

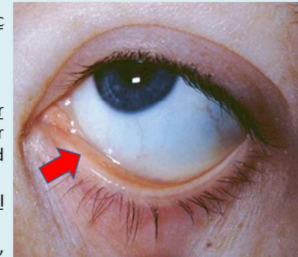
Increasing fatigue and conjunctival pallor

A **healthy 45-year-old man** presents to the doctor's office complaining of **increasing fatigue for the past 4 to 5 months**. He exercises every day, but lately he has noticed becoming short of breath while jogging. He denies orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea (PND), or swelling in his ankles. The patient reports occasional joint pain, for which he uses **over-the-counter ibuprofen**. He denies bowel changes, melena, or bright red blood per rectum, but he reports vague **epigastric pain before meals** or at night relieved by eating or drinking milk. The patient denies fever, chills, nausea, or vomiting. He has lost a few kg intentionally with diet and exercise. On examination, he weighs 93 kg, and he is afebrile. There is **slight pallor of the conjunctiva, skin, and palms**. No lymphadenopathy is noted. Chest is clear to auscultation bilaterally. Examination of the cardiovascular system reveals a regular rate and rhythm, with no rub or gallop. There is a **systolic ejection murmur**. His abdomen is soft, nontender, and without hepatosplenomegaly. Bowel sounds are present. He has no extremity edema, cyanosis, or clubbing. His peripheral pulses are palpable and symmetric. **Hemoglobin level is 8.2 g/dL**.

What is the most likely diagnosis? Iron-deficiency anemia as a result of chronic blood loss due to peptic ulcer disease.

What are your next clinical steps?

1. Analyze the complete blood count, particularly the mean corpuscular volume (MCV), to determine if the anemia is microcytic, normocytic, or macrocytic; assess the reticulocyte count as well as the leukocyte count and platelet count.
2. Definition of source and cause of chronic bleeding: perform upper GI endoscopy with biopsy for histology and urease test to identify H. Pylori.
3. Therapy: acid suppression with PPI, antibiotic therapy for H pylori infection, iron replacement.



'Conjunctival pallor', the classic sign of anaemia, is a confusing term as the conjunctiva is translucent, transmitting the colour of structures under it. The 'pallor' refers to the vasculature on the inner surface of the lid which is lacking Hb.

It is this colour



but it should be:

CFIM n°25

Paziente giovane sano di 45 ANNI si presenta dal medico perché negli ultimi 4- 5 mesi ha avuto un progressivo aumento del senso di stanchezza (*fatigue*). Fa attività fisica tutti i giorni, ma nell'ultimo periodo si è accorto di avere il respiro corto (**dispnea da sforzo**) mentre fa jogging. Nega la presenza di ortopnea, dispnea parossistica notturna o edemi malleolari. Il paziente riferisce dolore articolare occasionale, che tratta con ibuprofene. Nega alterazioni dell'alvo, melena o rettorragia, ma riferisce di aver accusato negli ultimi mesi un vago senso di **dolore epigastrico a digiuno** che si risolveva assumendo cibo o bevendo latte. Nega febbre, brividi, nausea o vomito

Ha perso qualche Kg intenzionalmente con dieta ed esercizio fisico. All'esame clinico, pesa 93 kg ed è afebrile. All'obiettività si nota un **leggero pallore congiuntivale e cutaneo al palmo delle mani**. Non presente linfadenopatia. L'auscultazione toracica è negativa. L'esame del sistema cardiovascolare mette in evidenza un ritmo cardiaco regolare. È però presente un **soffio sistolico d'ieiezione**. L'addome è trattabile non dolente o dolorabile. Non epatosplenomegalia. La peristalsi intestinale è presente e valida. Non presenta edemi declivi. I polsi periferici sono palpabili e simmetrici. Il livello di **emoglobina è 8,2 g/dL**.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Dispnea da sforzo è una manifestazione clinica da valorizzare quando si è instaurata di recente! Può essere dovuta da anemia, ma è sintomo cardine di scompenso cardiaco [viene riportato che il pz non riferisce sintomi o presenta segni tipici dello stesso, ovvero: ortopnea, dispnea parossistica notturna, edemi perimalleolari e pretibiali]

Pallore congiuntivale: deve essere analizzato non sulla sclera, ma sulla superficie interna congiuntivale della palpebra inferiore. Segno specifico di anemia avanzata confermata dal ridotto livello di emoglobina. Visto che l'anemia è avanzata: valutare sintomi e segni di **circolo ipercinetico** da adattamento vascolare all'anemia: tachicardia e soffi di eiezione sistolica (soprattutto se la persona è giovane); se il paziente invece avesse 80 anni potrebbe svilupparsi de novo o esacerbarsi uno scompenso cardiaco, per cui avremo con ortopnea ed edemi).

Dolore epigastrico a digiuno: tipico dell'ulcera peptica duodenale.

Assunzione frequente di FANS: causa diretta di ulcera peptica e sanguinamento cronico gastrointestinale; da verificare la presenza di infezione da H. Pylori fondamentale cofattore per lo sviluppo di patologia peptica

DIAGNOSI PIU' PROBABLE

Anemia sideropenica da sanguinamento cronico dovuto a ulcera peptica duodenale

COME PROCEDIAMO PER CONFERMARE LA DIAGNOSI ED IMPOSTARE LA TERAPIA?

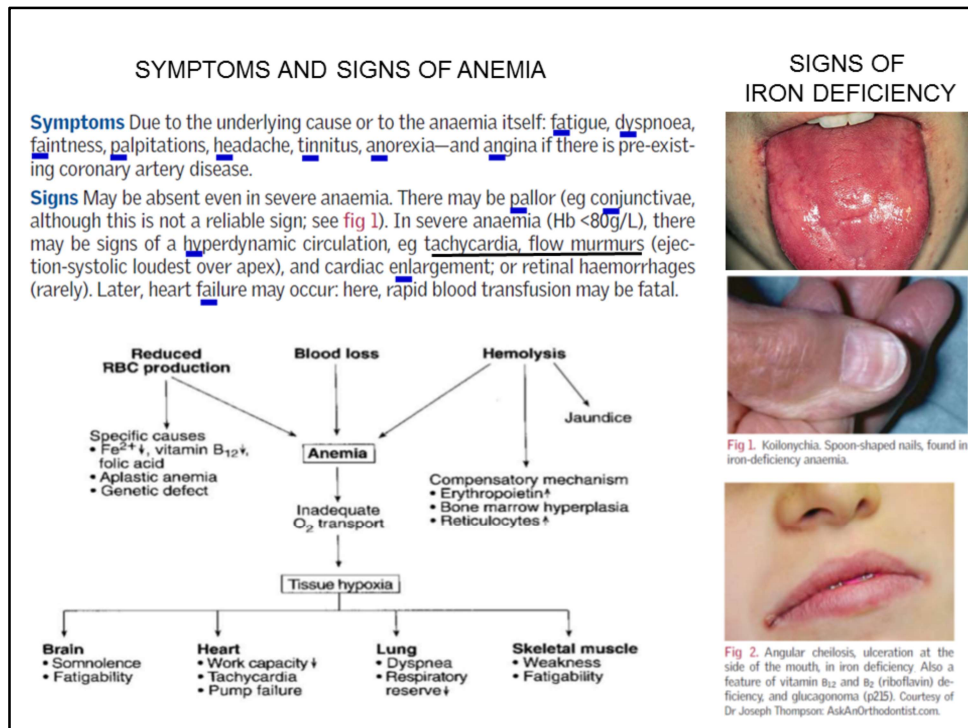
➤ **Valutazioni di laboratorio** per definire il tipo di anemia ed il metabolismo del ferro: emocromo completo per volume corpuscolare medio 65 fL (vn 76-96 fL) e reticolociti 0,2% dei GR (vn. 0,4-2); SIDEREMIA (marker della quantità di ferro circolante) 10 µg/dL (vn. 59-158); FERRITINA (marker dei depositi tissutali di ferro) 5 µg/dL (vn, 15-300); transferrinemia (proteina trasportatrice del ferro circolante) 600 mg/dL (vn. 200-360); saturazione della transferrina calcolata $[(\text{sideremia} / \text{trasferrina} \times 1,4) \times 100]$ 12% (vn. 20-50). [da tener presente che la diagnosi differenziale dell'anemia microcitica iposideremica include il sanguinamento cronico ed in malassorbimento cronico di ferro da celiachia; nel primo caso è possibile terapia marziale orale nel secondo è necessario somministrare terapia marziale per via endovenosa].

→ *Anemia microcitica iposideremica iporigenerativa*

➤ **Esecuzione di esofago-gastro-duodenoscopia** (EGDS) con biopsie per istologia e test all'ureasi per identificare H.Pylori [in questo caso abbiamo un uomo giovane sotto i 50 anni che assume FANS, ma poniamo di trasferire questo caso ad una persona di 80 anni che stava bene e che sviluppa dispnea di sforzo senza scompenso cardiaco con Hb di 8,2, in questo paziente anziano si inizia con la colonscopia per la elevata frequenza di ca. del colon-retto in questa classe di età].

→ *Ulcera peptica duodenale con positività all'H. Pylori*

➤ **Terapia:** (1) soppressione della secrezione gastrica con inibitori della pompa protonica (PPI); (2) doppia terapia antibiotica associata a PPI per eradicazione H. Pylori; (3) terapia marziale per ricostituire i depositi di ferro.



SEGNI E SINTOMI DI ANEMIA DI QUALSISI ORIGINE DOVUTI AD IPOSSIA TISSUTALE

- **SINTOMI:** astenia, rapido affaticamento, disturbi del sonno, dispnea da sforzo, palpitazioni, cefalea, acufeni, anoressia e dolore toracico anginoso se coesiste una malattia coronarica.
- **SEGNI:** pallore congiuntivale o cutaneo, segni di circolo iperdinamico: tachicardia, soffio sistolico eiettivo da aumentato flusso, scompenso a gittata cardiaca aumentata (in caso di danno miocardico pre-esistente).

IN ASSOCIAZIONE SI POSSONO AVERE SEGNI E SINTOMI DOVUTI A CAUSE SPECIFICHE DI ANEMIA

- **DEFICIT DI FERRO CRONICO:** glossite atrofica, coilonychia, cheilite angolare
- **EMOLISI:** ittero
- **MALARIA:** febbre periodica
- **DEFICIT DI VITAMINA B₁₂:** polineuropatia periferica, psicosi e demenza
- Ecc.

Anaemia

Dilutional Anemia

Anaemia is defined as a low haemoglobin (Hb) concentration, and may be due either to a low red cell mass or increased plasma volume (eg in pregnancy). A low Hb (at sea level) is <135g/L for men and <115g/L for women. Anaemia may be due to reduced production or increased loss of RBCs and has many causes. These will often be distinguishable by history, examination, and inspection of the blood film.

Anemias are classified according to:

- **pathophysiology** (reticulocyte count: 0.4-2% of RBC; $20-100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$)
 - Diminished production RBC → relative or absolute reticulocytopenia
 - Accelerated loss RBC → increased production → reticulocytosis
- **red blood cell size** (76-96 fL)
 - Microcytic
 - Macrocytic
 - Normocytic

L'anemia viene definita come una riduzione della concentrazione di emoglobina (Hb). Generalmente è causata da una **riduzione della massa eritrocitaria**. Si considera patologica una riduzione della concentrazione di Hb <13,5 g/dL nell'uomo e <11,5 g/dL nella donna.

Un aumento del volume plasmatico può contribuire alla riduzione dell'Hb per diluizione: anemia in gravidanza, terapia infusionale, ipervolemia nello scompenso cardiaco.

EFFETTI DELL'EMODILUIZIONE E DELL'EMOCONCENTRAZIONE SUI LIVELLI DI Hb

CASO CLINICO 1: donna di 80 anni in terapia con furosemide che da alcuni giorni ha sviluppato un lieve stato soporoso e anoressia. Al PS risulta iposodiemia, aumento della creatininemia, Hb di 12 g/dL, segni obiettivi di disidratazione. Viene ricoverata per iniziare terapia infusionale con NaCl 0,9%. Dopo alcuni giorni il quadro clinico e laboratoristico si risolve ma l'Hb risulta essere diminuita a 9 g/dL. Epicrisi: iposodiemia e ipovolemia da furosemide complicata da AKI prerenale. Dopo terapia infusionale viene messa in evidenza anemia, prima mascherata da emoconcentrazione.

CASO CLINICO 2: uomo di 70 anni con esiti di infarto del miocardio sviluppa nell'ultima settimana dispnea ingravescente, aumento ponderale ed edemi declivi. Al PS viene diagnosticato scompenso cardiaco e iniziata terapia con furosemide. L'Hb era di 10 g/dL. Dopo alcuni giorni raggiunge un discreto compenso emodinamico con riduzione del peso corporeo. L'Hb aumenta a 12 g/d. Epicrisi: i bassi livelli iniziali di Hb erano dovuti ad emodiluizione.

NB: valutare la volemia per interpretare correttamente il livello di Hb.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

Le anemie possono essere classificate in base:

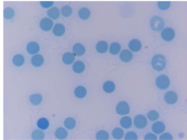
- fisiopatologia considerando la risposta reticulocitaria (conta dei reticulociti: 0.4-2% degli eritrociti; $20-100 \times 10^3/\text{mm cubo}$)
 - ridotta produzione di eritrociti → reticulocitopenia relativa o assoluta
 - accelerata perdita di eritrociti → aumentata produzione compensatoria di reticulociti → reticulocitosi
- dimensioni del globulo rosso (76-96 fL)
 - Microcitiche
 - Macrocitiche
 - Normocitiche

Le due classificazioni sono complementari. Inizialmente si valuta il volume che permette un'ottima discriminazione diagnostica iniziale: microcitiche (per es., sideropenia nella emorragie croniche e nella celiachia), macrocitiche (per es., deficit di folati e B12) e normocitiche (per es., emolisi, emorragia acuta/subacuta, deficit di eritropoietina nell'insufficienza renale cronica). Successivamente la reticulocitemia permette di discriminare il meccanismo fisiopatologico (diminuita produzione o accelerata perdita) soprattutto in caso di anemie normocitiche (accelerata perdita in caso di emolisi o emorragia acuta/subacuta; diminuita produzione in caso di deficit di eritropoietina).

