

Alterazioni ematologiche in patologie d'organo: approccio clinico diagnostico

O. Olivieri

Cattedra di Medicina Interna, Policlinico "G.B. Rossi", Università di Verona

Riassunto

Le alterazioni ematologiche in pazienti che vengono accolti in ambiente ospedaliero sono molteplici e possono colpire tutte le linee cellulari circolanti.

Per l'impossibilità pratica derivante dai limiti di disponibilità temporale, la mia relazione esaminerà in primo luogo quali tipologie di alterazioni ematologiche sono più frequenti nel "setting" del paziente ricoverato in una Unità di Medicina Interna. E quindi si concentrerà su alcune di esse, risultate le forme più frequenti sulla base di una verifica statistica su un campione di 240 pazienti consecutivi ricoverati nell'Unità Operativa di Medicina Interna dove lavoro.

Le forme più frequenti, in tal modo rilevate, sono state l'anemia normocitica, la leucocitosi neutrofila e, staccate in ordine di rilevanza, le alterazioni della conta piastrinica (piastrinosi o piastrinopenia). La relazione riguarderà pertanto leucocitosi neutrofile e l'anemia normocromico-normocitica. Infine, per importanza pratica e per emergente interesse culturale, verrà esaminata la problematica della sindrome cardio-renale, intesa come una interazione sfavorevole multi-organo derivante dalla coesistenza di scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale ed anemia cronica.

Summary

The most frequent haematological alterations occurring in Clinical Medicine

Numerous are the hematological alterations presented by patients referring to the Hospital, and they may affect all the cellular lines of the peripheral blood.

Due to the objective limitations in terms of time availability, this talk will mainly examine the most frequent haematological alterations occurring in the clinical setting of an Unit of Internal Medicine. By means of a retrospective analysis on a sample of 240 consecutive patients referred to an Internal Medicine Unit, the most frequent alterations were resulted: normochromic-normocytic anemia, leucocytosis with neutrophilia, and -much less important - thrombocytopenia/thrombocytosis. For this reason, the discussion will be focused on the first two conditions, i.e. the normochromic-normocytic anemia and the leucocytosis with neutrophilia. Finally, because of practical relevance and growing speculative interest, the anemia associated with heart failure and chronic renal insufficiency (defining the so called "cardio-renal syndrome") will be also discussed.

Key-words: leucocytosis, neutrophilia, chronic disease anemia, cardio-renal syndrome.

Scopo e limiti del lavoro

Quando mi è stato chiesto di rivedere l'approccio alle alterazioni ematologiche in corso di danno d'organo, mi è stato anche chiaramente detto che l'intento era quello di esaminare il problema dal punto di vista dell'Internista Clinico, cioè operante in un "setting" in cui spesso complesse e talora plurime sono le patologie che il malato presenta, e quindi non sempre lineare ed immediato il loro riconosci-

mento ed inquadramento nosografico. Patologie e danno d'organo non solo molteplici, non solo complesse, ma anche intrecciate tra loro in una sinergia negativa.

In un simile contesto, e tenendo conto della limitatezza del tempo a disposizione, era impensabile anche solo immaginare di proporre una trattazione esaustiva e completa di tutti le possibili "variazioni sul tema". E quindi era necessario operare una qualche forma di selezione, che per-

mettesse di scegliere alcuni argomenti trascurandone altri. Di fronte all'inevitabile arbitrarietà di una simile scelta, ho deciso di essere il più possibile "oggettivo" e nel breve spazio temporale che avevo a disposizione ho svolto un'inchiesta retrospettiva sulle alterazioni ematologiche presentate dai pazienti del mio reparto, scegliendo poi, sulla base di tali risultati, di trattare nella mia disamina solo le due più frequenti.

L'analisi ha riguardato 240 pazienti consecutivi (55% M, 45% F) ricoverati nell'Unità Operativa di Medicina Interna che dirigo, ed è stata ristretta esclusivamente a quelli la cui indicazione al ricovero era stata formulata in Pronto Soccorso, quindi con patologia con caratteri di urgenza. L'intento era di verificare quali anomalie erano più frequentemente presenti nell'emocromo di tali pazienti.

