

Actualització en Anèmia Ferropènica i Metabolisme del Ferro. Perspectiva del laboratori i diagnòstic diferencial.

Teresa Villalba, Jorge Medina, Miquel Díaz
Hematologia, Catlab

La ferropènia i l'anèmia ferropènica són problemes de salut globals i patologies comunes vistes diàriament a la pràctica clínica. La deficiència de ferro és la principal causa d'anèmia al món i l'anèmia ferropènica té un efecte substancial en la vida de nens i dones pre menopàusiques, tant en països desenvolupats com en desenvolupament.

La prevalença de ferropènia en absència de suplementos dietètics a nivell mundial és del 40% en nens en edat preescolar, 30% en dones en edat reproductiva i del 38% en gestants. Aquestes taxes reflecteixen els alts requeriments de ferro en certes edats i situacions específiques.

El ferro és fonamental en el cos humà per a diverses funcions que inclouen síntesi del DNA, respiració, producció d'energia i proliferació cel·lular. A l'organisme hi ha de mitjana entre 3-5g de ferro distribuït en eritròcits, macròfags del sistema reticle-endotelial (SRE), fetge, medul·la òssia, músculs i altres teixits.

Hi ha mecanismes d'estalvi de ferro i reciclatge després del trencament d'eritròcits vells o defectuosos, però, com que el ferro pot ser tòxic per a l'organisme, la seva absorció està limitada a 1-2 mg diaris (necessitats diàries al voltant de 25 mg, majoritàriament obtinguts per reciclatge). Aquests mecanismes estan controlats per l'hormona hepcidina, que manté el ferro dins de paràmetres normals, evitant dèficit i excés.

Definicions importants:

- **Ferropènia** : nivells disminuïts del ferro corporal total, especialment de dipòsits del ferro, amb nivells preservats del ferro dels eritròcits.
- **Anèmia ferropènica** : nivells disminuïts del ferro corporal total en presència d'anèmia.
- **Eritropoesi amb restricció de ferro** : la incorporació de ferro als eritròcits està compromesa, independentment de la quantitat del ferro de dipòsit (generalment elevat).
- **Anèmia de processos crònics o anèmia d'inflamació** : multifactorial, és freqüent en casos d'inflamació, malalties autoimmunes, càncer, infeccions i insuficiència renal crònica. Associada a elevada producció de citocines, sobreproducció d'hepcidina i equilibri de ferro anormal.
- **Dèficit funcional de ferro** : mobilització insuficient del ferro en resposta a requeriments elevats, com passa després de tractament amb eritropoetina.

L'etiologia de la ferropènia és un desequilibri entre la incorporació i la pèrdua de ferro a l'organisme.

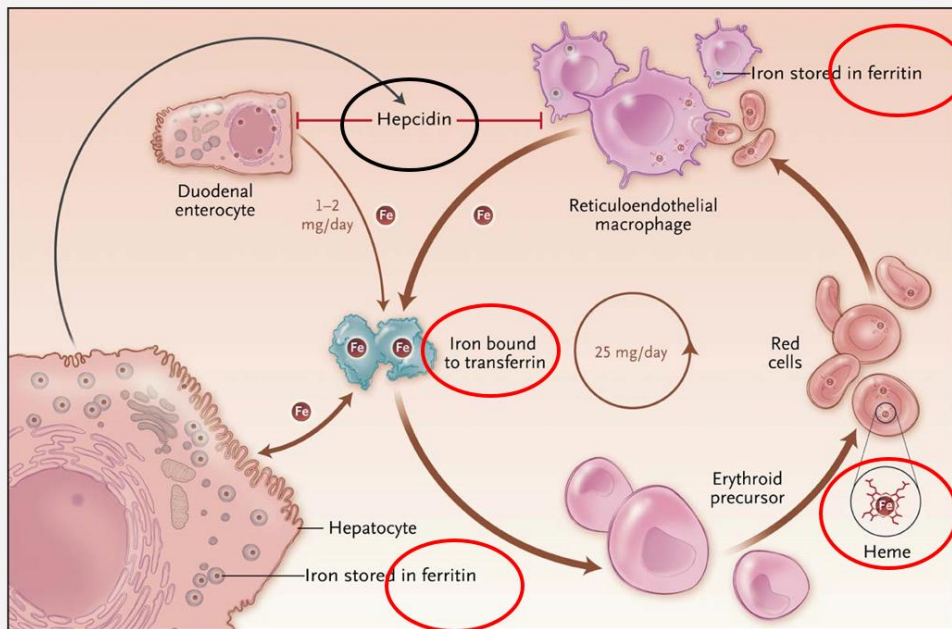
Catlab Informa

Causes:

