4 ± 7 vs 13.6 ± 6 , p : ns).

I pazienti dei sottogruppi A2 e B2 sono stati sottoposti a terapia marziale endovenosa con ferro gluconato 31 mg a fine dialisi per 6 mesi. La dose di eritropoietina ed il rapporto EpoDose/Hb si riducevano significativamente solo nel sottogruppo con PCR normale A2 (Dose: da 126 ± 55 a 95 ± 52 UI/kg, $p < 0.05$; Dose/Hb: da 12.4 ± 7 a 8.4 ± 5 , $p < 0.05$), mentre nessun miglioramento era apprezzabile nel sottogruppo con PCR elevata B2 (Dose: da 142 ± 59 a 151 ± 65 UI/kg, p : ns; Dose/Hb: da 13.6 ± 6 a 14.4 ± 7 , p : ns).

Conclusioni. I dati dimostrano che i pazienti con PCR superiore a 15 mg/L richiedono una dose di eritropoietina di circa il 40% superiore a quella dei pazienti con PCR normale, sia in presenza che in assenza di una carenza marziale. La terapia marziale nei pazienti con tSAT < 20% ha migliorato significativamente la risposta all'eritropoietina nel sottogruppo con PCR normale ed è stata completamente inefficace nel sottogruppo con PCR elevata. Questi risultati suggeriscono che la carenza marziale funzionale svolga un ruolo marginale nella resistenza all'eritropoietina riscontrata nei pazienti con elevati livelli di PCR.

PAROLE CHIAVE: Ferro, Sensibilità all'eritropoietina, Anemia, Emodialisi, Proteina C-reattiva

Role of iron deficiency in erythropoietin sensitivity in dialysis patients with elevated C-reactive protein

Background. Chronic inflammation is a well-known cause of hyporesponsiveness of the bone marrow to erythropoietin (Epo). Factors which contribute to Epo resistance in the presence of inflammation include inhibition of erythroid precursor proliferation and functional iron deficiency induced by inflammatory cytokines. The specific role of iron deficiency in this clinical context, however, has not yet been clarified.

Methods. Our dialysis population consisted of 200 patients, from which 163 (91 males, mean age 67 ± 12 years) who had been in dialysis for at least 4 (mean 62.4 ± 71) months were selected for further study. Two groups were defined on the basis of C-reactive protein (CRP) concentrations: Group A (normal CRP < 5 mg/L; 78 patients) and Group B (elevated CRP > 15 mg/L; 43 patients). The remaining 42 patients with CRP in the range of 5 to 15 mg/L were excluded from the study.

Results. Erythropoietin dose and the parameter EpoDose/hemoglobin (Hb) were both greater in Group B (dose: 150 ± 65 vs. 106 ± 56 U/kg, $p < 0.001$; EpoDose/Hb: 14.0 ± 6 vs. 9.8 ± 6 , $p < 0.001$).

The two groups were stratified on the basis of transferrin saturation (tSAT) greater or less than 20%: A1 (tSAT $> 20\%$, $n = 52$), A2 (tSAT $< 20\%$, $n = 26$), B1 (tSAT $> 20\%$, $n = 19$) and B2 (tSAT $< 20\%$, $n = 24$). Erythropoietin dose and EpoDose/Hb were lower in A1 compared to A2 (dose: 96 ± 52 vs. 124 ± 6 U/kg, $p < 0.05$; EpoDose/Hb: 8.4 ± 5 vs. 12.4 ± 7 , $p < 0.05$), whereas in the B subgroups the variables were equally elevated (dose: 151 ± 71 vs 142 ± 59 U/kg, ns; EpoDose/Hb: 14.4 ± 7 vs. 13.6 ± 6 , ns).

Patients in subgroups A2 and B2 were treated with intravenous Fe gluconate 31 mg after each dialysis session for 6 months. Erythropoietin dose and EpoDose/Hb were significantly reduced only in subgroup A2 with normal CRP (dose: from 126 ± 55 to 95 ± 52 U/kg, $p < 0.05$; EpoDose/Hb: from 12.4 ± 7 to 8.4 ± 5 , $p < 0.05$), whereas no improvement was observed in subgroup B2 with elevated CRP (dose: from 142 ± 59 to 151 ± 65 U/kg, ns; EpoDose/Hb: from 13.6 ± 6 to 14.4 ± 7 , ns).

Conclusions. Our data demonstrate that dialysis patients with CRP greater than 15 mg/L require an erythropoietin dose approximately 40% higher than patients with normal CRP, both in the presence and absence of iron deficiency. Iron therapy in patients with normal CRP and tSAT $< 20\%$ significantly improved the response to erythropoietin, but was completely ineffective in patients with increased CRP. These results suggest that functional iron deficiency plays a marginal role in resistance to erythropoietin observed in patients with elevated CRP concentrations (*G Ital Nefrolog* 2003; 20: 31-7)

KEY WORDS: Iron, Erythropoietin sensitivity, Anaemia, Haemodialysis, C-reactive protein