I reticulociti sono eritrociti immaturi circolanti che presentano un MCV maggiore delle cellule mature. In caso di aumento dei reticulociti da aumentata rigenerazione (emolisi o emorragia acuta/subacuta) l'MCV può essere lievemente macrocitico malgrado il volume degli eritrociti maturi sia normale.

Classification of anemia by pathophysiology.

Reticulocytopenia



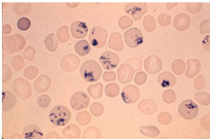
RETICULOCYTE PRODUCTION INDEX (RPI)
Reticulocyte production should increase in response to anemia.
The RPI is used to assess whether the bone marrow is producing an appropriate response.

RPI = (Ht / 45) x (%reticulocyte / maturation time)

45% = normal Ht
Maturation: time of reticulocyte → erythrocyte maturation (in days) at various levels of anemia.
Maturation = 1.0 for Hct ≥ 40%
Maturation = 1.5 for Hct 30 to 39.9%
Maturation = 2.0 for Hct 20 to 29.9%
Maturation = 2.5 for Hct < 20%.

RPI > 3 normal marrow response to anemia.
RPI < 2 inadequate response to anemia.

Reticulocytosis



Decreased red blood cell production (relative or absolute reticulocytopenia)

Hemoglobin synthesis lesion: iron deficiency, thalassemia, anemia of chronic disease, hypoerythropoietinemia

DNA synthesis lesion: megaloblastic anemia, DNA synthesis inhibitor drugs

Hematopoietic stem cell lesion: aplastic anemia, leukemia

Bone marrow infiltration: carcinoma, lymphoma, fibrosis, sarcoidosis, Gaucher disease, others

Immune-mediated inhibition: aplastic anemia, pure red cell aplasia

Increased red blood cell destruction or accelerated red blood cell loss (reticulocytosis)

Acute blood loss

Hemolysis (intrinsic)

Membrane lesion: hereditary spherocytosis, elliptocytosis

Hemoglobin lesion: sickle cell, unstable hemoglobin

Glycolysis abnormality: pyruvate kinase deficiency

Oxidation lesion: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Hemolysis (extrinsic)

Immune: warm antibody, cold antibody

Microangiopathic: thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic-uremic syndrome, mechanical cardiac valve, paravalvular leak

Infection: Clostridium perfringens, malaria

Hypersplenism

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIA IN BASE AL CRITERIO FISIOPATOLOGICO

diminuita produzione: (iporigenerative, con diminuzione assoluta o relativa dei reticolociti)

aumentata distruzione: (aumentata rigenerazione e reticolocitosi)

INDICE DI PRODUZIONE DEI RETICOLOCITI (RPI)

In condizioni di normale risposta rigenerativa midollare, una riduzione di Hb ed Hct (anemia) rappresenta uno stimolo rigenerativo con aumento della percentuale di reticolociti.

La percentuale di reticolociti deve quindi essere interpretata in base ad eventuali riduzioni di Hb ed Hct (anemia).

Viene quindi calcolato l'Indice di Produzione di Reticolociti: percentuale dei reticolociti corretto per il grado di anemia (rapporto tra Hct attuale ed Hct normale = 45%) e per il tempo di maturazione dei GR ai vari livelli di anemia. In condizioni normali (Hct > 40%) la maturazione impiega 1 giorno; nell'anemia grave (Hct < 20%) la maturazione impiega 2,5 giorni.

Normale risposta midollare all'anemia (per es. emorragia acuta, emolisi): RPI > 3

Risposta midollare inadeguata, iporigenerativa (per es. sideropenia): RPI < 2

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE IN BASE AL CRITERIO FISIOPATOLOGICO

ANEMIE DA DIMINUITA PRODUZIONE (iporigenerative, con diminuzione assoluta o

relativa dei reticolociti)

MECCANISMI:

- Ridotta sintesi di emoglobina
 - mancanza di ferro (sanguinamento cronico, celiachia, dieta carente di ferro)
 - emoglobine anomale (talassemia)
 - anemie sideroblastiche (molto rara) dovuta a un deficit della sintesi dell'eme congenito e acquisito (farmaci, per es. linezolid), caratterizzata da sideroblasti ad anello nel midollo osseo ed i eritrociti ipocromici nel sangue periferico.
 - ridotto utilizzo dei depositi di ferro (anemia delle malattie croniche con flogosi sistemica)
 - ridotta produzione di eritropoietina (insufficienza renale cronica)
- Ridotta sintesi di DNA
 - Anemie megaloblastiche (deficit di folati e B12)
 - Farmaci inibitori la sintesi di DNA (per es. antagonisti delle basi puriniche, 6-mercaptopurina, e pirimidiniche, citarabina)
- Alterazioni a livello delle cellule staminali ematopoietiche (anemia aplastica, leucemie)
- Inibizione immuno-mediata della cellula staminale eritropoietica (anemia aplastica, LES)
- Infiltrazione midollare (neoplasie diffuse, leucemie, linfomi, fibrosi, sarcoidosi, mieloma)

ANEMIE DA AUMENTATA PERDITA EMATICA O DISTRUZIONE ERITROCITARIA (aumentata rigenerazione e reticolocitosi)

MECCANISMI

- Emorragia acuta o subacuta
- Emolisi
 - Difetti intrinseci del globulo rosso,
 - Difetti delle membrane eritrocitarie
 - Sintesi di emoglobine anomale che tendono ad alterare il GR (anemia a cellule falciformi)
 - Alterazioni del metabolismo eritrocitario
 - Alterazioni dello stato redox eritrocitario (deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi)
 - Difetti estrinseci al globulo rosso
 - Emolisi autoimmune
 - emolisi microangiopatiche: situazione non frequente che consiste nella deformazione e danneggiamento del GR (di per se normale) al passaggio attraverso piccoli vasi parzialmente ostruiti da microtrombi ed aggregati piastrinici anemie trombotiche trombocitopeniche oppure danneggiati al passaggio a flusso elevato attraverso valvole e cardiache protesiche meccaniche
- Infezioni (malaria)
- Ipersplenismo

Types of anaemia The first step in diagnosis is to look at the mean cell volume (MCV, normal MCV is 76-96 femtolitres, 10^{15} fL = 1L).

Low MCV—microcytic anaemia (correlates with mean cell Hb ≤ 27 picograms):
 1 Iron-deficiency anaemia (IDA, most common cause): p320.
 2 Thalassaemia (suspect if the MCV is 'too low' for the Hb level and the red cell count is $\uparrow$). Definitive diagnosis needs DNA analysis, although finding a normal HbA₂ with normal ferritin in a very microcytic picture is suggestive of possible alpha thalassaemia trait. See p336.
 3 Sideroblastic anaemia (very rare): p320.

NB: the last two are conditions where there is an accumulation of iron, and so tests will show serum iron $\uparrow$, ferritin $\uparrow$, and a low total iron-binding capacity (TIBC).

Normal MCV (normocytic anaemia)

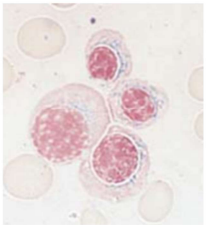
1 <u>Acute blood loss</u>	5 <u>Hypothyroidism</u> (or $\uparrow$ MCV)
2 <u>Anaemia of chronic disease</u> (or $\downarrow$ MCV)	6 <u>Haemolysis</u> (or $\uparrow$ MCV)
3 <u>Bone marrow failure</u>	7 <u>Pregnancy</u>
4 <u>Renal failure</u>	

If wcc $\downarrow$ or platelets $\downarrow$, suspect marrow failure: see p358.

High MCV (macrocytic anaemia)

1 <u>B₁₂ or folate deficiency</u>	5 <u>Myelodysplastic syndromes</u>
2 <u>Alcohol excess—or liver disease</u>	6 <u>Marrow infiltration</u>
3 <u>Reticulocytosis</u> (p322, eg with haemolysis)	7 <u>Hypothyroidism</u>
4 <u>Cytotoxics</u> , eg hydroxycarbamide	8 <u>Antifolate drugs</u> (eg phenytoin)

Haemolytic anaemias do not fit into the above classification as the anaemia may be normocytic or, if there are many young (hence larger) RBCs and reticulocytes, macrocytic (p330). Suspect if there is a reticulocytosis ($>2\%$ of RBCs; or reticulocyte count $>100 \times 10^9/L$), mild macrocytosis, haptoglobin $\downarrow$, bilirubin $\uparrow$ and urobilinogen $\uparrow$. Often mild jaundice (but no bilirubin in urine as haemolysis causes pre-hepatic jaundice).



Anemia sideroblastica
sideroblasti ad anello nel midollo osseo: precursori eritroidi i cui mitocondri (situati intorno al nucleo) sono ricchi di ferro non eme.

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE IN BASE AL VOLUME CORPUSCOLARE MEDIO (vn. MCV, 76-96 femtolitri, fL). Altri indici eitrocitari: MCH: contenuto emoglobinico corpuscolare medio (picogrammi, pg); MCHC: concentrazione media dell'emoglobina nei globuli rossi (g/dL). MCH e MCHC correlano con l'MCV.

ANEMIA MICROCITICA - MCV RIDOTTO

- **Anemia da deficit di ferro**, è la causa più comune nel mondo occidentale
- **Talassemia** (tratto talassemico: si sospetta se MCV è eccessivamente ridotto in relazione ai livelli di Hb, normali o lievemente ridotti, ed al numero di globuli rossi, qualche volta aumentati). Un aumentato turnover determina la produzione di globuli rossi piccoli. Poi ovviamente se la talassemia si esprime come malattia vera e propria si riscontra anche anemia oltre alla microcitosi. La diagnosi definitiva necessita di una analisi delle emoglobine patologiche e del test genetico.
- **Anemia sideroblastica** (molto rara) dovuta a un deficit della sintesi dell'eme congenito e acquisito (farmaci, per es. linezolid) con eritropoiesi inefficace, aumento dell'assorbimento e sovraccarico di ferro nel midollo (sideroblasti), eventuale danno da sovraccarico in altri organi (fegato, cuore, gh. endocrine). Caratterizzata da sideroblasti ad anello nel midollo osseo ed i eritrociti ipocromici nel sangue periferico.
 $\uparrow$ sideremia, $\uparrow$ ferritina

Le ultime due condizioni mostreranno ferritina e sideremia aumentate e ridotta transferrina.

ANEMIA NORMOCITICA - MCV NORMALE

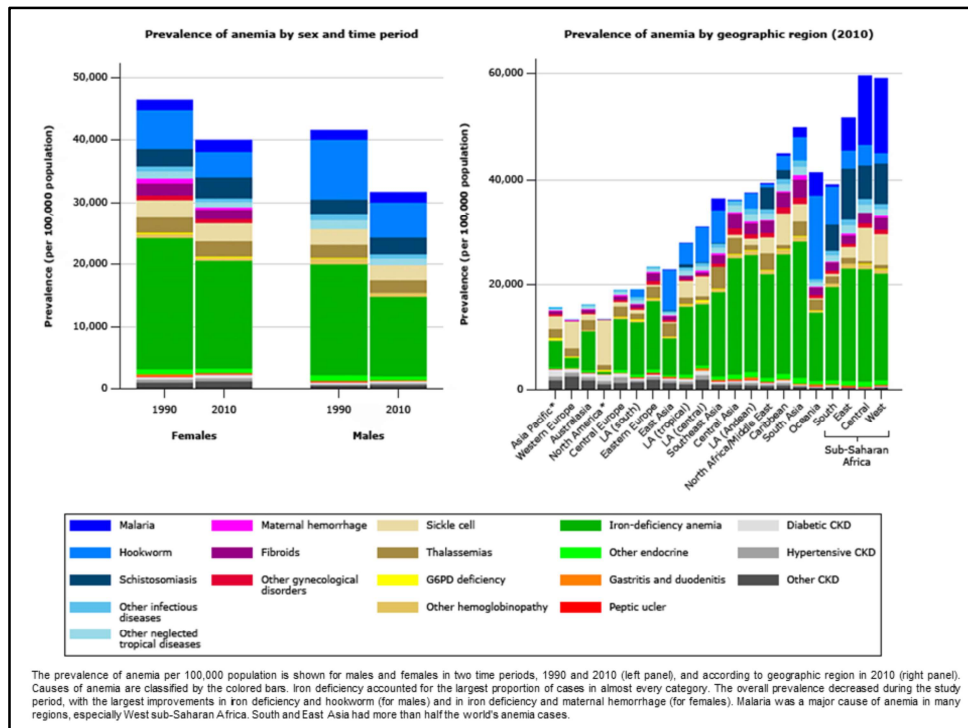
tutte le forme di anemia microcitica o macrocitica nella fase iniziale sono normocitiche

- **Emorragia acuta/sub-acuta** (la presenza di reticolociti tende ad aumentare l'MCV)
- **Emolisi** (la presenza di reticolociti tende ad aumentare l'MCV)
- **Anemia da flogosi cronica**, incapacità a utilizzare il ferro dei depositi: inizialmente normocitica col tempo diventa microcitica per ridotta disponibilità di ferro.
- **Insufficienza renale cronica**, da deficit di eritropoietina
- **Ipotiroidismo** (normocitica o macrocitica)
- **Anemia aplastica** (normocitica o macrocitica)
- **Infiltrazione midollare** (normocitica o macrocitica)
- **Mielofibrosi** (normocitica o macrocitica)

ANEMIA MACROCITICA - MCV AUMENTATO

- **Deficit vitamina B12 o folati**: essenziali per la sintesi del DNA e la replicazione cellulare
- **Ipotiroidismo** (normocitica o macrocitica)
- **Eccesso di alcool**
- **Epatopatia**
- **Reticolocitosi**
- **Farmaci citotossici** che inibiscono la sintesi di DNA (ad es. idrossicarbamide)
- **Sindromi mielodisplastiche**
- **Anemia aplastica** (normocitica o macrocitica)
- **Infiltrazione midollare** (normocitica o macrocitica)
- **Mielofibrosi** (normocitica o macrocitica)

Le **anemie macrocitiche** sono molto frequenti soprattutto negli anziani. La diagnosi differenziale prevede inizialmente il dosaggio di folati e B12. Successivamente si esclude ipotiroidismo, assunzione di alcool ed epatopatia. Successivamente si esegue un aspirato midollare per sindromi mielodisplastiche o altre patologie infiltrative.