Il risultato è stato che l'anemia normocromico-normocitica è l'anomalia ematologica nettamente più frequente, seguita al secondo posto dalla leucocitosi neutrofila. Di gran lunga staccate e grossolanamente simili numericamente la piastrinosi e la piastrinopenia.

Sulla base di tale risultato, decidevo di approfondire l'approccio clinico-diagnostico di queste due condizioni: la leucocitosi neutrofila e l'anemia normocromico-normocitica.

Leucocitosi neutrofila

Nell'adulto, viene definita leucocitosi quella situazione caratterizzata da una conta leucocitaria pari o superiore a due deviazioni standard sopra la media, cioè a dire pari o superiore a 11.000 cellule/microL. Benché, anche altre forme figurate leucocitarie siano talora in eccesso, la neutrofilia è di gran lunga prevalente.

Per convenzione, oltre le 50.000 cellule/microL si parla di leucemia o di reazione leucemoide, un termine quest'ultimo che non dà indicazioni eziologiche, ha quasi un valore storico ed è rappresentata da una liberazione massiva di precursori mieloidi.

L'approccio iniziale ad un paziente con leucocitosi deve dapprima essere corroborato dalla certezza che non si tratti di un errore laboratoristico e non rappresenti un risultato

spurio. Soprattutto nel caso in cui il contesto clinico non sia coerente con il dato ematochimico, la conta leucocitaria va ripetuta. Ricordo in particolare 2 possibilità di cause di *leucocitosi spuria*: la presenza di grossolani ammassi piastrinici¹ e le crioglobulinemie².

La forma spuria da aggregati piastrinici è ben nota ai Colleghi laboratoristi e deriva dalla insufficiente presenza di anticoagulante nella provetta, così che la conta automatica della macchina rivela ed interpreta come leucociti tali aggregati piastrinici. Per tale motivazione, l'incremento che ne consegue raramente eccede una quota del 10% rispetto al reale. Una seconda e più rara possibilità è legata alla presenza in circa 1 su mille soggetti sani di agglutinine EDTA-dipendenti, che possano similmente portare alla formazione di ammassi piastrinici.

Il sospetto e quindi la soluzione del problema derivano rispettivamente da i) analisi microscopica dello striscio periferico; ii) ripetizione della conta leucocitaria dopo utilizzo di un diverso anticoagulante (citrato o eparina).

La forma spuria da crioglobuline si verifica quando il plasma di questi soggetti viene esposto alle basse temperature (<30 °C) prima di essere sottoposto alla conta cellulare; in tale evenienza, la precipitazione di aggregati proteici può portare a significativi falsi incrementi del numero dei globuli bianchi o delle piastrine, a seconda della varia dimensione di tali neo-prodotti. Tranquillizzante è peraltro il fatto che la ri-esposizione del medesimo campione a temperatura di 37 °C permette, insieme allo scioglimento degli aggregati proteici, anche la normalizzazione della conta leucocitaria e piastrinica.

Una volta appurato che il dato sia vero, l'approccio successivo al paziente con leucocitosi non sfugge alla regola del metodo clinico classico che si basa su una accurata anamnesi ed un altrettanto attento esame obiettivo. Infatti l'associazione con alcune situazioni cliniche è talmente ovvia da esser immediatamente riconosciuta, senza bisogno di ulteriori approfondimenti.

In Tabella I è riportata una classificazione delle forme di leucocitosi neutrofila, con le più frequenti segnalate in grassetto. Come è possibile vedere immediatamente, le forme

Tabella I. Classificazione delle varie forme di leucocitosi neutrofila (in **grassetto** le più frequenti).

Classificazione Neutrofilia	
Primarie	Secondarie
Neutrofilia ereditaria	Infezioni
Neutrofilia Cronica idiopatica	Stress (fisico o emotivo)
M. Mieloproliferative	Infarto miocardico
Forme familiari mieloproliferative	Fumo di sigaretta
Down syndrome	Farmaci
Leukocyte adhesion factor deficiency	- Glucocorticoidi
Familial cold urticaria and leukocytosis	- Fattori di crescita G-CSF or GM-CSF
	- Catecolamine (Adrenalina)
	- Litio
	- Acido transretinoico
	Neoplasie non ematologiche
	Colpo di calore
	Stimolo midollare (es. emolisi)
	Asplenia e Iposplenismo

primitive sono essenzialmente rappresentate dalle malattie mieloproliferative su cui non credo necessario dilungarmi.