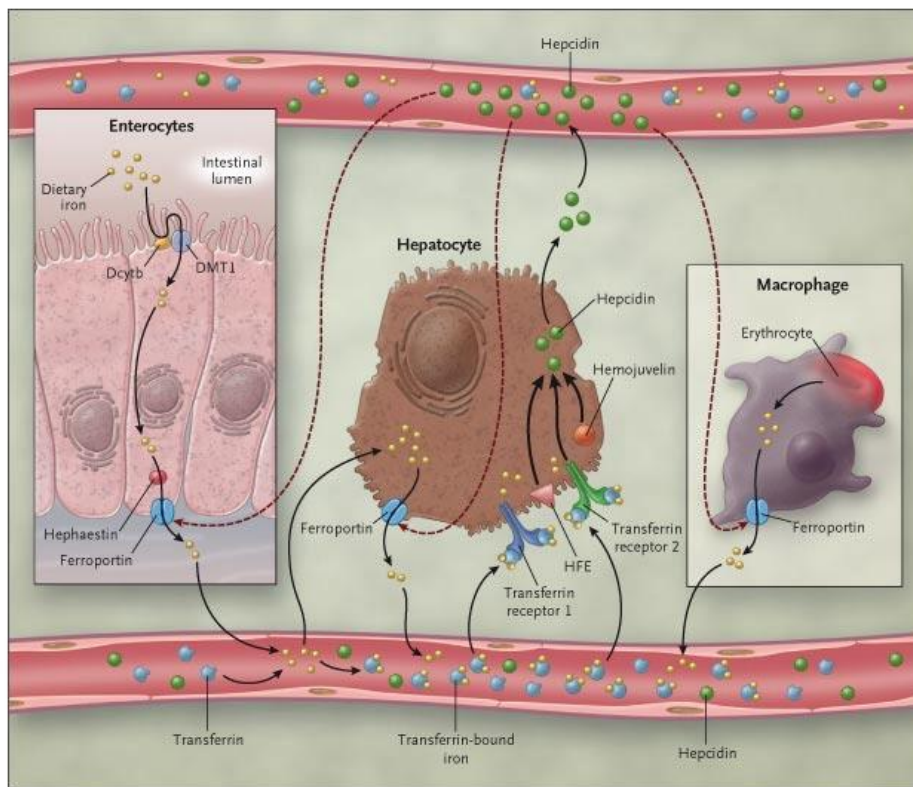
- Fisiològiques: augment de la demanda
 - Infància
 - Creixement ràpid (adolescència)
 - Pèrdues menstruals
 - Embaràs (segon i tercer trimestres)
 - Donants de sang
- Ambientals
 - Aportació insuficient per pobresa, malnutrició
 - Dieta (vegetariana, vegana, pobre en ferro)
- Patològiques
 - Disminució d'absorció:
 - Gastrectomia
 - Bypass duodenal
 - Cirurgia bariàtrica
 - Infecció per H pylorii
 - Malaltia celíaca
 - Gastritis atròfica
 - Malaltia inflamatòria intestinal (E. de Crohn, colitis ulcerosa)
 - Pèrdues sanguínies cròniques:
 - Tracte gastrointestinal: esofagitis, gastritis erosiva, úlcera pèptica, diverticulitis, tumors benignes o malignes, malaltia inflamatòria intestinal, angioplàsia, hemorroides, infestació per paràsits....
 - Sistema genitourinari: menstruació abundant, menorràgia
 - Hemòlisi intravascular (HPN, AHAI per anticossos freds, hemoglobinúria de la marxa, disfunció valvular cardíaca, hemòlisi microangiopàtica)
 - Sang sistèmic: telangiectàsia hemorràgica, esquistosomiasi crònica, síndrome de Munchausen (hemorràgies auto provocades)
- Relacionades amb fàrmacs: glucocorticoides, salicilats, AINES, inhibidors de bomba de protons
- Genètiques: IRIDA (anèmia ferropènica refractària al tractament amb ferro)
- Eritropoesi amb restricció de ferro:
 - tractament amb agents estimulants d'eritropoesi (EPO)
 - anèmia de processos crònics
 - malaltia renal crònica

Catlab Informa

Esquema del metabolisme del ferro: **Interacció de proteïnes clau en l'homeòstasi del ferro.**



Fleming RE, Ponka P. N Engl J Med 2012;366:348-359



Fleming RE, Bacon BR. N Engl J Med 2005; 352:1741-1744.