PREVALENZA DELLE DIVERSE FORME DI ANEMIA SECONDO SESSO, PERIODO STORICO E REGIONI GEOGRAFICHE

Prevalenze di anemia nel mondo occidentale è del 15-20%, molto più elevata in Asia (40%) e Africa (50%).

La prevalenza è maggiore nel sesso femminile (anemia sideropenica).

In 20 anni dal 1990 al 2010 la prevalenza globale è scesa del 15-20% per ridotta prevalenza di anemia sideropenica e anchilostomiasi.

L'**anemia sideropenica** rappresenta globalmente il 50% dei casi.

Da notare che le **cause infettive** [**malaria** ed elmintiasi (**anchilostomiasi** da nematodi, **schistosomiasi** da trematodi)] rappresentano globalmente un quarto dei casi, in Africa il 50%.

Le **talassemie** sono causa importante di anemia nelle regioni mediterranee ed in estremo oriente

L'**anemia a cellule falciformi** (drepanocitosi) è frequente nell'Africa sub-Sahariana, Stati Uniti, Brasile, India.

Anemie post-partum, patologie ginecologiche, gastro-dodeniti e ulcere peptiche sono cause di anemia

Il deficit di G6PD è distribuito uniformemente nel mondo.

Red cell distribution width (RDW or RDW)

MCV variability

If all the red cells in a sample are about the same size, the graph of their volumes is narrow, as occurs in health. But in mixed anaemias the graph is broad, and an abnormal RDW may be the first hint of such an anaemia. In coeliac disease, for example, poor absorption of iron (MCV↓) and folate (MCV↑) may occur, with microcytes and macrocytes circulating simultaneously, so the RDW is raised. Anisocytosis (p322) is the visual analogue of this. RDW = the standard deviation of MCV divided by the mean MCV, multiplied by 100. Reference interval: 11.5-14.6%. If the MCV is high and the RDW is *normal*, the cause is likely to be alcohol, liver disease or a marrow problem (chemotherapy or aplastic anaemia).

ANISOCITOSI

presenza di globuli rossi di diversa dimensione, può essere dovuta dalla presenza di macrociti e microciti. Questo fenomeno è frequente in alcuni tipi di anemia. Ad esempio nella celiachia si può avere allo stesso tempo malassorbimento di ferro e di folati determinando contemporaneamente presenza di microciti e macrociti in circolo.

L'RDW (Red-cell Distribution Width, ampiezza di distribuzione eritrocitaria) è la misura dell'anisocitosi. Rappresenta il coefficiente di variazione dell'MCV [(deviazione standard MCV / media MCV) × 100]. Valori normali: 11.5%-15.5%. Indice comunemente fornito da qualsiasi emocromo.

- Un valore alto è un indizio precoce a favore per la diagnosi di carenza nutrizionale di ferro, folati o vitamina B12, in quanto il valore cambia prima di altri parametri.
- Distingue tra anemia da carenza di ferro (RDW alta, normale o bassa MCV) e talassemia eterozigote (RDW normale, basso MCV).
- Distingue tra anemia megaloblastica per carenza di folati o da vitamina B12 (RDW elevato) e altre cause di macrocitosi spesso con RDW normale, come alcool, epatopatie e anemie iporigenerative da alterazione midollare.

Does he need a blood transfusion? Usually No!—unless there is severe acute anaemia (one review suggests that transfusion is not essential for *most* patients unless Hb <70g/L)². If there is an acute cause (eg haemorrhage with active peptic ulcer), transfusion up to 80g/L is sometimes needed. Chronic anaemia is better tolerated, and it is important to ascertain the cause, eg in iron-deficiency anaemia, iron supplements will raise the haemoglobin in a safer and less costly way.

In severe anaemia with heart failure, transfusion is vital to restore Hb to a safe level, eg 80g/L, but must be done with great care. Give packed cells *slowly* with 10–40mg furosemide IV/PO with alternate units (dose depends on previous exposure to diuretics; do not mix with blood). Check for rising JVP and basal crackles. If CCF gets worse, stop and treat. If immediate transfusion is essential, a 2–3 unit exchange transfusion can be tried, removing blood at the same rate as it is transfused (get help).

- ❖ **Trasfusioni di emazie concentrate devono essere somministrate solo se strettamente necessario e non esistono alternative.**
- ❖ **Il quadro clinico potrebbe peggiorare dopo una trasfusione inappropriata.**

ANEMIA ACUTA

- In caso di instabilità emodinamica → terapia dello shock ipovolemico
- In corso di emorragia la determinazione dell'emoglobina non indica l'entità dell'emorragia ma solo il valore iniziale.
- I criteri per trasfusioni in urgenza si basano su (a) instabilità emodinamica; (b) entità dell'emorragia visibile; (c) emoglobina iniziale; (d) presenza di comorbidità, come scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica, in particolare nel caso siano sintomatiche
- Diagnosi strumentale in urgenza: EGDS, colonscopia, angioTC, ecc.
- Eventuale terapia specifica endoscopica, chirurgica o medica (PPI EV nel caso di per es. ulcera peptica o gastrite erosiva sanguinante)

ANEMIA CRONICA

- Bassi valori di Hb sono generalmente ben tollerati (in ogni caso è fondamentale accertare la causa); nelle anemie sideropeniche gli integratori di ferro aumenteranno l'Hb in modo più sicuro ed economico rispetto alle trasfusioni

- Cut off compresi tra 7 e 8 g / dL dovrebbe guidare le decisioni trasfusionali nella maggior parte dei pazienti. L'uso di soglie trasfusionali che limitano la trasfusione a questa concentrazione di emoglobina sono sicuri nella maggior parte dei pazienti e ridurranno trasfusioni non necessarie.
- Eccezione: pazienti con scompenso cardiaco o cardiopatia ischemica con sintomi (per es dispnea o dolore toracico) chiaramente correlati all'anemia possono essere trasfusi a valori più alti di Hb in ogni caso <10 g / dL.

TRASFUSIONE DI EMASIE CONCENTRATE

- Conoscere ed applicare i protocolli locali per garantire che la sacca assegnata sia somministrata al paziente giusto.
- Prelevare il sangue per il cross matching da un solo paziente alla volta.
- Etichetta immediatamente per ridurre al minimo il rischio di etichettatura errata dei campioni.
- Durante la somministrazione di sangue, monitorare polso, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e temperatura ogni 30 min.
- Utilizzare una via venosa dedicata ove possibile
- **Quando è necessaria una trasfusione di globuli rossi in un paziente con scompenso cardiaco, è necessario non determinare sovraccarico di volume e peggioramento acuto del compenso cardiocircolatorio (edema polmonare acuto): (a) rallentare la velocità di trasfusione, (a) somministrare furosemide alla fine della trasfusione.**

Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion in the adult

- There is excellent clinical trial evidence that suggests that a restrictive policy of transfusion at a **hemoglobin concentration of 7 to 8 g/dL should guide transfusion decisions in most patients**. The use of transfusion thresholds that restrict transfusion to this hemoglobin concentration are safe in most patient populations, and will reduce unnecessary transfusion
- For most medical and surgical hospitalized hemodynamically stable patients, including those in the intensive care unit or with septic shock, we recommend transfusion to maintain the hemoglobin at >7 g/dL rather than a higher threshold (Grade 1B).
- For patients with underlying cardiovascular disease, undergoing orthopedic surgery, or cardiac surgery, as well as ambulatory patients, we recommend blood transfusion to maintain the hemoglobin at ≥ 7 to 8 g/dL rather than 10 g/dL.

Exceptions include the following:

- **Symptomatic patients** with hemoglobin <10 g/dL, provided that the symptoms are clearly related to the anemia rather than the underlying condition, should be transfused to improve hemodynamic instability and symptoms of myocardial ischemia.
- For patients with **heart failure**, based upon low quality evidence, we suggest using a restrictive red blood cell transfusion strategy (eg, trigger hemoglobin threshold of 7 to 8 g/dL) in asymptomatic patients with HF, rather than a more liberal threshold (such as <10 g/dL). In general, transfusion should be considered when the hemoglobin is 7 to 8 g/dL, although some patients may require transfusion at higher levels. Symptomatic anemia should be treated with transfusion in patients with hemoglobin <10 g/dL, provided that the symptoms are severe enough and are clearly related to the anemia rather than the underlying condition.
- For patients with **acute coronary syndromes**, we use an individualized approach. We transfuse when the hemoglobin is <8 g/dL; we consider transfusion when the hemoglobin is between 8 and 10 g/dL; and we maintain the hemoglobin ≥ 10 g/dL in the patient with symptoms or ongoing ischemia. In a stable, asymptomatic patient, it is unknown when to transfuse, although we tend to maintain a higher hemoglobin level based on evaluating the patient's symptoms and underlying condition.

UpToDate

Numerose evidenze suggeriscono che un cut off compreso tra 7 e 8 g / dL dovrebbe guidare le decisioni trasfusionali nella maggior parte dei pazienti. L'uso di soglie trasfusionali che limitano la trasfusione a questa concentrazione di emoglobina sono sicuri nella maggior parte dei pazienti e ridurranno trasfusioni non necessarie.

- la maggior parte dei pazienti medici e chirurgici emodinamicamente stabili ospedalizzati, compresi quelli in terapia intensiva o con shock settico, si raccomandano trasfusioni finalizzate al mantenimento dell'emoglobina $a > 7$ g / dL (Grado 1B).
- pazienti con patologie cardiovascolari stabilizzate si raccomandiamo trasfusioni di sangue per mantenere l'emoglobina da ≥ 7 a 8 g / dL anziché 10 g / dL,
- pazienti con insufficienza cardiaca stabilizzata, la trasfusione deve essere presa in considerazione quando l'emoglobina è compresa tra 7 e 8 g / dL, sebbene alcuni pazienti possano richiedere trasfusioni a livelli più elevati.
- pazienti sintomatici con emoglobina <10 g / dL (dispnea da scompenso cardiaco, dolore anginoso, ecc.) chiaramente correlati all'anemia devono essere trasfusi per migliorare il compenso emodinamico e i sintomi dell'ischemia miocardica.
- pazienti con sindrome coronarica acuta: approccio individualizzato, trasfondere quando l'emoglobina è <8 g / dL; prendere in considerazione la trasfusione quando l'emoglobina è compresa tra 8 e 10 g / dL; mantenere l'emoglobina ≥ 10 g / dL nel paziente con sintomi o ischemia in corso.
- Quando è necessaria una trasfusione di globuli rossi in un paziente con scompenso

cardiaco, è necessario non determinare sovraccarico di volume e peggioramento acuto del compenso cardiocircolatorio (edema polmonare acuto): (a) rallentare la velocità di trasfusione, (a) somministrare furosemide alla fine della trasfusione.

Iron-deficiency anaemia (IDA)

This is common (seen in up to 14% of menstruating women).

Causes:

- Blood loss, eg menorrhagia or GI bleeding¹ (upper p252; lower p631).
- Poor diet may cause IDA in babies or children (but rarely in adults), those on special diets, or wherever there is poverty.
- Malabsorption (eg coeliac disease) is a cause of refractory IDA.
- In the Tropics, hookworm (GI blood loss) is the most common cause.

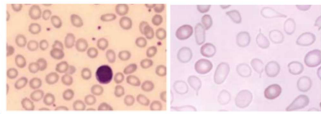
Signs: Chronic IDA (signs now rare): koilonychia (fig 1 and p32), atrophic glossitis, angular cheilosis (fig 2), and, rarely, post-cricoid webs (Plummer-Vinson syndrome).

Tests: Microcytic, hypochromic anaemia with anisocytosis and poikilocytosis (figs 3 & 4). ↓MCV, ↓MCH and ↓MCHC. Confirmed by ferritin↓ (also serum iron↓ with total iron-binding capacity—TIBC, but these are less reliable). ↑Red cell protoporphyrin. NB: ferritin is an acute phase protein and ↑ with inflammation, eg infection, malignancy. Serum transferrin receptors are also ↑ in IDA but are less affected by inflammation. If MCV↓, and good history of menorrhagia, oral iron may be started without further tests. Otherwise investigate for GI blood loss: gastroscopy, sigmoidoscopy, barium enema or colonoscopy, stool microscopy for ova if hookworm, etc. is a possibility. Faecal occult blood is not recommended as sensitivity is poor.

► Iron deficiency with no obvious source of bleeding mandates careful GI workup.¹

¹ In one study, 11% presenting to their GP with IDA had GI carcinoma.² Consider both upper and lower GI investigation as in another study, 29% (n=89) had abnormalities on both.²

Microcytic hypochromic cells
Poikilocytosis and anisocytosis



CAUSE DI ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA

- **Emorragie croniche** soprattutto da menorragia o da perdite dal tratto gastrointestinale alto o basso.
- **Carenze dietetiche** soprattutto nell'infanzia e nelle aree di povertà
- **Malassorbimento di ferro** soprattutto nella celiachia (ferro ed acido folico vengono assorbiti a livello di ileo prossimale, vitamina B12 viene assorbita a livello dell'ileo terminale; recentemente abbiamo osservato una gravissima sideropenia in una signora che aveva anni prima avuto un intervento di by-pass gastrico per obesità con esclusione di parte dell'ileo prossimale).
- **Anchilostomiasi nelle are tropicali** causa perdite ematiche croniche gastrointestinali

CLINICA DELL'ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA

- Sintomi e segni di anemia (pallore, astenia, dispnea da sforzo, tachicardia da circolo iperdinamico) con alcune manifestazioni specifiche dovute a sideropenia (coilonichia, cheilosi angolare e glossite atrofica).
- Laboratorio: anemia microcitica con anisocitosi (GR con dimensioni variabili: RDW aumentata) e poichilocitosi (GR con morfologia variabile). Iposideremia con ridotta ferritina ed elevata transferrinemia. La diagnosi laboratoristica di sideropenia nei pazienti con malattie croniche è complicata dal fatto che la ferritina è aumentata dalla risposta flogistica (considerare un cut off più elevato per la diagnosi di sideropenia in base alla ferritina nei pazienti con malattia flogistica cronica).