Le forme secondarie sono invece numerose ed eterogenee, con le infezioni ovviamente in prima fila, ma anche con altre condizioni meno ovvie che vale la pena di ricordare. Tra esse, un certo numero sembra rispondere in ultima analisi al medesimo stimolo, che appare legato alla liberazione di catecolamine ed alla conseguente demarginazione leucocitaria. E' opportuno ricordare che, sia lo stress (psichico o fisico, come ad esempio uno sforzo muscolare strenuo o vigoroso), sia il fumo di sigaretta o l'assunzione diretta di sostanze farmacologiche o di sostanze euforizzanti ad azione catecolamino-mimetica possono innalzare la conta leucocitaria tramite un simile meccanismo. Una attenta raccolta anamnestica può permettere di interpretare correttamente il dato, evitando indagini ulteriori se non la ripetizione dell'emocromo in condizioni più "basali" o di "wash-out".

La reazione proliferativa midollare, ad esempio secondaria ad emolisi o emorragia, può indurre leucocitosi con liberazione di elementi immaturi in circolo. In contrasto, a causa di una ridotta eliminazione di elementi cellulari, la leucocitosi può associarsi all'ipo-asplenia anatomica o funzionale. Vi sono infine forme con base eredo-familiare di cui voglio ricordare la sindrome di Down e la rara "Leukocyte adhesion factor deficiency" una forma autosomica recessiva in cui vengono costitutivamente a mancare molecole della membrana leucocitaria con capacità adesive³.

In molte circostanze, la storia clinica è decisiva per dirimere il quesito, in particolare nel caso dei farmaci o delle infezioni semplici. Talora, invece, è più difficile stabilire la causa della leucocitosi neutrofila, specie quando la sede d'infezione sia occulta o di tipo ascessuale profondo. La concomitanza di febbre, ipotensione, shock, tachicardia, ipotermia, alterazioni cutanee, la resistenza addominale, l'ipofonesi polmonare (versamento pleurico), la presenza di epato-splenomegalia o linfadenopatia sono tutti elementi di informazione essenziali per giungere alla definizione diagnostica corretta. Nel caso di diarrea o di pregressa diarrea, una persistente leucocitosi in paziente ospedalizzato può permettere di sospettare la presenza a livello intestinale di *Clostridium Difficile*⁴.

Altri aiuti possono venire dal laboratorio grazie all'esame attento dell'emocromo (anemia o poliglobulia o piastrinosi in caso di m.mieloproliferative), dello striscio periferico (forme cellulari immature), dalla determinazione dei livelli di ALP o degli indicatori di flogosi. Infine, ovviamente, può essere indispensabile ricorrere alla biopsia osteomidollare per definire un disturbo primitivo della mielopoiesi.

In sintesi, l'approccio clinico-diagnostico dovrebbe essere in sequenza:

1. esclusione di forme spurie;
2. distinzione tra forme secondarie e primitive, legate soprattutto a disordini della mielopoiesi (malattie mieloproliferative), ed esclusione di quest'ultime (anche ricorrendo a mielocentesi);
3. storia clinica, es. obiettivo, esami biochimici comuni per escludere forme infettive, specie ascessuali occulte, o altre forme secondarie.

Anemia normocromica normocitica come "chronic disease anemia"

Classicamente la classificazione dell'anemia si avvale del criterio morfologico o cinetico, con numerose forme che possono essere discusse sia nell'uno che nell'altro caso. Condensare tutte queste forme in una trattazione unica ed esauritiva comporterebbe aver a disposizione lo spazio di un intero manuale medico.

Pertanto, ancora una volta in modo arbitrario, ho scelto di trattare la condizione che in un reparto di Medicina Clinica si incontra con straordinaria frequenza, l'anemia normocromica-normocitica secondaria a malattia cronica o "da infiammazione". Come già il termine lascia intendere, questa forma è la conseguenza di un processo immunoinfiammatorio, nel senso che citochine e cellule del sistema reticolo-endoteliale sono coinvolte nel suo determinismo. L'omeostasi del ferro, l'eritropoiesi, la produzione di eritropoietina e la durata di vita delle emazie sono influenzati dal clima citochinico e dalla flogosi.