Catlab Informa

A l'enteròcit duodenal, el ferro de la dieta es redueix a l'estat ferrós (Fe^{3+}) per la reductasa fèrrica duodenal (Dcytb), és transportat a l'interior de la cèl·lula pel transportador de metalls divalents 1 (DMT1) i s'allibera a la circulació a través de la ferroportina. L'hefaestina (HFE) també influeix en l'alliberament de ferro des de l'enteròcit.

Els hepatòcits capten ferro de la circulació ja sigui com a ferro lliure o unit a transferrina (a través del receptor de transferrina 1 i el receptor de transferrina 2). El receptor de transferrina 2 pot servir com a sensor del ferro circulant unit a transferrina, influint així en l'expressió de l'hormona reguladora del ferro, la hepcidina.

La resposta de l'hepcidina també està modulada per HFE i hemojuvelina. L'hepcidina se secreta a la circulació, on regula negativament l'alliberament de ferro intervingut per la ferroportina des d'enteròcits, macròfags i hepatòcits. En aquests macròfags i hepatòcits hi ha dipòsits de ferro en forma de ferritina.

Situacions d'ingesta insuficient, malabsorció, trastorns digestius, pèrdues sanguínies (ginecològiques, digestives, urològiques, etc.) poden portar a situació de ferropènia. Si aquestes causes es perpetuen en el temps, els dipòsits de ferro s'esgoten i hi ha dificultat per mantenir la producció d'eritròcits, arribant a l'anèmia ferropènica.

Diagnòstic de laboratori d'alteracions del metabolisme del ferro (dèficits)

No hi ha cap test de laboratori amb què puguem diagnosticar de forma definitiva una ferropènia en totes les situacions.

Paràmetres clàssics:

- Paràmetres de l'hemograma

- Hemoglobina (Hb): el nivell defineix l'anèmia. Segons l'OMS en homes és hemoglobina <13 g/dl, en dones no gestants <12 g/dl i en dones gestants <11 g/dl en primer i tercer trimestre de gestació i < 10.5 g/dl durant el segon trimestre.
- Volum corpuscular mitjà (VCM), hemoglobina corpuscular mitjana (HCM) i concentració d'hemoglobina corpuscular mitjana (CHCM): a la ferropènia i anèmia ferropènica els seus valors solen estar disminuïts.
- VCM: mesura directa, per impedància.
 - Unitats: fL.
 - Valors normals varien segons l'edat i el sexe. En adults varia de 83,6 a 97 fL. Valors inferiors a edat pediàtrica.
- HCM: Càlcul Hb/RBC (eritròcits)
 - Unitats: pg
 - Valors de referència adults: 27-32 pg
- CHCM: Càlcul Hb/hematòcrit
 - Unitats: g/dL
 - Valors de referència adults: 31.5-34.5 g/dl

Catlab Informa

- En el diagnòstic diferencial de la microcitosi s'han d'incloure les hemoglobinopaties (talassèmies), on els valors de VCM, HCM i CHCM estan disminuïts de forma constant al llarg de la vida de l'individu, llevat de coexistència amb dèficits de factors de maduració (fòlic i/o vitamina B12) o ús d'alguns fàrmacs.
- **Reticulòcits** : els reticulòcits són els hematies joves, alliberats al torrent sanguini des de la medul·la òssia en els últims dies, i que contenen en el seu citoplasma quantitats variables d'RNA que es poden tenyir i quantificar. Ens dóna una mesura de la capacitat de la medul·la òssia de fabricar hematies. Estan disminuïts en estats carencials, aplàsia medul·lar i augmentats en anèmies hemolítiques i sagnat recent, entre d'altres.

Unitats:

- reticulòcits/1000 hematies: 5-25 x/1000
 - valors absoluts: 20-100 x10e9/L
 - Hemoglobina reticulocitària: és la concentració d'hemoglobina present en els reticulòcits. Ens dóna una idea del ferro disponible en medul·la òssia per a l'hemopoesi. És un bon paràmetre de la resposta al ferro de l'anèmia ferropènica. No serveix per diferenciar ferropènia de talassèmia.
 - **Ferro sèric**:
 - Mesura el ferro circulant (Fe^{3+}) unit a la transferrina. Utilitzat per calcular saturació de transferrina. No influenciat per hemòlisi. Limitacions: Subjecte a fluctuacions circadianes. Augmenta després de la ingestió de ferro, la seva administració parenteral, al matí, i en pacients que reben tractament quelant.
 - Unitats $\mu\text{mol/L}$
 - Valors de referència 5.83-34.5 $\mu\text{mol/L}$ (32.56-192.68 $\mu\text{g/dl}$)
 - **Ferritina**:
 - Macromolècula que encapsula ions ferrosos. Localitzada en teixits (fetge, melsa, múscul i medul·la òssia). Disminuïda en ferropènia, generalment és el paràmetre més útil. En individus normals reflecteix el ferro de dipòsit. Valors < 15 ng/mL alta especificitat per a ferropènia, però baixa sensibilitat, es proposen cut-offs més elevats per a screening. Valors inferiors en nens i dones premenopàusiques. En persones grans, valors elevats s'associen a patologies. Limitacions: reactant de fase aguda (positiu), elevat en inflamació, infecció, neoplàsies, malaltia renal crònica, malalties hepàtiques, alcoholisme, obesitat. Disminuït en hipotiroïdisme, àcid ascòrbic, inhibidors de TNF-alfa.
 - Unitats: ng/mL
 - Valors de referència adults:
 - Dona edat reproductiva: 15-150 ng/mL
 - Dona post menopàusica: 30-400 ng/mL
 - Home : 30-400 ng/mL
- Cut-off per ferropènia: valors inferiors a 15 ng/mL indiquen absència de ferro en dipòsit. Alguns autors consideren ferropènia en tots els casos en què la