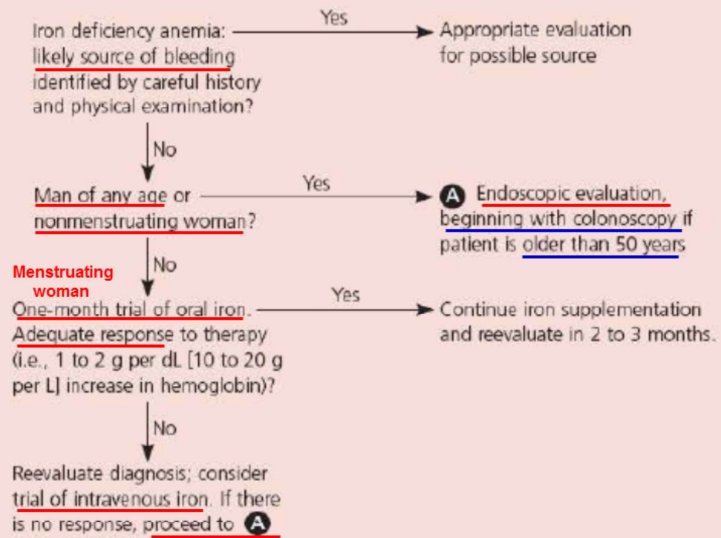
DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA

- **Nelle donne in età fertile con storia di menorragia** → iniziare subito terapia marziale orale a dosi adeguate senza altre indagini e controllarne l'effetto dopo un mese; → se aumento di emoglobina e ferritina continuare terapia marziale per almeno altri due mesi; → se non risposta alla terapia marziale per OS → iniziare ciclo di terapia marziale EV → eseguire indagini per celiachia e → valutare esecuzione di scopie.
- **Nell'uomo di qualsiasi età o nelle donne in menopausa:** eseguire scopie: se <50 anni di età iniziare con EGDS poi se negativa eseguire colonscopia; se >50 anni iniziare con colonscopia seguita eventualmente da EGDS. Le patologie GI alte sono più frequenti nei giovani (patologie peptiche) mentre quelle bassa negli anziani (cancro colon-retto).
- **Se ai tropici:** esame microscopico delle feci per ricerca di ova dei nematodi responsabili dell'infestazione.
- **Escludere malattia celiaca** mediante esecuzione di anticorpi antitransglutaminasi ed eventualmente EGDS con biopsia.
- **Non eseguire sangue occulto** perché poco sensibile (falsi negativi) e specifico (falsi positivi).

TERAPIA DELL'ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA

Terapia marziale per OS o per via EV (vedi)

Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia



DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA

• **Hematemesis** (vomiting of blood or coffee-ground-like material)

• **Melena** (black, tarry stools). typically associated with upper gastrointestinal bleeding (can be seen with GI bleeding from the right colon or small intestine)

• **Hematochezia** (passage of maroon or bright red blood or blood clots per rectum) typically associated with lower gastrointestinal bleeding (hematochezia can be seen with massive upper GI bleeding)

• **Occult blood loss**

Upper gastrointestinal bleeding

Common causes

- Peptic ulcers
- Mallory-Weiss tear
- Oesophageal varices
- Gastritis/gastric erosions
- Drugs (NSAIDs, aspirin, steroids, thrombolytics, anticoagulants)
- Oesophagitis
- Duodenitis
- Malignancy
- No obvious cause

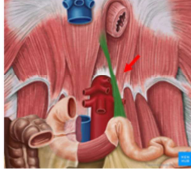
Rare causes

- Bleeding disorders
- Portal hypertensive gastropathy
- Aorto-enteric fistula²
- Angiodysplasia
- Haemobilia
- Dieulafoy lesion³
- Meckel's diverticulum
- Peutz-Jeghers' syndrome
- Osler-Weber-Rendu synd.

Common causes of small bowel bleeding (formerly obscure gastrointestinal bleeding)

Under age 40 years	Over age 40 years
Inflammatory bowel disease	NSAID ulcers
Meckel diverticulum	Angioectasia
Dieulafoy lesions	Dieulafoy lesions
Neoplasia	Neoplasia
Polyposis syndromes	

Ligament of Treitz
(suspensory ligament of duodenum)



Lower gastrointestinal bleeding

Typical causes

- Diverticulitis, p630
- Colorectal cancer, p618
- Haemorrhoids, p634
- Crohn's, uc, p272-275
- Perianal disease, p632
- Angiodysplasia, p630
- Rarities—trauma, also:
 - ischaemic colitis, p622
 - radiation proctitis
 - aorto-enteric fistula

- L'ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA E' NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI DOVUTA A SANGUINAMENTO CRONICO PROVENIENTE DAL TRATTO GASTROINTESTINALE O DALL'APPARATO GENITALE FEMMINILE.
- IL SANGUINAMENTO DAGLI APPARATI URINARIO E RESPIRATORIO SONO RARAMENTE CAUSA DI ANEMIA SIDEROPENICA

SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE

DEFINIZIONI:

- ❖ Sanguinamento **acuto**
- ❖ Sanguinamento **cronico**
- ☐ Sanguinamento **evidente**: visibile (ematemesi, vomito caffeeano, melena, ematochezia)
- ☐ Sanguinamento **occulto** presentazione con un esame del sangue occulto fecale (FOBT) positivo e/o una anemia da deficit di ferro quando non c'è evidenza di perdita di sangue visibile da parte del paziente o del medico. [il sangue occulto fecale va chiesto 3 volte perché ha una bassa sensibilità e in ogni caso non dà risposte definitive perché se è negativo non è detto che il pz non sanguini.]
- Sanguinamento dalle **alte vie** digestive superiormente al legamento del

Treitz (legamento sospensore del duodeno, fissa l'ultimo tratto del duodeno, flessura duodeno-digiunale, al diaframma) → esofago, stomaco, duodeno.

➤ Sanguinamento dalle **basse vie** digestive inferiormente al legamento del Treitz → ileo, colon, retto, ano.

- **Ematemesi**, emissione con il vomito di sangue rosso vivo)
- **Vomito caffeeano**, emissione con il vomito di sangue digerito, nero costituito da materiale granulare marrone scuro, che ricorda i fondi di caffè);
- **Melena**, emissione di feci nere o picee dovute a sangue proveniente dalle vie digestive superiori o anche dal tenue);
- **Ematochezia**, emissione di sangue marrone rossiccio con coaguli o rosso vivo frammisto a feci tipicamente associata a sanguinamento dal tratto intestinale inferiore; a volte un abbondante sanguinamento dalle alte vie o un accelerato transito possono manifestarsi come ematochezia)
- **Rettorragia**, perdita di sangue rosso vivo dall'ano.

I sanguinamenti **OCCULTI** o **CRONICI** sono il risultato di emorragie microscopiche e possono presentarsi positive all'esame occulto delle feci con o senza anemia da deficit di ferro. L'American Gastroenterological Association definisce occulti i sanguinamenti GI quelli che hanno una iniziale presentazione con un esame occulto delle feci (FOBT) positivo e/o una anemia da deficit di ferro quando non c'è evidenza di perdita di sangue visibile da parte del paziente o del medico. *[il sangue occulto fecale va chiesto 3 volte perché ha una bassa sensibilità e in ogni caso non dà risposte definitive perché se è negativo non è detto che il pz non sanguini.]*

I sanguinamenti GI **OSCURI** si riferiscono a sanguinamenti ricorrenti di cui l'**origine non è stata identificata dopo endoscopia delle vie superiori o dopo colonscopia** e possono essere sia evidenti sia occulti. Sono quindi verosimilmente di origine dall'ileo.

La diagnosi è piuttosto complicata: può essere causato da neoplasie o linfomi che possono insorgere in quel tratto oppure angiodisplasie (patologia frequente che oltre al colon possono colpire l'intestino tenue). Quindi in questo caso per fare diagnosi abbiamo la possibilità di poter utilizzare la *videocapsula* che non è molto maneggevole e impiega giorni; le controindicazioni all'uso della videocapsula sono: il fatto che la **canalizzazione** non sia normale (quindi si può bloccare) e la presenza di **malattie croniche intestinali**.

Cause di sanguinamento dalle alte vie digestive

- **ulcera peptica gastrica e duodenale**
- **varici esofagee**
- **gastrite erosiva**
- **tumori maligni dell'esofago e dello stomaco**
- **esofagite**
- **sindrome di Mallory-Weiss**, lacerazione non penetrante della mucosa dell'esofago distale e dello stomaco prossimale causata da conati di vomito
- **Anchilostomiasi**, alcuni nematodi (vermi cilindrici) provocano infestazioni gastrointestinali caratterizzate dalla fissazione dei parassiti alla mucosa soprattutto gastrica con degli uncini che provocano microsanguinamento cronico e anemia sideropenica. Nei tropici l'anchilostomiasi è la causa più frequente di sanguinamento intestinale cronico. L'anchilostomiasi quando riconosciuta (ricerca nelle feci delle uova)

è facilmente trattata dalla somministrazione orale di albendazolo 400mg/die (indicato nel trattamento delle infestazioni intestinali da Cestodi e Nematodi).

Cause di sanguinamento dalle basse vie digestive

- **diverticoli**, si associano generalmente a sanguinamento acuto raramente a stillicidio cronico
- **angiodisplasie**: malformazioni arterovenose sottomucose che tipicamente si presentano con segni di recente sanguinamento. Nel 70-90% dei casi si osservano nel colon destro, anche se l'angiodisplasia può interessare qualsiasi parte del tratto GI. E' causa frequente di sanguinamenti ileali (sanguinamenti oscuri). Diagnosi: colonscopia, videocapsula, scintigrafia con globuli rossi marcati con Tc99-radionuclide è utile per identificare lesioni durante sanguinamenti in atto (se >0.1mL/min); angiografia delle arterie mesenteriche è utile per la diagnosi ma anche permette di eseguire una embolizzazione selettiva dell'arteria che rifornisce la lesione sanguinante, individua sanguinamenti >1mL/min. L'angio-TC offre un'alternativa non invasiva. Terapia: embolizzazione, elettrocoagulazione laser per-endoscopica, resezione chirurgica.
- **polipi del colon-retto**
- **tumori maligni del colon-retto**
- **malattie infiammatorie croniche intestinali**
- **malattia emorroidale**
- **colite ischemica, infarto intestinale**, si associano ad un quadro patologico subdolo di difficile diagnosi che si presenta con dolore addominale non localizzato, obiettività addominale piuttosto torpida (addome è inizialmente trattabile, non peritonismo non subocclusione), un criterio per sospettare queste patologie è l'associazione dolore addominale e sanguinamento.

Abnormal genital bleeding in women

Women with abnormal bleeding noted in the genital area often present with a *complaint of vaginal bleeding*. Clinicians often attribute the bleeding to a *uterine source*, but it may arise from disease at any anatomic site in the lower genital tract (vulva, vagina, cervix) or upper genital tract (uterine corpus, fallopian tubes, ovaries). The source of bleeding may also be a *nongynecologic site*, such as the urethra, bladder, anus, or other bowel site.

Usual causes of abnormal genital bleeding in women by age group

Neonates	Reproductive-age
Estrogen withdrawal	Ovulatory dysfunction
Premenarche	Pregnancy
Foreign body	Cancer
Trauma, including sexual abuse	Polyps, leiomyomas, adenomyosis
Infection	Infection
Urethral prolapse	Endocrine dysfunction (polycystic ovary syndrome, thyroid, hyperprolactinemia)
Sarcoma botryoides	Bleeding diathesis
Ovarian tumor	Medication related (eg, hormonal contraception)
Precocious puberty	Menopausal transition
Early postmenarche	Anovulation
Ovulatory dysfunction (hypothalamic immaturity)	Polyps, fibroids, adenomyosis
Bleeding diathesis	Cancer
Stress (psychogenic, exercise induced)	Menopause
Pregnancy	Endometrial polyps
Infection	Cancer
	Postmenopausal hormone therapy

UpToDate 2020

- I sanguinamenti uterini rappresentano la causa più frequente di anemia sideropenica nelle donne in età fertile.
- La causa più frequente nella donna in età fertile è rappresentata dalla **disfunzione ovulatoria** (menorragia nella vecchia definizione) vedi diapositiva successiva.
- Frequenti cause di anemia, soprattutto nelle aree in via di sviluppo, sono le emorragie legate al **parto**.
- Nella donna in post-menopausa le emorragie uterine (metrorragia nella vecchia definizione) sono causate da **polipi endometriali** e dal **cancro uterino**.

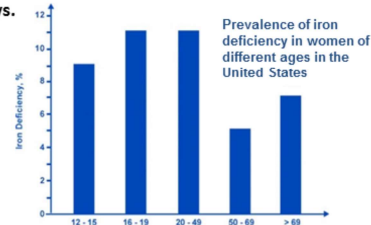
Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age women (AUB)

AUB which refers to **menstrual bleeding of abnormal quantity, duration or schedule** (old definitions: menorrhagia, menstrual bleeding; metrorrhagia, intermenstrual bleeding) is a common gynecologic complaint, accounting for one-third of outpatient visits to gynecologists. It is most commonly associated with ovulatory dysfunction. AUB is defined as total blood loss exceeding 80 mL per cycle or menses lasting longer than 8 days.

Normal menstruation parameters

Clinical dimensions of menstruation and menstrual cycle	Descriptive terms	Normal limits (5 th to 95 th centiles)
Frequency of menses (days)	Absent	
	Infrequent	>38
	Normal	24 to 38
	Frequent	<24
Regularity of menses (variation defined as shortest to longest cycle length, in days)	Regular	Variation ≤7 to 9 days*
	Irregular	Variation >7 to 9 days*
Duration of flow (days)	Normal	≤8 days
	Prolonged	>8 days
Volume of monthly blood loss (objective)	Heavy	>80 ml
	Normal	5 to 80 ml
	Light	<5 ml
Volume of monthly blood loss (subjective)	Heavy	Clinical definition is subjective and defined as a volume that does not interfere with a woman's physical, social, emotional, and/or quality of life

UpToDate 2020



Old Terms Used to Describe Abnormal Uterine Bleeding

Pattern	Interval	Duration	Amount
Menorrhagia	Regular	Prolonged	Excessive
Metrorrhagia	Irregular	+/- Prolonged	Normal
Menometrorrhagia	Irregular	Prolonged	Excessive
Hypermenorrhea	Regular	Normal	Excessive
Hypomenorrhea	Regular	Normal or less	Less
Oligomenorrhea	Infrequent	Variable	Scanty
Polymenorrhea	Frequent (irregular)	Normal	Normal

Sanguinamento uterino anormale (AUB) in donne in età fertile non in gravidanza
L'AUB che si riferisce al sanguinamento mestruale di quantità, durata o frequenza anormali (vecchie definizioni: menorragia, sanguinamento mestruale; metrorragia, sanguinamento intermenstruale) è un disturbo ginecologico comune, che rappresenta un terzo delle visite ambulatoriali. È comunemente associato a **disfunzione ovulatoria**. AUB è definito come perdita di sangue totale superiore a 80 ml per ciclo o mestruazioni che durano più di 8 giorni.