Le cause associate a tale forma di anemia sono elencate in Tabella II⁵. Come si può vedere da essa, le patologie in questione comprendono una larga parte della patologia umana, includendo infatti le grandi categorie delle infezioni, delle neoplasie e delle malattie autoimmuni. Meno evidente e ovvia appare invece la forma secondaria a insufficienza renale cronica (IRC), che ha anche alcune prerogative di complessità e ricadute prognostiche che hanno recentemente ricevuto particolare rilievo in letteratura, specie se associata a insufficienza cardiaca (sindrome cardiorenale).

Alterazione dell'omeostasi del Ferro

La condizione flogistica che accomuna queste patologie porta all'attivazione delle cellule T (CD3+) e dei monociti, nonché all'iperproduzione di molteplici citochine. Tra esse, l'interleuchina-6 ed il lipopolisaccaride (batterico) stimolano l'espressione epatica di una proteina di fase acuta con attività ormonale, che si chiama "hepcidina". Essa inibisce l'assorbimento duodenale di ferro tramite la sua azione di regolazione negativa di una proteina chiave sulla membrana basale della cellula intestinale, la ferroportina, la quale permette il rilascio in circolo del ferro assorbito dall'altro lato (a livello dell'orletto a spazzola) dell'enterocita. Una analoga azione l'hepcidina la esercita sulla ferroportina del macrofago, di fatto quindi agendo sul medesimo bersaglio molecolare delle 2 forme cellulari in grado di modulare la "disponibilità" di ferro per l'eritropoiesi: l'enterocita ed il macrofago. Pertanto un'incrementata produzione (epatica) di Hepsidina equivale a porre una specie di "cate-

Tabella II. Cause di Anemia cronica da flogosi.

Patologie associate	Prevalenza stimata
Infezioni acute e croniche	18-95 %
Neoplasie (solide/ematologiche)	30-77%
M. autoimmuni	8-71%
Rigetto da trapianto	8-70%
IRC e infiammazione	23-50%

IRC= Insufficienza renale cronica

Tabella III. Criteri distintivi dell'assetto marziale nelle differenti forme anemiche (da flogosi, siderocarenziale, coesistenze di entrambe).

	Anemia della flogosi	Anemia sideropenica	Entrambe
Sideremia	Ridotta	Ridotta	Ridotta
Transferrinemia	Normale-Ridotta	Aumentata	Ridotta
Sat. % transferrina	Ridotta	Ridotta	Ridotta
Ferritina	Normale-Aumentata	Ridotta	Normale-Ridotta
Recettore sol. transferrina	Normale	Aumentato	Normale/Aumento
Indicatori flogosi	Aumentati	Normali	Aumentati

naccio" alle 2 porte da cui fuoriesce il ferro che poi, tramite il circolo, si rende disponibile per l'eritropoiesi.

Inoltre l'incrementata sintesi di interferon gamma, lipopolysaccharide, o di entrambi aumenta l'espressione del "divalent metal transporter 1" (DMT1) sui macrofagi che è il canale responsabile all'uptake dello ione ferro. Pertanto da un lato viene esaltato il processo di uptake cellulare (grazie a DMT1) del ferro, dall'altro si blocca la ferroportina che lo disperde al di fuori della cellula. Il risultato finale è quello tradizionalmente chiamato "blocco del ferro nel sistema reticolo-endoteliale".

Altre azioni citochimiche sono legate all'azione di inibizione della proliferazione dei progenitori eritroidi da parte di TNF α , interferon gamma ed interleukina-1. Le stesse citochine inibiscono la produzione di eritropoietina a livello renale mentre il TNF α favorisce la fagocitosi ed il processo di degradazione dei globuli rossi senescenti.

Il risultato netto finale che deriva da questi complessi meccanismi è l'anemia.

Il laboratorio

L'anemia normocromica-normocitica della flogosi e della patologia da danno cronico è essenzialmente di grado modesto, con valori che raramente scendono oltre una Hb di 8-9 g/dL. Il problema che sovente si presenta in queste situazioni è invece il dubbio che coesista un vero e proprio deficit di ferro. In altre parole se non sia opportuno somministrare ferro per correggere una possibile siderocarenza.