Catlab Informa

ferritina és inferior a 30 ng/mL. En situacions de processos crònics i inflamatoris, el cut-off de ferritina per considerar component de ferropènia s'eleva fins a valors de 100 o 200 ng/mL.

- **Transferrina :**
 - Glicoproteïna sintetitzada al fetge en concordança amb els requeriments fèrrics i dipòsits de ferro de l'organisme. Augmenta en ferropènia. Utilitzat per calcular índex de saturació de transferrina i capacitat total de transport de ferro. Distingeix anèmia ferropènica d'anèmia de processos crònics. Limitacions: reactant de fase aguda (negatiu). Disminueix en inflamació, infecció, neoplàsies, patologia autoimmune, síndrome nefròtica, malaltia hepàtica, malnutrició.
 - Unitats: g/dL
 - Valors normals: 2-3.6 g/dL
 - Valors al voltant o superiors a 3 g/dL ens orienten cap a ferropènia. I valors inferiors a 2, en presència d'anèmia, orienten cap a bloqueig del ferro.

- **Índex de saturació de transferrina :**
 - Calculat a partir de la transferrina i del ferro. S'obté la capacitat total de transport de ferro (TIBC) i a partir de l'índex de saturació de transferrina o saturació de transferrina.
 - Unitats: %
 - Valors normals: 20-45%
 - Té valors disminuïts en situacions de ferropènia. Valors inferiors a 16% s'han relacionat amb anèmia ferropènica i valors entre 16 i 20% amb ferropènia funcional, anèmia de processos crònics.
 - Valors extremadament baixos poden ser indicatius d'IRIDA.

- **Receptor soluble de transferrina (sTfR):**
 - Dimer truncat del receptor de transferrina de la membrana de l'eritròcit. Es postula com a diferenciador entre ferropènia i bloqueig del ferro, és a dir, entre anèmia ferropènica i anèmia de processos crònics.
 - En ferropènia i anèmia ferropènica els seus valors estan elevats. A l'anèmia de processos crònics els valors estan dins del rang normal. En situacions mixtes, de ferropènia i bloqueig del ferro, els valors estan elevats.
 - Inconvenients: menor disponibilitat, més cost, retard en l'emissió d'informe de resultats. Diferents tècniques de diferents proveïdors que en dificulten l'estandardització.

- **Combinació de sTfR i ferritina:**
 - Ràtio sTfR/ferritina: elevat en ferropènia, disminuït en anèmia de processos crònics. Combina dos paràmetres importants d'estudi del metabolisme del ferro.
 - Ràtio sTfR/log ferritina: similar a l'anterior. S'utilitza al Thomas plot en combinació amb l'hemoglobina reticulocitària (Ret -he).

- **Hepcidina:**
 - A causa dels reptes tècnics, la validació exhaustiva de l'hepcidina per a l'ús clínic diari continua sent difícil d'aconseguir, cosa que limita la seva anàlisi en gran

Catlab Informa

part a l'àmbit de la recerca. Perquè el potencial de l'hepcidina en l'atenció clínica i la recerca s'aprofiti plenament, la coherència i la precisió analítica són crucials per garantir decisions clíniques fiables i intervals de referència estandarditzats.