Upper GI endoscopy *Indications:* BOX 1. *Pre-procedure:* Stop PPIs, etc 2wks pre-op if possible (∴ pathology-masking). Nil by mouth for 4h before. Don't drive for 24h if sedation is used. *Procedure:* Sedation, eg *midazolam* 1-5mg slowly IV (to remain conscious; if deeper sedation is needed, *propofol* via an anaesthetist (narrow therapeutic range)); nasal prong O₂ (eg 2L/min; monitor respirations & ECG, not just oximetry). The pharynx is sprayed with local anaesthetic before the endoscope is passed. Continuous suction must be available to prevent aspiration. *Complications:* Sore throat; amnesia from sedation; perforation (<0.1%); cardiorespiratory arrest (<0.1%). Bleeding can be a big problem (eg with sphincterotomies); get help if on clopidogrel or warfarin (stop 5d pre-op, start LMWH, p344, 48h later; restart warfarin on day 5).

Duodenal biopsy is the gold standard for diagnosing coeliac disease (p280). It is also useful in investigating unusual causes of malabsorption, eg giardiasis, lymphoma, Whipple's disease, amyloid, or microscopic colitis (p246).

Indications for upper GI endoscopy

Diagnostic indications

Haematemesis
New dyspepsia (if ≥55yrs old, p242)
Gastric biopsy (?cancer)
Duodenal biopsy
Persistent vomiting
Iron deficiency (cancer, hiatus hernia^{etc})

Therapeutic indications

Treatment of bleeding lesions
Variceal banding and sclerotherapy
Stricture dilatation
Stent insertion, laser therapy
Argon plasma coagulation for suspected vascular abnormality

ESOFAGO-GASTRO-DUODENO-SCOPIA CON EVENTUALI BIOPSIE

➤ INDICAZIONI DIAGNOSTICHE

- Sanguinamenti evidenti o occulti
- Anemia sideropenica di ndd
- Dyspepsia
- Dispepsia persistente
- Vomito persistente

➤ INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Trattamento delle lesioni sanguinanti
- Legatura e scleroterapia delle varici esofagee
- Dilatazioni di lesioni stenosanti con eventuale posizionamento di stent

Colonoscopy *Indications:* TABLE 2. *Preparation:* Stop iron 1wk pre-op; low residue diet 1-2d pre-op. Clear fluids but no solid food after lunch on the day before. *Sodium picosulfate* (Picolax®) 1 sachet for morning & afternoon on the day before. *Procedure:* Do PR first. Sedation (see above) and analgesia are given before a flexible colonoscope is passed and guided around the colon. *Complications:* Abdominal discomfort; incomplete examination; haemorrhage after biopsy or polypectomy; perforation (0.1%). See **figs 2-6**. Post-op: no alcohol, and advise against operating machinery for 1 day.

Indications for colonoscopy

Diagnostic indications	Therapeutic indications
Rectal bleeding—when settled, if acute	Haemostasis (eg by clipping vessel)
Iron-deficiency anaemia (bleeding cancer)	Bleeding angiodysplasia lesion (argon beamer photocoagulation—delivers energy via gas in an ionized plasma)
Persistent diarrhoea	
Biopsy of lesion seen on barium enema	
Assessment or suspicion of IBD	Volvulus untwisting (decompression)
Colon cancer surveillance	Pseudo-obstruction
	Polypectomy

Sherlock Holmes: A blood culture done for SBE grows *Strep bovis*...S.H. astounds Watson by inserting his colonoscope to apprehend a hidden but deadly cancer—the known but arcane portal of entry ('translocation') of this otherwise rare bug.

COLONSCOPIA CON EVENTUALI BIOPSIE

➤ INDICAZIONI DIAGNOSTICHE

- Sanguinamenti evidenti o occulti
- Anemia sideropenica di ndd
- Diarrea persistente
- Dispepsia persistente
- Vomito persistente

➤ INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Trattamento delle lesioni sanguinanti
- Legatura e scleroterapia delle varici esofagee
- Dilatazioni di lesioni stenose con eventuale posizionamento di stent

Video capsule endoscopy (vce) "The best way to evaluate obscure GI bleeding (p320) and to detect small bowel Crohn's".¹⁰⁶ Do small bowel imaging (eg contrast) or patency capsule test ahead of vce if patient has abdominal pain or symptoms suggesting small bowel obstruction. It surpasses CT enterography in finding small flat bowel bleeding lesions, and can detect oesophageal problems despite rapid transit. See BSG guidelines.¹⁰⁷

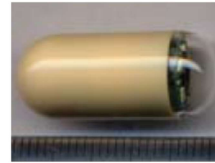


Fig 1. Capsule endoscopy.

Pre-op: Clear fluids only the evening before then nil by mouth as for colonoscopy.

Procedure: A capsule (**fig 1**) transmits video via radio to pads on the skin. Movies are stored in a device worn on the belt. Normal activity can take place for the day.

Complications: Capsule retention in 1% (endoscopic or surgical removal is needed); obstruction, incomplete exam (eg battery failure, slow transit, achalasia).

Problems: No therapeutic options; poor localization of lesions; may miss cancers (still a problem with newer devices, eg PillCam COLON 2—sensitivity only 77%).^{108, 109}

ENDOSCOPIA CON VIDEOCAPSULA (VCE)

INDICAZIONI

- emorragie gastrointestinali oscure (p326) e
- patologie dell'intestino tenue (per es. m. di Crohn, neoplasie angiodisplasie)

Valutare la canalizzazione prima dell'esame

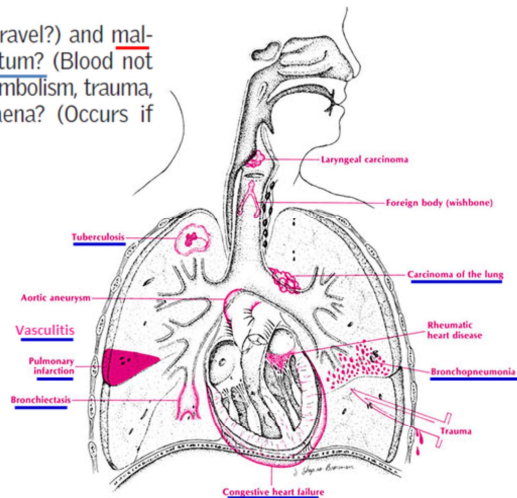
Hemoptysis

Blood is coughed up, eg frothy, alkaline, and bright red, often in a context of known chest disease (vomited blood is acidic and dark).

Always think about TB (recent foreign travel?) and malignancy (weight loss?). Mixed with sputum? (Blood not mixed with sputum suggests pulmonary embolism, trauma, or bleeding into a lung cavity.²⁸) Melaena? (Occurs if enough coughed-up blood is swallowed.)

MECHANISMS

- **Neoplasms**: Invasion of superficial mucosa and erosion of blood vessels; High vascular tumor with fragile walls
- **Pulmonary venous hypertension**: High pressure damage venous walls
- **Infection**: Inflammation and repeated cough disrupts pulmonary vasculature
- **Vascular damage** by vasculitis or pulmonary infarction

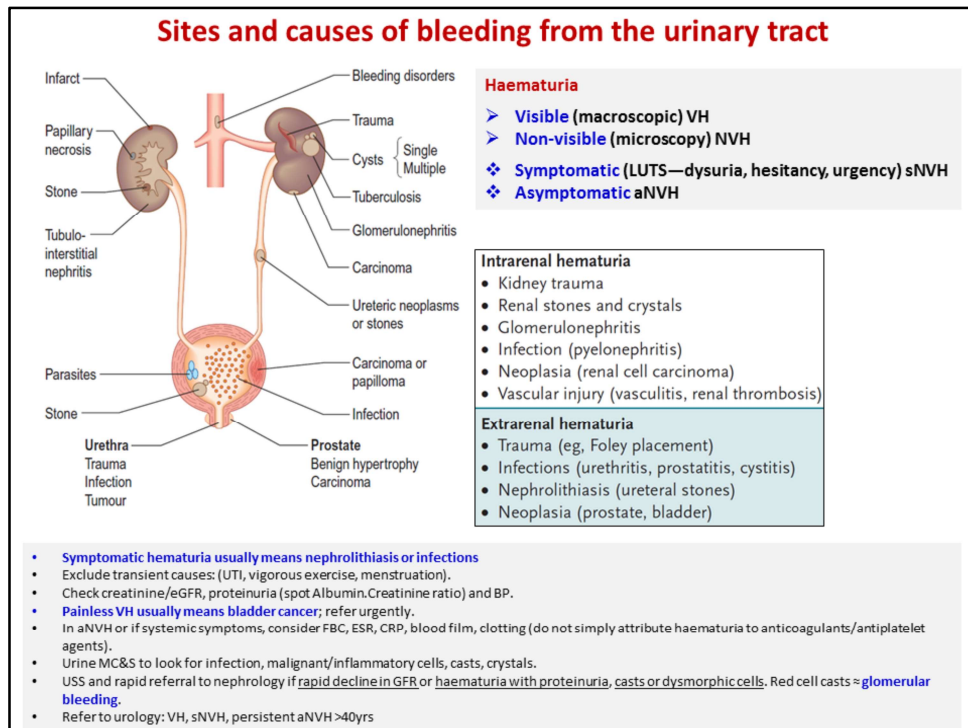


EMOTTISI

DEFINIZIONE: il sangue viene emesso tramite la tosse, di solito è rosso vivo, schiumoso, alcalino, spesso in un contesto noto di patologia delle vie respiratorie (il sangue emesso con il vomito è invece scuro e acido).

MECCANISMI E CAUSE:

- Neoplasie: erosione della parete dei vasi, erosione della mucosa superficiale, soprattutto il **carcinoma bronchiale** e quello laringeo
- Ipertensione venosa polmonare
- Infezioni: infiammazione e tosse possono provocare lesione dei vasi in qualsiasi infezione delle vie respiratorie alte o basse (**polmoniti**). La **tubercolosi** assieme al carcinoma bronchiale sono cause caratteristiche di emottisi che può rappresentare l'unico segno clinico.
- Vasculiti: la **microangioite granulomatosa** (granulomatosi di Wegener) ha come localizzazione elettiva il polmone. Tutte le vasculiti dei piccoli vasi possono localizzarsi al polmone.
- **Infarto polmonare**
- Edema polmonare acuto (escreato rosaceo e schiumoso)



SANGUINAMENTI DEL TRATTO URINARIO (difficilmente causa anemizzazione)

DEFINIZIONI

- **EMATURIA VISIBILE (MACROSCOPICA)**
- **EMATURIA NON-VISIBILE (MICROSCOPICA)**
- **EMATURIA SINTOMATICA:** infezione, calcolosi
- Sintomi a carico delle basse vie urinarie (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms): disuria (generica difficoltà nella minzione), pollachiuria (aumentata frequenza della minzione), difficoltà ad iniziare la minzione, stranguria (minzione accompagnata da dolore acuto ed urente), urgenza minzionale (minzione imperiosa), incontinenza urinaria da urgenza, dolore sovrapubico.
- **EMATURIA ASINTOMATICA**

Origini e cause di ematuria: renale (neoplasie, infezioni, calcolosi, tubercolosi, glomerulonefrite, traumi, vasculiti), ureterale (calcolosi) vescicale (neoplasie, calcoli, infezioni), prostata (infezioni, tumori), uretrale (infezioni, tumori, trauma – posizionamento Foley).

EMATURIA GLOMERULARE: la diagnosi di ematuria di origine glomerulare si fa al microscopio con visualizzazione diretta del sedimento (cilindri eritrocitari ed emazie dismorfiche) e andando ad osservare altre manifestazioni cliniche di glomerulonefrite: ipertensione, aumento della creatininemia ($\downarrow$ GFR) e proteinuria.

- L'ematuria sintomatica di solito significa nefrolitiasi o infezione
- In caso di sospetta colica renale (dolore lombare, al fianco, irradiato all'inguine, perineo) la presenza di ematuria aumenta la probabilità di nefrolitiasi. La calcolosi delle vie urinarie è sempre associata ad ematuria.
- Escludere cause transitorie di ematuria: (infezioni delle vie urinarie, esercizio intenso, flusso mestruale).
- Valutare sedimento urinario, creatinina, proteinuria, pressione arteriosa per eventuali glomerulonefriti.
- L'ematuria macroscopica, asintomatica si associa frequentemente a cancro della vescica o delle vie urinarie superiori (competenza urologica).
- Una terapia anticoagulante/antiaggregante può rendere evidente una ematuria ma non ne è la causa diretta

Iron-rich foods

The average Western diet contains 10–15 mg of iron per day. About 10% of this amount is absorbed in the stomach, duodenum, and upper jejunum under acidic conditions. Dietary iron present as heme is efficiently absorbed (10–20%) but non-heme iron less so (1–5%), largely because of interference by phytates, tannins, calcium, alimentary fibers and other food constituents.