Come sopra descritto, vi sono analogie tra l'anemia da siderocarenza e quella da flogosi in quanto in entrambe la disponibilità di ferro per l'emopoiesi viene di fatto a ridursi, così inducendo una riduzione della produzione reticolocitaria. Inoltre, in entrambe, la concentrazione sierica di ferro e la saturazione percentuale della transferrina diminuiscono. Il ferro e la saturazione transferrinica diminuiscono nel primo caso per una deficienza vera del metallo, nel secondo per un suo mancato rilascio in circolo.

Le analogie si fermano lì perché altri parametri del metabolismo del ferro (concentrazione di transferrina e del suo recettore solubile, ferritina) hanno comportamenti diversi nelle due condizioni di anemia. Tuttavia, in clinica le cose non sono sempre così nette e chiare, ma al contrario possono sovrapporsi elementi di contaminazione che non permettono di distinguerle: la coesistente perdita occulta di sangue, gli effetti dei farmaci o delle trasfusioni, talora la co-presenza di difetti nella sintesi di Hb come nella β -talassemia minor rendono difficile al clinico capire se vi sia una reale siderocarenza, magari sovrapposta alla flogosi. Il laboratorio è di grande utilità in tali casi, e una corretta

interpretazione dei dati che esso può fornire permette sovente la risoluzione del problema ed un approccio terapeutico efficace a questi pazienti.

Riassumo nella Tabella III le principali caratteristiche biochimiche dell'anemia sideropenica, di quella della flogosi, e la situazione clinica in cui coesistono entrambe. Questo specchio sinottico può essere utile soprattutto nel definire quando possa essere presente una "vera" carenza di ferro, e in cui possa essere quindi vantaggiosa una terapia marziale^{5,6}. Ricordo che, in tali frangenti, la supplementazione sarà necessariamente da praticare in forma endovenosa così da "forzare" il blocco metabolico indotto dalla flogosi.

Per essere semplicistici, si può comunque affermare che livelli di ferritinemia inferiori a 15 ng/mL sono sempre indice di assenza di depositi marziali, e che anche in condizioni infiammatorie un livello <30 ng/mL è altamente predittivo di coesistente carenzialità. Inoltre, in tal caso, l'anemia sarà più severa e apertamente ipocromica-microcitica. Con i moderni apparecchi per emocromo, la determinazione della percentuale di globuli o reticolociti ipocromici è fattibile facilmente e può predire una eritropoiesi frenata dalla siderocarenza anche in corso di flogosi cronica⁷.

In condizioni di ferritinemia tra 30 e 100 ng/mL, sarà opportuno ricorrere alla determinazione del recettore solubile della transferrina (RST) ed al calcolo del suo rapporto con la ferritina stessa (o meglio del RST/ log ferritina): se tale rapporto è >2, la siderocarenza è probabile⁵. Quando la ferritinemia è oltre 100 ng/mL, difficilmente è presente carenzialità ed il trattamento marziale non è indicato.

L'anemia nella sindrome cardio-renale

Abbiamo già visto come l'anemia dell'insufficienza renale rientri tra quelle forme che possono essere associate alla flogosi (Tab. II). Qui voglio dilungarmi su una particolare forma di anemia, che, con la progressiva dilatazione della vita media della popolazione, è di riscontro comune in Medicina Clinica. Intendo parlare dell'anemia che si instaura frequentemente in pazienti con IRC e cardiomiopatia con insufficienza cardiaca.

E' ormai noto da anni che l'IRC rappresenta un elemento prognostico negativo per i pazienti cardiopatici, considerata un importante fattore di rischio per mortalità globale in caso di insufficienza cardiaca⁸. In aggiunta, una elevata frequenza di anemia caratterizza la così detta "sindrome cardio-renale" che vede congiuntamente, associate in gradi di differente gravità, anemia, insufficienza cardiaca e IRC.