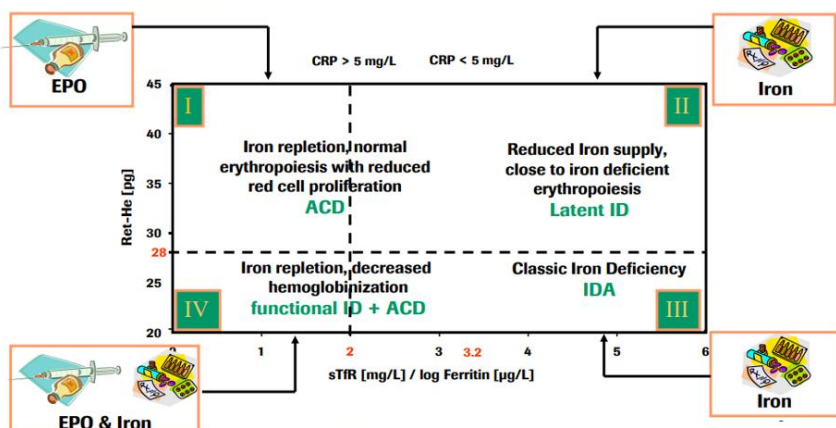
Resum de valors de paràmetres de metabolisme del ferro en anèmia de processos crònics, ferropènica o mixta

| Analito | APC | AF | AF+APC |
|----------------------------|-----|----|--------|
| Hierro | ↓ | ↓ | ↓ |
| Transferrina | ↔ ↓ | ↑ | ↓ ↔ |
| Saturación de transferrina | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ferritina | ↔ ↑ | ↓ | ↓ ↔ |
| sTfR | ↔ | ↑ | ↔ ↑ |
| Índice sTfR/log ferritina | ↓ | ↑ | ↑ ↔ |

Per diferenciar millor aquests tipus d'anèmia i proporcionar una indicació terapèutica el 2002, Lothar Thomas va publicar un gràfic on correlacionava valors d'hemoglobina reticulocitària (indicant el ferro disponible per a l'eritropoesi) i l'índex sTfR.

- Índex sTfR/log ferritina: Thomas plot

- Establia 4 quadrants:
 - I: Dipòsits de ferro correctes, eritropoesi normal amb proliferació eritroide disminuïda: anèmia de processos crònics
 - II: Dipòsits de ferro reduïts, ferropènia latent
 - III: Ferropènia clàssica, anèmia ferropènica
 - IV: Dipòsits de ferro correctes, hemoglobinització disminuïda (ferropènia funcional + anèmia de processos crònics)
- I proposava tractaments amb ferro, eritropoetina o tots dos

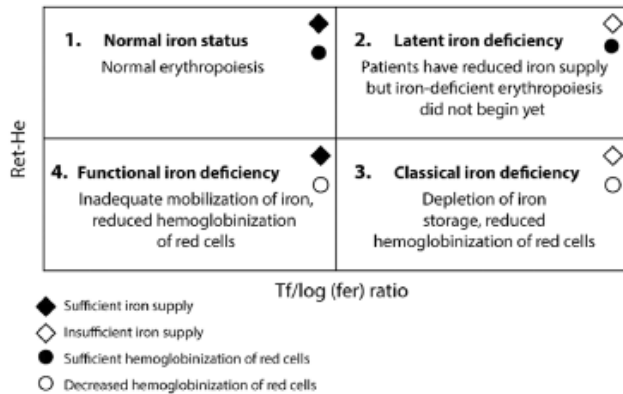


Catlab Informa

La seva limitació és la mateixa que el sTfR, reduïda disponibilitat, cost i retard de resultats.

- Índex transferrina/log ferritina: Thomas plot alternatiu

El 2023 de Leur et al, Int J Lab Hematol . 2023; 45:96-103 van publicar una alternativa a aquest Thomas plot emprant l'índex entre la transferrina i el logaritme de ferritina, enfrontats amb el valor d'hemoglobina reticulocitària.



Van establir els cut-offs per als diferents paràmetres i van obtenir millors resultats, amb més sensibilitat i especificitat per a l'índex Tf /Log Ferr.