Heme iron (from animal sources):

- white and red meat
- fish
- eggs

Non-heme iron (from plants):

- dark-green leafy vegetables, such as watercress and curly kale
- iron-fortified cereals or bread
- brown rice
- pulses and beans
- nuts and seeds
- tofu
- dried fruit, such as dried apricots, prunes and raisins

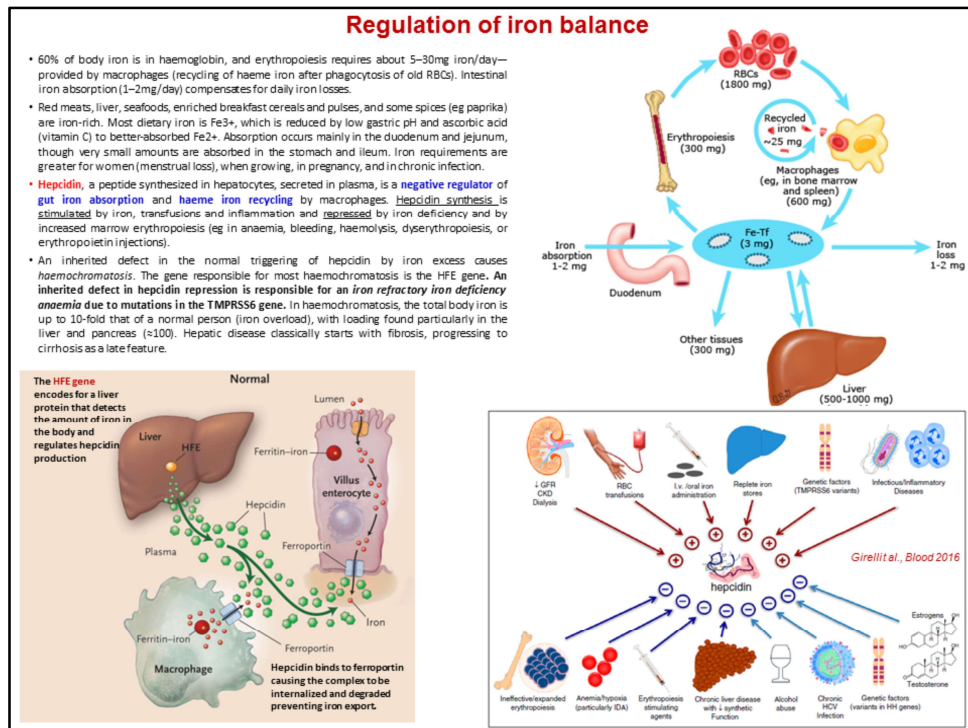
Vitamin C facilitates non-heme iron absorption

Food and medications decreasing iron absorption:

- tea and coffee
- Calcium supplements and dairy products, such as milk
- antacids and proton pump inhibitors (PPIs)
- wholegrain cereals (although wholegrains are a good source of iron themselves, they contain phytic acid)

La dieta occidentale media contiene 10-15 mg di ferro per giorno. Circa il 10% di questo valore viene assorbito nella porzione prossimale del tubo digerente soprattutto duodeno e digiuno. L'acidità gastrica favorisce l'assorbimento. Il ferro proveniente dalla dieta sotto forma di FERRO EME (ione ferrico ossidato) viene assorbito efficientemente (10-20%) ma quello NON EME molto meno (1-5%). IL FERRO EME (di origine animale) si trova in carne rossa e bianca, pesce, uova. IL FERRO NON EME (ione ferroso ridotto) (di origine vegetale) si trova in vegetali dalle foglie verde scuro, cereali o pane ricchi in ferro, riso integrale, legumi e fagioli, semi e noci, tofu, frutta secca (albicocche e prugne secche, uvetta).

Il FERRO NON EME può trovarsi sotto forma di sale in due diverse forme ioniche: Fe^{2+} ferroso o ferro ridotto bivalente (solubile); Fe^{3+} ferrico o ferro ossidato trivalente (insolubile). Lo stato di ossidazione influenza l'assorbimento del ferro libero; in particolare, affinché possa essere assorbito dagli enterociti, il ferro elementare deve trovarsi nella forma bivalente (Fe^{2+}). L'acidità dell'ambiente gastrico e l'acido ascorbico favoriscono la riduzione di Fe^{3+} a Fe^{2+} .



DISTRIBUZIONE DEL FERRO NELL'ORGANISMO

Nell'organismo di un uomo adulto sono presenti circa 4 grammi di ferro, distribuito in diversi compartimenti. Circa il 50% del ferro è contenuto nei globuli rossi legato all'emoglobina circolante o midollare, il 10% nella mioglobina e in altri enzimi contenenti ferro, il 40% nelle cellule di deposito del sistema reticolo-endoteliale nella milza, midollo e fegato legato alla ferritina, e solo lo 0,1-0,2% è trasportato in circolo legato alla transferrina.

BILANCIO DEL FERRO

Il ferro della dieta viene assorbito dagli enterociti dell'ileo prossimale (1-2 mg/die) e rilasciato in circolo grazie ad una proteina trasportatrice di membrana, ferroportina. In circolo si lega alla proteina di trasporto, transferrina, per essere utilizzato nel sistema ematopoietico ed in altri tessuti. Gran parte del turnover del ferro è dovuto al ricircolo a livello dei macrofagi del sistema reticolo-endoteliale (milza e midollo osseo) (25 mg/die). I GR senescenti o danneggiati vengono captati dai macrofagi e l'emoglobina degradata liberando ferro che viene immagazzinato nel sistema reticolo-endoteliale del fegato, milza e midollo come forma di deposito legato alla ferritina. Quando necessario il ferro viene rilasciato dai macrofagi attraverso la ferroportina e reso disponibile in circolo legato alla transferrina.

EPCIDINA

L'assorbimento intestinale ed il ricircolo nei macrofagi è strettamente regolato dall'epcidina, proteina circolante di sintesi epatica. Questa proteina si lega alla

ferroportina bloccando l'assorbimento ed il ricircolo del ferro. È un regolatore negativo dell'assorbimento intestinale del ferro e del riciclo dell'eme a livello macrofagico.

Condizioni fisiologiche:

- la sintesi di epcidina è stimolata dall'eccesso di ferro
- la sintesi di epcidina è soppressa dalla carenza di ferro oltre che da un'aumentata eritropoiesi (anemia, emorragia, emolisi, diseritropoiesi, eritropoietina).

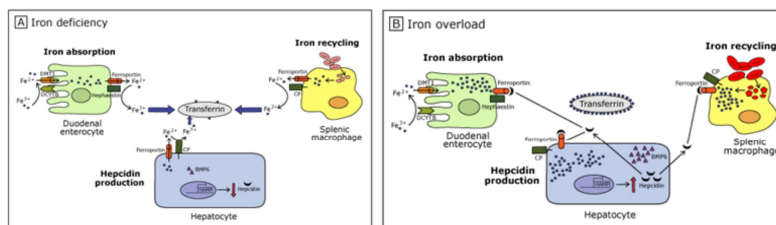
Condizioni patologiche:

- **Anemia delle malattie croniche:** l'epcidina è una proteina della fase acuta. Nelle malattie croniche con attivazione della risposta infiammatoria, elevati livelli di epcidina bloccano sia l'assorbimento che soprattutto il ricircolo del ferro riducendo la capacità di utilizzare il ferro di deposito per l'eritropoiesi e provocando potenzialmente anemia ed accumulo di ferro nei depositi con tendenza ad un aumento della ferritina.
- **Emocromatosi:** una proteina epatica, espressa dal gene HFE, svolge la funzione di sensore della disponibilità di ferro e regolatore della sintesi di epcidina. Un difetto congenito del gene HFE causa l'emocromatosi, patologia ereditaria piuttosto diffusa, caratterizzata da mancata attivazione della sintesi di epcidina in risposta al sovraccarico di ferro. La mancanza di epcidina determina aumentato assorbimento intestinale di ferro e aumentato rilascio di ferro dal sistema reticolo-endoteliale. Si realizza una condizione di sovraccarico di ferro caratterizzata da accumulo marziale in vari tessuti: soprattutto fegato ma anche pancreas, cute, miocardio, ecc. Nell'emocromatosi la ferritina circolante raggiunge livelli molto elevati
- **Sovraccarico secondario di ferro:** è presente un accumulo di ferro nell'organismo causato da eccessiva somministrazione di ferro (eccesso di integratori o numero elevato di trasfusioni di sangue) o dovuto ad eritropoiesi inefficace (prematura mortalità intramidollare degli eritroblasti) come nella talassemia, anemia falciforme o anemia sideroblastica.

IRON TESTS

- SERUM IRON** (M: 59 – 158; F: 37 - 135 µg/dL)
- TRANSFERRIN** (200 - 360 mg/dL); **TOTAL IRON-BINDING CAPACITY** - Circulating transport protein for iron. It is increased in iron deficiency but can be decreased in ACD. Transferrin can also be reported as TIBC. The transferrin concentration (in mg/dL) can be converted to the TIBC (in mcg/dL) by multiplying by 1.389
- TRANSFERRIN SATURATION** (20-50%; ≤15 iron deficiency) $\text{Serum Iron} / \text{TIBC} [\text{Serum Iron} / (\text{Transferrin} \times 1.389)] \times 100$
- SERUM FERRITIN** (M: 15 – 300; F: 15 - 280 µg/L) - Ferritin is a circulating iron storage protein that is increased in proportion to body iron stores. However, ferritin is also an acute phase reactant that can increase independently of iron status in disorders associated with inflammation, infection, liver disease, heart failure, and malignancy. **Iron deficiency:** (a) ferritin <15 ng/mL (or <30 ng/mL in a pregnant woman); (b) ferritin <41 ng/mL in a patient with anemia and comorbidities (in chronic inflammatory condition ferritin level may be "falsely normal", a useful rule of thumb is to divide the patient's serum ferritin level by three, as inflammation can elevate the ferritin level approximately threefold); (c) transferrin saturation <15 percent (<20 percent in individuals with inflammatory conditions); (d) anemia that resolves upon iron administration.
- SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR (sTfR)** (0.83 - 1.76 mg/L) - directly proportional to erythropoietic rate and inversely proportional to tissue iron availability, normal in patients with ACD, increased in those with iron deficiency anemia.
- sTfR - FERRITIN INDEX** — Calculation of the ratio of sTfR (expressed as mg/L) to the logarithm (to the base 10) of the ferritin concentration (expressed as mcg/L) may also be useful for distinguishing between ACD and IDA. A sTfR Ferritin Index greater than 1.5 is both a sensitive and specific indication of iron deficiency anemia. An Index of less than 1.5 is associated with anemia of chronic disease

	Iron deficiency anaemia	Iron deficiency and inflammation	Anaemia of chronic disease	Iron overload
Serum iron	Decreased	Decreased	Decreased	Increased
TIBC, Transferrin	Increased	Decreased/normal	Decreased/normal	Decreased
Transferrin saturation	Decreased	Decreased/normal	Decreased	Increased
Serum ferritin	Decreased (Diagnostic if <15 µg/L)	Normal (usually <100 µg/L)	Normal/increased	Increased
sTfR	Increased	Increased	Normal	Decreased



ESAMI DI LABORATORIO PER VALUTARE IL METABOLISMO DEL FERRO

- **Sideremia:** (M: 59 – 158; F: 37 - 135 µg/dL) ferro circolante legato alla proteina trasportatore, transferrina
- **Transferrina:** (200 - 360 mg/dL) proteina trasportatore del ferro. In passato, come indice di transferrinemia si dosava la capacità totale legante il ferro (TIBC). Il rapporto tra sideremia e TIBC indicava direttamente la saturazione della transferrina, indice importante per la diagnosi differenziale tra sideropenia (<20%) e sovraccarico marziale (>50%). Ora, dosando direttamente la proteina, è necessario stimare la TIBC dalla transferrinemia (= transferrina × 1,4). Un aumento del livello di transferrina plasmatica è spesso osservato in pazienti che soffrono di anemia da carenza di ferro. Una ridotta transferrina plasmatica può verificarsi in malattie da sovraccarico di ferro, malnutrizione proteica e sindrome nefrosica. La transferrinemia è un indice nutrizionale.
- **Saturazione della transferrina:** (20-50%; ≤15 carenza marziale) calcolate come rapporto sideremia / (transferrina × 1,4)
- **Ferritina:** (M: 15 – 300; F: 15 - 280 µg/L) marker dei depositi marziali tissutali. La ferritina è una proteina di accumulo di ferro circolante che è aumentata in proporzione alle riserve di ferro corporeo. Tuttavia, la ferritina è anche una proteina della fase acuta che può aumentare anche di molto indipendentemente dal bilancio marziale nei disturbi associati a infiammazione acuta e cronica (infezioni, malattie croniche, insufficienza cardiaca e neoplasie). Carenza di ferro: (a) ferritina <15 ng / mL

(o <30 ng/mL in gravidanza); (b) ferritina <41 ng / mL in un paziente con anemia e comorbidità di tipo infiammatorio (in condizioni infiammatorie croniche il livello di ferritina può essere "falsamente normale", una regola empirica utile è dividere il livello di ferritina sierica del paziente per tre, poiché l'infiammazione può elevare il livello di ferritina circa tre volte); (c) saturazione della transferrina <15% (<20% in soggetti con condizioni infiammatorie); (d) anemia che si risolve con la somministrazione di ferro.

- **Recettore solubile della transferrina (sTfR)** (0,83 - 1,76 mg/L) – i livelli circolanti di sTfR direttamente proporzionale all'attività eritropoietica midollare e inversamente proporzionale alla disponibilità di ferro nei tessuti. Il dosaggio di sTfR è utile nella diagnosi differenziale tra anemia delle malattie infiammatorie croniche (sTfR normale) e anemia sideropenica (sTfR ridotto).
- **Indice recettore transferrina/ferritina** - calcolato come rapporto tra sTfR (mg/L) ed il logaritmo (in base 10) della concentrazione di ferritina (mcg/L) può anche essere utile per distinguere tra ACD e IDA. Un indice di sTfR/ferritina >1,5 è un marker sensibile e specifico di anemia sideropenica. Un indice <1,5 è associato all'anemia della malattia cronica

La tabella guida nella diagnosi differenziale tra le quattro condizioni principali di alterazione del metabolismo del ferro con o senza anemia:

Anemia sideropenica (emorragia cronica, celiachia)

Sideropenia associata a flogosi cronica

Anemia associata a malattia cronica

Sovraccarico di ferro (talassemia)

- **Anemia sideropenica:** sideremia (↓); transferrinemia (↑); saturazione transferrina (↓); ferritinemia (↓, <15µg/L); recettore transferrina (↑).
- **Sideropenia associata a flogosi cronica senza anemia:** sideremia (↓); transferrinemia (↓/=); saturazione transferrina (↓/=); ferritinemia (=, <100µg/L); recettore transferrina (↑). Gli aumentati livelli del recettore della transferrina indicano il mantenimento della capacità eritropoietica.
- **Anemia associata a malattia cronica:** sideremia (↓); transferrinemia (↓/=); saturazione transferrina (↓); ferritinemia (=↑); recettore transferrina (=).
- **Sovraccarico di ferro:** sideremia (↑); transferrinemia (↓); saturazione transferrina (↑); ferritinemia (↑); recettore transferrina (↓).