Nell'*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure* (OPTIMIZE-HF) registry⁹, il 51% di circa 50.000 pazienti con insufficienza

cardiaca aveva anche Hb <12 g/dL e il 25% aveva Hb tra 5 e 10.7 g/dL. Inoltre i soggetti con insufficienza cardiaca che presentavano anemia erano anche quelli con la maggiore mortalità, la degenza ospedaliera più prolungata e il più elevato tasso di recidive con riammissione in ospedale⁹.

Si ritiene pertanto che il cocktail derivante dalla contemporanea presenza di cardiopatia in fase dilatativa ed insufficienza funzionale, ridotto filtrato glomerulare ed anemia sia particolarmente micidiale, specie se si tiene anche conto del fatto che esso è spesso appannaggio della popolazione anziana. L'anemia normocromico-normocitica che complica tale quadro è simile a quella che abbiamo appena descritta nel precedente paragrafo. La deficienza di ferro è spesso presente (fino al 30% dei casi) proponendo quindi esattamente le stesse problematiche di diagnostica differenziale e di trattamento della forma anemica associata alla flogosi.

Le citochine proinfiammatorie (TNF, IL-1, IL-6) anche in questo caso, inibiscono aspetti dell'eritropoiesi come la sintesi dell'eritropoietina (EPO) e la sua liberazione, l'attività dell'ormone sulla maturazione dei progenitori eritroidi nel midollo, la biodisponibilità del ferro (esattamente con i medesimi meccanismi descritti sopra). Ovviamente il danno renale e la conseguente alterazione della produzione eritropoietinica sono stati posti al centro dell'attenzione, anche in considerazione del possibile utilizzo terapeutico di analoghi dell'EPO. Tuttavia il problema non è semplice in quanto è possibile che in molti casi il grado di anemia sia esagerato dall'emodiluizione secondaria all'IRC ed all'insufficienza cardiaca, ed il relativo trattamento con EPO possa portare a eventi indesiderati. Da notare che tale trattamento può aumentare il rischio trombotico e la pressione arteriosa. Trial di confronto tra pazienti trattati intensivamente per ottenere Ht di 40% e pazienti lasciati a valori di Ht 30% sono stati interrotti per eccesso di eventi cardiovascolari nel primo gruppo⁸; non sono stati così osservati i benefici derivanti da un'aumentata capacità da sforzo in presenza di concentrazioni di Hb più alte, che trial più piccoli e non controllati avevano in precedenza suggerito. Questo per quanto riguarda la terapia con EPO, che di regola prevede anche l'associazione con supplementi di ferro.

A complicare le cose ha contribuito di recente un interessante trial in cui veniva dimostrato un beneficio in ter-

mini di capacità di tolleranza allo sforzo e di percezione soggettiva di benessere in pazienti cardiopatici con insufficienza cardiaca, trattati con supplementi marziali¹⁰. Il beneficio era osservato sia in soggetti con anemia sia in soggetti con normale Hb, così suggerendo che altri bersagli cellulari e molecolari possano giovare dell'apporto di ferro, come ad esempio le cellule cardiache e mio-proteine contenenti gruppi eme. Il quesito che rimane aperto è quindi: si deve quindi trattare l'anemia o la carenza tessutale di ferro?

Benché una risposta definitiva al momento non esista, è chiaro che il problema dell'anemia in corso di IRC e insufficienza cardiaca appare comune e di frequenza e gravità crescenti, degno di esser in futuro ulteriormente studiato in dettaglio per ricercarne una soluzione efficace e al contempo priva di rischi per i pazienti.

Bibliografia

1. Solanki DL, Blackburn BC. Spurious leukocytosis and thrombocytopenia. A dual phenomenon caused by clumping of platelets in vitro. *JAMA* 1983; 250:2514-5.
2. Patel KJ, Hughes CG, Parapia LA. Pseudoleucocytosis and pseudothrombocytosis due to cryoglobulinaemia. *J Clin Pathol* 1987; 40:120-1.
3. Dinauer MC. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol Biol* 2007; 412:489-504.
4. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. Clostridium difficile infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003; 115:543-6.
5. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-23.
6. Winn RJ. The NCCN guidelines development process and infrastructure. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14:26-30.
7. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49:1573-8.
8. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation* 2010; 121:2592-600.
9. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. for the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008; 101:223-30.
10. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436-48.