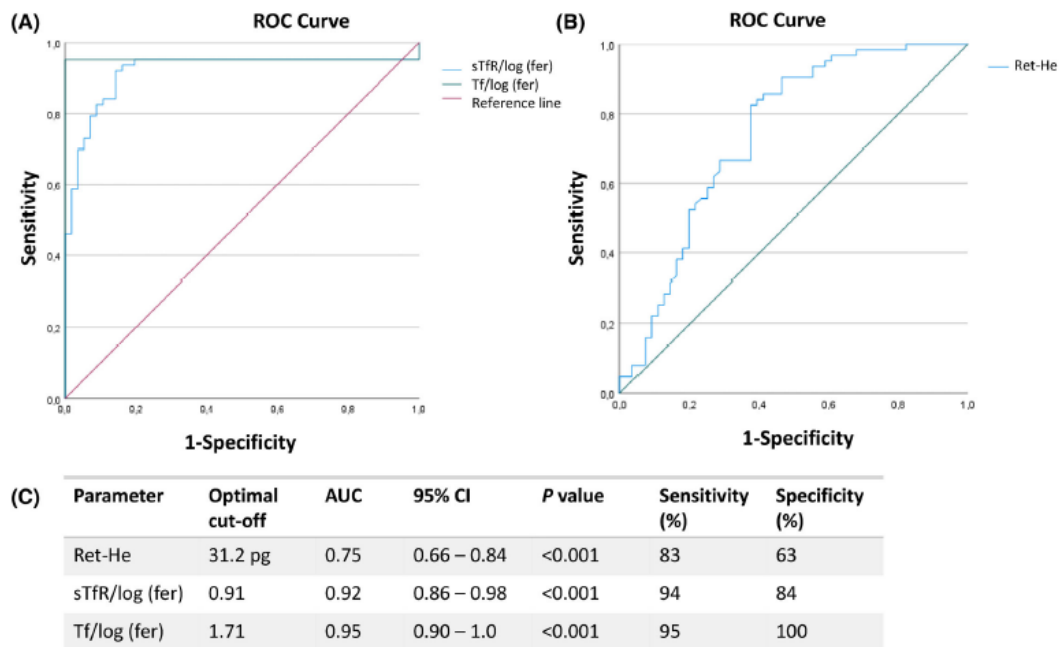


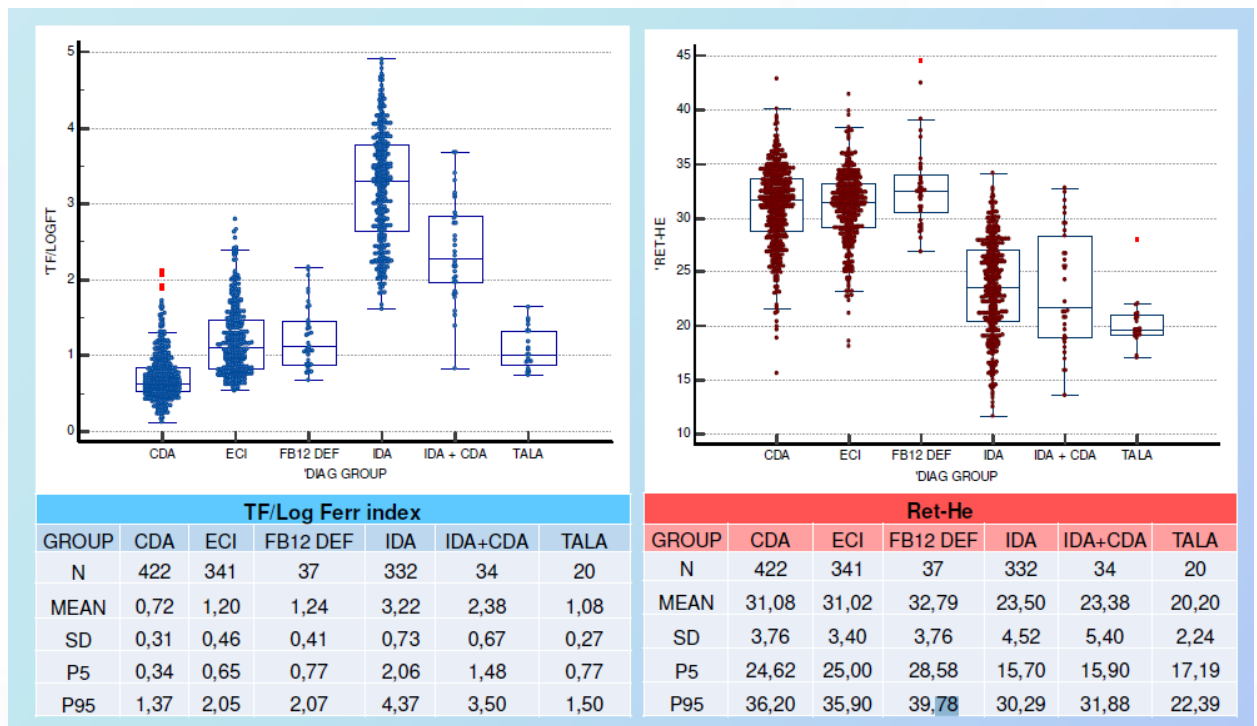
FIGURE 3 Receiver operating characteristic (ROC)-curves generated with the study set. (A) ROC curve of the sTfR/(log) fer ratio and the Tf/(log) fer ratio. (B) ROC curve of the Ret-He. (C) Summarized optimal cut-off values, 95% confidence interval (CI), p-value (null hypothesis: Area = 0.5), sensitivity and specificity of the different parameters used to generate the classical and alternative Thomas-plot