La condizione di sideropenia associata a flogosi cronica con o senza anemia è di comune riscontro nello **scompenso cardiaco**. Recenti studi hanno dimostrato come la correzione della sideropenia migliori i sintomi e verosimilmente l'outcome clinico a prescindere dalla correzione dell'anemia. La supplementazione endovenosa appare più efficace di quella orale verosimilmente per una ridotta capacità di assorbimento intestinale. Le linee guida ESC sullo scompenso cardiaco suggeriscono quindi che «una supplementazione di ferro per via endovenosa deve essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici con insufficienza cardiaca e carenza di ferro (ferritina sierica <100 µg/L, o ferritina tra 100–299 µg/L e saturazione della transferrina <20%) al fine di alleviare i sintomi dello scompenso cardiaco, migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita».

Nome principio attivo	Contenuto totale e di Fe elementare (Fe e.)	Schema posologico
A. VIA ORALE		
Solfato ferroso	330 mg cp (105 mg Fe e.) 256 mg cp (80 mg Fe e.) a rilascio prolungato	100-200 mg/die Per la dose maggiore somministrare 100 mg × 2 volte/die L'assorbimento massimale è lontano dai pasti
Ferro glicina-solfato	567 mg cp (100 mg Fe e.)	Idem
Ferro gluconato	695 mg cp effervescenti (80 mg Fe e.)	Idem (in genere 1 cp × 2 volte/die)
B. VIA ENDOVENOSA		
Ferro gluconato	12,5 mg/mL (fl da 62,5 mg)	125 mg/die in infusione lenta (almeno 50 min)
Ferro saccarato	20 mg/mL (fl da 100 mg)	200 mg/die in 30 min
Ferro carbossimaltoso	50 mg/mL (fl da 500 mg)	750/1000 mg in unica somministrazione in 15-30 min

TERAPIA MARZIALE

ORALE

- La **terapia marziale** deve andare di pari passo con l'identificazione e il trattamento (ove possibile) della causa. Un'eccezione è rappresentata dalle donne in età fertile con ciclo "abbondante", sebbene una quantificazione oggettiva sia spesso difficile. In tali casi può essere giustificato soprassedere inizialmente ad approfondimenti diagnostici, da considerare, tuttavia, in caso di risposta insufficiente o recidiva dopo terapia marziale ben condotta.
- Classicamente, l'approccio iniziale prevede la **somministrazione orale di sali di Fe alla dose di 100-200 mg/die (inteso come Fe elementare [Fe e.]**). **È necessario ripristinare non solo l'ematosi (Hb normale), ma anche i depositi (500-1000 mg), prolungando il trattamento per 3-6 mesi.** Un'interruzione troppo precoce rappresenta l'errore più frequente nella pratica clinica, che determina recidive e/o false impressioni di "refrattarietà". Esiste una miriade di prodotti a diversa composizione (es. **Fe solfato**, **Fe gluconato** ecc.) e formulazione (compresse o gocce, queste ultime per uso generalmente pediatrico), di cui è essenziale controllare la quantità di Fe elementare effettivamente presente (Tabella 10.1A). Attualmente, l'unica

preparazione orale per adulti rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale è il Fe solfato.

- **L'assorbimento è massimale nell'assunzione a digiuno**, che comporta tuttavia una **maggiore frequenza di effetti collaterali relativamente minori** (bruciore epigastrico, gastralgie), ma soggettivamente rilevanti. Prima di cambiare preparato o via di somministrazione, si può consigliare **l'assunzione a stomaco pieno (solo lievemente meno efficace)**.
- Gli effetti collaterali gastrointestinali, che includono anche nausea, vomito, stipsi, sono comunque relativamente frequenti (fino al 20-25% dei casi) e spesso limitano la compliance all'assunzione prolungata. Sul mercato esistono molti **prodotti da banco** (es. Fe pirofosfato microsomiale, Fe bisglicinato) di largo utilizzo e reclamizzati per una migliore tolleranza gastrointestinale. L'efficacia di tali prodotti, che contengono di fatto dosi minori di Fe elementare (14-24 mg), necessita tuttavia di dimostrazione attraverso adeguati trial clinici. In ogni caso, la risposta al Fe per os va valutata in itinere tramite emocromo a distanza di 4-6 settimane.
- **Un incremento di Hb <1 g/dL nonostante un'adeguata compliance a dosi classiche definisce una condizione di "refrattarietà"**.

PARENTERALE

- La **via parenterale** prevede l'impiego di preparazioni in cui il Fe è contenuto entro un "guscio" polisaccaridico di stabilità variabile. Le indicazioni stabilite al Fe ev sono: **(1) forme in cui l'insuccesso della terapia orale è dimostrato o prevedibile** (Box 10.1); **(2) intolleranza "insormontabile" alla via orale** (es. persistente dopo assunzione a stomaco pieno); **(3) perdite massive non altrimenti controllabili** (es. in molti casi di teleangiectasia emorragica ereditaria [TEE]); **(4) anemia sideropenica moderata-grave** (Hb <8-9 g/dL), soprattutto in presenza di sintomi quali astenia intensa, ove trarre vantaggio dalla dimostrata maggiore rapidità di risposta al Fe parenterale vs orale. In presenza di sintomi gravi (es. angina pectoris o dispnea in cardiopatici), è invece opportuno il supporto trasfusionale. La Tabella 10.1B riporta i principali preparati marziali per via endovenosa.
- Preliminarmente, **va calcolato il dosaggio totale necessario nel singolo paziente alla correzione dell'anemia e al ripristino dei depositi**. Classicamente, si ricorre alla formula di Ganzoni, ove la dose (in mg) è data da: $\text{peso (kg)} \times 2,3 \times \text{deficit di Hb (g/dL)} [\text{Hb target} - \text{Hb attuale}] + 500-1000 \text{ mg}$ (per i depositi).
- I preparati più recenti ad alta concentrazione e stabilità (es. **Fe carbossimaltosio**), a fronte di un costo per fiala superiore, hanno l'indubbio **vantaggio pratico della possibile somministrazione dell'intera dose in unica soluzione**. Ciò livella i costi complessivi, che devono considerare anche la necessità di ripetuti accessi con i farmaci più tradizionali.
- **Il Fe ev, infatti, per normativa EMA/AIFA può essere somministrato**

unicamente in ospedali dotati di terapia intensiva, per la possibilità, seppur rara, di reazioni avverse potenzialmente fatali (shock anafilattico). In realtà, una vera anafilassi IgE-mediata è stata documentata solo per i preparati più vecchi non più in commercio (Fe destrano ad alto peso molecolare).

- **I preparati più recenti, pur potendo raramente determinare reazioni anafilattoidi (rash cutaneo e ipotensione, spesso a risoluzione spontanea), sono più sicuri e non dovrebbero generare timori eccessivi.** Con essi non ha senso la pratica diffusa della “dose test”, come pure la premedicazione con antistaminici. Il Fe non dovrebbe essere mai somministrato per via parenterale nel I trimestre di gravidanza, mentre successivamente il profilo di sicurezza appare accettabile.

The anaemia of chronic disease (secondary anaemia)

It is the commonest anaemia in hospital patients (the 2nd commonest anaemia, after IDA, worldwide).³ 3 problems (in which the polypeptide, hepcidin, plays a key role):
1 Poor use of iron in erythropoiesis 2 Cytokine-induced shortening of RBC survival
3 ↓Production of and response to erythropoietin.

Causes: Many, eg chronic infection, vasculitis, rheumatoid, malignancy, renal failure.

Tests: Mild normocytic anaemia (eg Hb >80g/L), ferritin normal or ↑. Do blood film, B₁₂, folate, TSH and tests for haemolysis (p330) as anaemia is often multifactorial.⁴

Treatment: Treating the underlying disease more vigorously may help (eg in 60% of patients with RA). Erythropoietin (p296) is effective in raising the haemoglobin level (SE: flu-like symptoms, hypertension, mild rise in the platelet count and thromboembolism). It is also effective in raising Hb and improving quality of life in those with malignant disease.⁵ Iron given parenterally can safely overcome the functional iron deficiency. Inhibitors of hepcidin and inflammatory modulators show promise.⁶

- ▶ Mild or moderate normocytic or microcytic anemia.
- ▶ Normal or increased ferritin and normal or reduced transferrin.
- ▶ Underlying chronic disease.

ANEMIA DELLE MALATTIE CRONICHE

- È la più comune anemia nei pz ospedalizzati (seconda più comune dopo l'anemia sideropenica).
- Il meccanismo principale consiste nell'incapacità di utilizzare il ferro dei depositi per l'eritropoiesi, principalmente a causa di un' aumentata sintesi di hepcidina dovuta alla risposta infiammatoria sistemica.
- Si presenta generalmente come un'anemia di entità lieve o moderata (Hb > 8 g/L), normo o microcitica, la sideremia e la saturazione della transferrina sono ridotte indicando la ridotta disponibilità di ferro per l'eritropoiesi, la ferritinemia è tendenzialmente aumentata (può essere normale ma può essere anche molto aumentata entrando in diagnosi differenziale con l'emocromatosi che a differenza dell'anemia da flogosi mostra elevata saturazione della transferrina) indicando l'incapacità di utilizzo del ferro dei depositi, il recettore circolante della transferrina è normale o ridotto indicando una mancata attivazione dell'eritropoiesi.

CAUSE DI FLOGOSI CRONICA

- artrite reumatoide, vasculiti, LES ed altre malattie reumatologiche: l'anemia da flogosi cronica è stata descritta per la prima volta nell'artrite reumatoide
- neoplasia diffusa
- broncopneumopatia cronica ostruttiva: negli stadi più avanzati
- insufficienza renale cronica: il deficit di eritropoietina si combina alla flogosi cronica

- infezione di lunga durata: tubercolosi, endocardite batterica sub-acuta, ascesso cronico ecc.
- scompenso cardiaco cronico
- ecc.

TERAPIA

- Trattamento della condizione di base
- In casi selezionati eritropoietina (CKD e neoplasie avanzate)
- In casi selezionati ferro per via parenterale: in caso di sideropenia relativa → ferritina non ridotta in termini assoluti ma ridotta relativamente alla flogosi (soprattutto nello scompenso cardiaco).
- In casi selezionati emotrasfusioni (raramente)
- In via di sviluppo ma non ancora disponibili gli inibitori dell'epcidina

EFFETTI SISTEMICI DELLA FLOGOSI SUBACUTA O CRONICA

- Anemia
- Trombofilia
- Ipoalbuminemia da aumentata permeabilità endoteliale → edemi:
- Insulino-resistenza ed iperglicemia
- Aterosclerosi accelerata (gli eventi cardiovascolari condizionano la sopravvivenza dei pazienti affetti da flogosi cronica come artrite reumatoide, BPCO, CKD, ecc.)
- Predisposizione alle infezioni
- Malnutrizione e sarcopenia
- Osteoporosi

PROTEINE DELLA FASE ACUTA tipicamente prodotte nella flogosi acuta e cronica, dosabili per motivi clinici

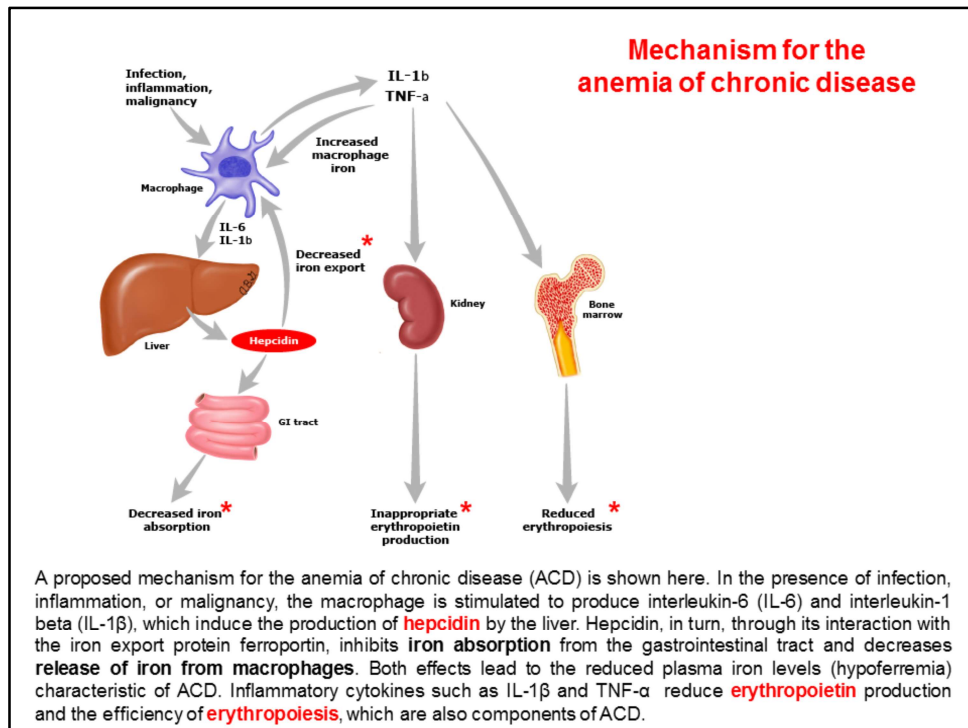
PROTEINA C REATTIVA (PCR): la proteina C reattiva è la proteina utilizzata come principale marcatore (proteina C reattiva elevata = attivazione della flogosi sistemica). La PCR è elevata nella flogosi acuta (vedi polmonite) per poi ridiscendere ed essere marker di efficacia della terapia antibiotica; nella sindrome della flogosi cronica la PCR rimane aumentata cronicamente (con livelli non così elevati come nella polmonite). Nel nostro laboratorio il livello massimo di proteina C reattiva è 5, in una polmonite osserviamo valori molto più elevati, anche di centinaia, nella flogosi cronica i valori riscontrati sono il massimo di poche decine. La PCR è una proteina di sintesi epatica che viene sintetizzata come risposta a IL6, per cui è un marcatore di attività citochinica.