Catlab Informa

Les nostres dades

El 2024 vam decidir incorporar aquest índex al nostre sistema informàtic i analitzar les nostres dades dels mesos novembre i desembre /24. Vam obtenir 1186 pacients adults, amb anèmia, en què s'haguessin determinat tots els paràmetres del metabolisme del ferro, àcid fòlic i vitamina B12, creatinina i PCR o VSG per valorar component de processos crònics. Els dividim en grups CDA (anèmia de processos crònics), ECI (anèmia de causa no aclarida), FB12 def (dèficit de fòlic i/o B12), IDA (anèmia ferropènica), IDA + CDA i Tala (talassèmia).

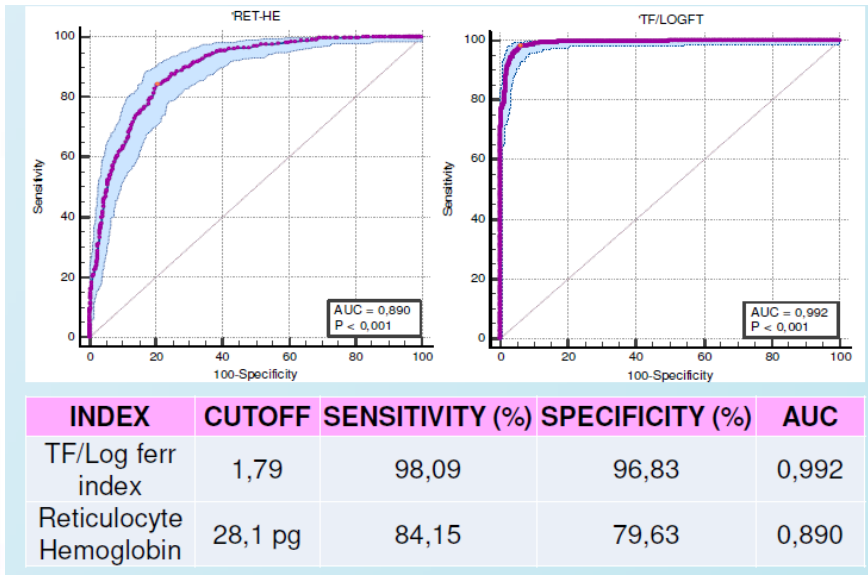
En primer lloc, analitzem els valors obtinguts de l'índex Tf /Log ferr per als diferents grups.



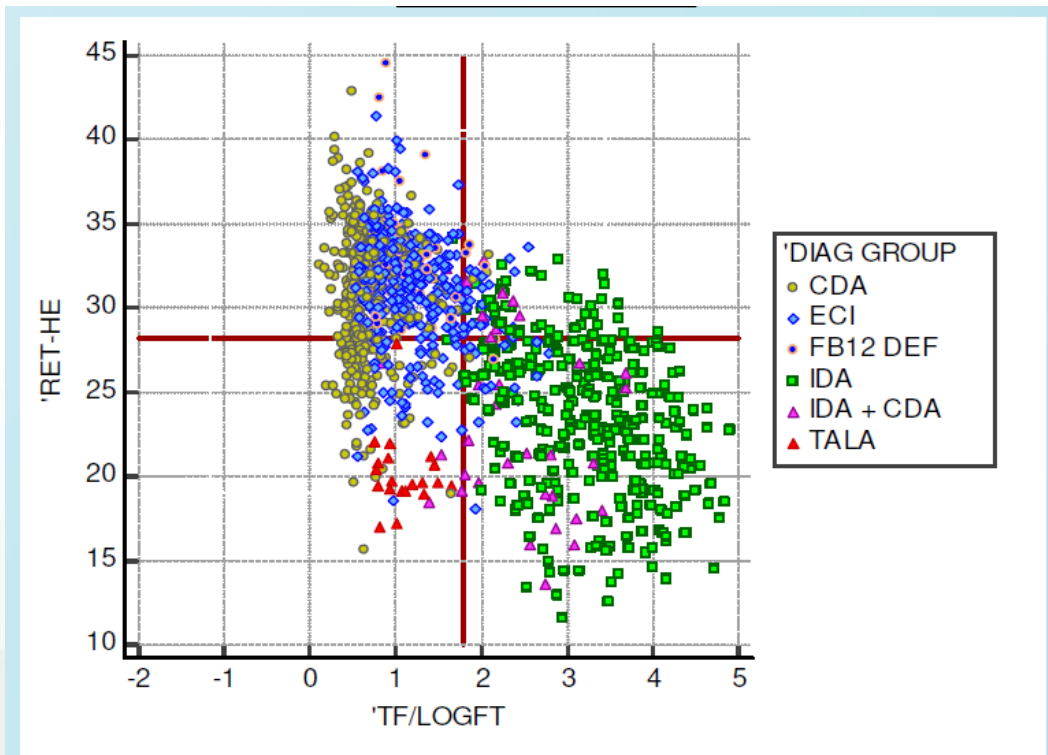
Veiem una bona discriminació a l'índex Tf /Log ferr entre l'anèmia ferropènica i els altres grups. Als pacients amb component mixt: ferropènia + processos crònics, els valors són més propers als d'anèmia ferropènica que als de processos crònics. També hi ha bona discriminació en els valors d'hemoglobina eritrocitària , però com hem comentat abans, no discrimina bé entre ferropènia i talassèmia.

Catlab Informa

En segon lloc , passem a determinar els cut-offs a la nostra sèrie per a aquests paràmetres:



I finalment analitzem en aquest Thomas plot alternatiu la distribució dels nostres pacients



La major part de mostres amb anèmia de processos crònics té un índex Tf /log ferr inferior a 1, i presenta un contingut correcte d'hemoglobina en els reticulòcits, però com ens indicava el Thomas plot hi ha una disminució de proliferació eritroide.

Catlab Informa

Aquests paràmetres els utilitzem en la valoració dels estudis d'anèmia al laboratori per fer els nostres informes. En un futur podran ser visibles als informes de laboratori. Creiem que poden ajudar en la interpretació dels resultats d'estudis d'anèmia i del metabolisme del ferro.

Limitacions: En aquest estudi no s'han analitzat pacients en edat pediàtrica, i aquest Thomas plot alternatiu no està validat per a gestants.

CONSIDERACIONS FINALS:

- Preanalítica: els resultats dels estudis de metabolisme del ferro es veuen influïts per tractaments amb ferro. Es recomana als estudis de seguiment deixar de prendre el tractament almenys una setmana abans de l'extracció de les mostres. En revisar els resultats amb els pacients, investigar si el pacient estava en tractament en el moment de l'analítica.
- No sol·licitar estudis de metabolisme del ferro després de l'administració de ferro endovenós, esperar almenys un mes abans d'extracció de les mostres.
- En el seguiment d'anèmia ferropènica, després d'iniciar el tractament amb ferro, es recomana el seguiment mitjançant hemogrames, tenint en compte que la microcitosi pot persistir com a mínim dos mesos, per la persistència d'hematies microcítics (vida mitjana eritrocitària 3 mesos). Al cap de tres mesos es pot sol·licitar novament estudi de metabolisme del ferro, suspent el tractament almenys una setmana abans.
- Si una vegada resolta la ferropènia persisteix microcitosi, valorar sol·licitar estudi d'hemoglobines, sol·licitant Hemoglobina A2 i F.

REFERÈNCIES:

- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999 Dec 23 ;341 (26):1986-95. doi : 10.1056/NEJM199912233412607. Erratum in: N Engl J Med 2000 Feb 3;342(5):364. PMID: 10607817.
- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem. 2002 Jul ;48 (7):1066-76. PMID: 12089176.
- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician. 2007 Mar 1;75(5):671-8. Erratum in: Am Fam Physician . 2008 Oct 15;78(8):914. PMID: 17375513.
- Thomas DW, Hinchliff RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I; British Committee for Standards in Haematology . Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol . 2013 Jun;161(5):639-648. doi : 10.1111/bjh.12311. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23573815.
- Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med. 2015 Jul 30 ;373 (5):485-6. doi : 10.1056/NEJMc1507104. PMID: 26222573.

Catlab Informa

- Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020 Feb ;287 (2):153-170. doi : 10.1111/joim.13004. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31665543.
- de Leur K, Pouw NMC, Lopez J, Waals- Prinzen L, Ceelie H, van der Zwan -van Beek EM. The alternative Thomas-plot: New tool for effective anèmia diagnostics. *Int J Lab Hematol .* 2023 Feb ;45 (1):96-103. doi : 10.1111/ijlh.13964. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36168666.
- Rusch JA, van der Westhuizen DJ, Gill RS, Louw VJ. Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol .* 2023 Dec ;37 (4):451-467. doi : 10.1016/j.bpa.2023.11.001. Epub 2023 Nov 17. PMID: 39764832.

Teresa Villalba tvillalba@catlab.cat

Jorge Medina jmedina@catlab.cat

Miquel Díaz mdiaz@mutuaterrassa.cat

Àrea d'Hematologia

Catlab