FIBRINOGENO: aumenta nella flogosi. Attenzione: un calo del fibrinogeno nella sepsi è un marcatore di CID.

APTOGLOBINA: aumenta nella flogosi. Attenzione: un calo dell'aptoglobina nella sepsi è un marcatore di CID.

ALBUMINA: diminuisce nella flogosi per aumento della permeabilità endoteliale e leaking verso l'interstizio. L'albumina viene considerata proteina negativa della fase acuta..

4202



MECCANISMI DELL'ANEMIA DELLE MALATTIE CRONICHE

L'anemia delle malattie croniche è multifattoriale.

La produzione di citochine nell'ambito della flogosi sistemica determina:

- ❖ **Aumentata produzione epatica di epcidina** che, attraverso l'interazione con la ferroportina (proteina di membrana responsabile del rilascio in circolo del ferro), inibisce l'assorbimento del ferro dal tratto gastrointestinale e riduce il rilascio di ferro dai macrofagi. Entrambi gli effetti portano alla riduzione dei livelli di ferro plasmatico caratteristica di questa patologia.
- ❖ **Ridotta sintesi renale di eritropoietina**
- ❖ **Inibizione diretta dell'eritropoiesi**

CAUSES OF IRON OVERLOAD

There is no normal mechanism for increasing iron excretion once it has been absorbed into the body.

- **Increased absorption** from a normal diet — An increase in iron absorption when iron intake is normal is seen in the various forms of **hereditary hemochromatosis**, in many individuals with **thalassemia intermedia** and **ineffective erythropoiesis**, and in many subjects with congenital or acquired clonal **sideroblastic anemia**. The fundamental pathogenetic mechanism in all of these conditions is relative or absolute deficiency of the iron-regulatory hormone hepcidin
- **Massive increase in oral iron intake** — An increase in oral iron intake over a long period of time, as in some forms of African iron overload, or following chronic use of iron-containing medications, may eventually lead to iron overload.
- **Multiple infusions of iron-containing agents** — red cell transfusions; intravenous iron.
- **Liver disease** — Decreased hepcidin synthesis is associated with chronic liver diseases particularly in those correlated with alcohol intake and HCV infection.

CONSEQUENCES OF IRON OVERLOAD

Excessive iron contributes to **organ toxicity** and **subsequent fibrosis** via the generation of **reactive oxygen species**. This may affect the **heart, kidneys, liver, thyroid, gonads, and pancreas**, leading to decreased function. Iron overload may also increase reactive oxygen species in the **bone marrow** that interfere with erythropoiesis. These reactions are assumed to contribute to the clinical manifestations of the iron overload syndromes that have been best characterized in patients with **hereditary hemochromatosis** and **beta thalassemia**.

TESTS AVAILABLE FOR DOCUMENTING IRON OVERLOAD

There are two serum measurements routinely employed for the diagnosis of iron overload. In all cases, iron overload is defined through the **finding of an increased transferrin saturation along with an increased plasma ferritin concentration** on at least two occasions when the patient is in a steady state, free of active inflammation.

- **Increased transferrin saturation** — The ratio of plasma iron to transferrin (TIBC), when expressed as a percent, is the transferrin saturation; normal transferrin saturation is 20 to 45 percent. Iron overload is considered to be present when transferrin saturation exceeds 45 percent and is likely to be associated with tissue damage when it exceeds 70 to 75 percent. (See 'Iron toxicity' above.)
- **Increased ferritin** —However, ferritin is an acute phase reactant; levels may fluctuate over time and increase in the presence of infection and inflammation. A normal level of C-reactive protein suggests that an elevated ferritin is not due to inflammation or infection.
- **MRI**
- **Liver biopsy**

SOVRACCARICO DI FERRO

Non esiste un meccanismo fisiologico per eliminare ferro dall'organismo una volta che è stato assorbito, eccetto l'emorragia o il salasso.

CAUSE DI SOVRACCARICO DI FERRO

- Aumento dell'assorbimento da una dieta a normale contenuto di ferro per soppressione patologica della sintesi di epcidina
 - Emocromatosi (ridotta produzione di epcidina geneticamente determinata)
 - Talassemia e anemia sideroblastica (ridotta sintesi di epcidina intermedia ed eritropoiesi inefficace)
- Aumento prolungato dell'assunzione di ferro per via orale
- Trasfusioni ripetute di emazie ed infusioni ripetute di agenti contenenti ferro
- Malattia epatica cronica: riduzione della sintesi di epcidina associata a malattie croniche del fegato, in particolare in quelle correlate all'assunzione di alcol e all'HCV.

CONSEGUENZE DEL SOVRACCARICO DEL FERRO

L'accumulo di ferro nei tessuti determina flogosi e conseguente fibrosi attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno. Gli organi potenzialmente interessati sono: fegato, cuore, reni, tiroide, gonadi e pancreas, determinando una progressiva riduzione della funzione. La sindrome a sovraccarico di ferro si osserva generalmente

nell'emocromatosi e nella beta talassemia.

DIAGNOSI DI SOVRACCARICO IN FERRO

- Aumento della **saturazione della transferrina** (>45%) associato ad aumento della concentrazione plasmatica di **ferritina** in assenza di flogosi sistemica. Una saturazione della transferrina >70-75% si associa a danno d'organo
- **MRI** evidenzia il danno d'organo in particolare la siderosi miocardica
- **Biopsia epatica** depositi di ferro e danno epatico

3 Interpreting laboratory blood test results to assess iron status*

Diagnosis	Haemoglobin	Mean cell volume and mean cell haemoglobin	Serum ferritin $\mu\text{g/L}$	Transferrin or total iron binding capacity	Transferrin saturation [†]	Soluble transferrin receptor	Serum iron [‡]
Tissue iron deficiency without anaemia	Normal	Normal or low	< 15–30	Normal or high	Low-normal or low	High-normal or high	Low
Iron deficiency anaemia (IDA)	Low	Low (or normal in early IDA)	< 15–30 adult < 10–12 child	High	Low	High	Low
Anaemia of chronic disease or inflammation	Low	Normal (may be mildly low)	Normal or elevated (elevated ferritin does not imply elevated iron stores)	Normal	Low	Normal	Low
IDA with coexistent chronic disease or inflammation	Low	Low	Low or normal, but usually < 60–100 $\mu\text{g/L}$	Normal or high	Low	High	Low
Thalassaemia minor [§]	Low (or normal)	Low (or normal)	Normal or elevated	Normal	Normal or elevated	Normal or elevated	Normal
Iron overload	Normal	Normal	Elevated (correlates with body iron stores)	Normal to low	High	Normal	Normal to elevated

* Compared with laboratory reference range for age, sex and gestation if applicable. † Ideally performed on fasting morning sample.

‡ Serum iron is markedly labile with a significant diurnal variation, is low in both iron deficiency and inflammation, and should not be used to diagnose iron deficiency.

§ Includes β -thalassaemia minor and single or two alpha gene deletion thalassaemia minor. A thalassaemic condition and iron deficiency may coexist, particularly in pregnancy.

MJA 2010; 193: 525–532

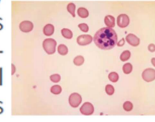
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

25.1 A 25-year-old man with a history of a duodenal ulcer is noted to have a hemoglobin level of 10 g/dL. He does not report any visible GI blood loss. Which of the following most likely will be seen on laboratory investigation?	
A. Reticulocyte count of 4%	
B. Elevated total iron-binding capacity	
C. Normal serum ferritin	
D. Mean corpuscular volume of 105 fL	
25.2 A 22-year-old woman is pregnant and at 14-week gestation. Her hemoglobin level is 9 g/dL. She asks why she could have iron deficiency when she is no longer menstruating. Which of the following is the best explanation?	
A. Occult gastrointestinal blood loss	
B. Expanded blood volume and transport to the fetus	
C. Hemolysis	
D. Iron losses as a result of relative alkalosis of pregnancy	
25.3 A 35-year-old man has undertaken a self-imposed diet for 3 months. He previously had been healthy but now complains of fatigue. His hemoglobin level is 10 g/dL, and his MCV is 105 fL. Which of the following is the most likely etiology of his anemia?	
A. Iron deficiency	
B. Folate deficiency	
C. Vitamin B ₁₂ deficiency	
D. Thalassemia	
E. Sideroblastic anemia	
For the following questions (25.4-25.6) choose the laboratory parameter (A-E) that matches the clinical picture.	
	25.1 B. Chronic gastrointestinal blood loss leads to low ferritin levels reflecting diminished iron stores, elevated TIBC, and low iron saturation. There is a microcytic anemia (low MCV) with a low reticulocyte count. The reticulocyte count would be elevated with acute blood loss, but the patient has not experienced this.
	25.2 B. Iron deficiency occurs in pregnancy as a result of the expanded blood volume and active transport of iron to the fetus.
	25.3 B. Macrocytic anemia is usually a result of folate or vitamin B ₁₂ deficiency. Because vitamin B ₁₂ stores last for nearly 10 years, a dietary change of several months would more likely cause folate deficiency. Also vitamin B ₁₂ deficiency can lead to neurologic symptoms. Folate is found in green leafy vegetables.
	25.4 B. This laboratory finding is diagnostic of iron-deficiency anemia (microcytic, low ferritin, high TIBC, high RDW).
	25.5 D. Thalassemia usually leads to a microcytic anemia with uniform red cell size (normal RDW) and excess iron stores.
	25.6 C. Chronic disease generally leads to a normocytic anemia with elevated ferritin level (acute-phase reactant); although a microcytic anemia can also be seen, a normocytic anemia is more common.
25.4 A 20-year-old woman with heavy menses	
25.5 A 34-year-old man of Mediterranean descent with a family history of anemia	
25.6 A 50-year-old man with severe rheumatoid arthritis	

ESERCIZI

Macrocytic anaemia

Macrocytosis (MCV >96fL) is common, often due to alcohol excess without any accompanying anaemia. Although only ~5% are due to B₁₂ deficiency, pernicious anaemia is the most common cause of a macrocytic anaemia in Western countries. B₁₂ and folate deficiency are megaloblastic anaemias. A megaloblast is a cell in which nuclear maturation is delayed compared with the cytoplasm. This occurs with B₁₂ and folate deficiency, as they are both required for DNA synthesis.



Megaloblastic anaemia: peripheral blood film showing many macrocytes and one hypersegmented neutrophil (normally there should be ≤5 segments).

Causes of macrocytosis

- **Megaloblastic:** (fig 1) B₁₂ deficiency, folate deficiency, cytotoxic drugs.
- **Non-megaloblastic:** Alcohol, reticulocytosis (eg in haemolysis), liver disease, hypothyroidism, pregnancy.
- **Other haematological disease:** Myelodysplasia (fig 2), myeloma, myeloproliferative disorders, aplastic anaemia.

Tests: B₁₂ and folate deficiency result in similar blood film and bone marrow biopsy appearances.

Blood film: Hypersegmented polymorphs (fig 1) in B₁₂ and folate deficiency (target cells if liver disease; see fig 8, p323 and fig 3, p337).

Other tests: LFT (include γGT), TFT, serum B₁₂ and serum folate (or red cell folate—a more reliable indicator of folate status, as serum folate only reflects recent intake).

Bone marrow biopsy is indicated if the cause is not revealed by the above tests. It is likely to show one of the following 4 states:

- 1 Megaloblastic.
- 2 Normoblastic marrow (eg in liver disease, hypothyroidism).
- 3 Abnormal erythropoiesis (eg sideroblastic anaemia, p320, leukaemia, aplasia).
- 4 Increased erythropoiesis (eg haemolysis).

ANEMIE MACROCITICHE

MCV > 96 fL.

L'eccessivo consumo alcolico aumenta l'MCV (per ritardata maturazione midollare) senza determinare anemia [↑dell' MCV e ↑>1 del rapporto GOT/GPT sono marker di eccessivo introito di alcol].

La causa più frequente di anemia macrocitica è il deficit di folati e vit. B12 co-fattori essenziali per la sintesi di DNA e la replicazione cellulare. Quando il deficit vitaminico è grave l'anemia si può definire megaloblastica per severa macrocitosi (MCV >100) e presenza di megaloblasti in circolo (neutrofili ipersegmentati, ≥5 lobi). Il megaloblasto è una cellula nella quale la maturazione del nucleo è ritardata rispetto al citoplasma.

CAUSE DI MACROCITOSI:

anemie megaloblastiche: carenza di b12, carenza di folati, farmaci citotossici.

non megaloblastiche: alcol, reticulocitosi (per esempio emolisi o emorragia acuta), malattie epatiche, ipotiroidismo, gravidanza.

patologie midollari: mielodisplasia, mieloma, malattie mieloproliferative, anemia aplastica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Anamnesi: alcol, farmaci, emorragie.

Laboratorio: emocromo con reticolociti, dosaggio folati e B12, escludere ipotiroidismo ed epatopatia

Aspirato/biopsia midollare (mielodisplasia, mieloma, malattie mieloproliferative, anemia

aplastica).

ANEMIA DEL CIRROTICO

L'anemia del cirrotico spesso è multifattoriale:

- sanguinamento sia cronico che acuto: rottura di varici esofagee, stillicidio cronico dovuto a gastrite erosiva, sanguinamento da emorroidi
- carenza di folati frequente nel cirrotico: malnutrizione, ridotto assorbimento ileo prossimale
- effetto diretto di soppressione dell'eritropoiesi dell'alcol sul midollo

Il volume eritrocitario è quindi variabile nel cirrotico

Folate is found in green vegetables, nuts, yeast and liver; it is synthesized by gut bacteria. Body stores can last for 4 months. Maternal folate deficiency causes fetal neural tube defects. It is absorbed by duodenum/proximal jejunum. *Causes of deficiency:*

- Poor diet, eg poverty, alcoholics, elderly.
- Increased demand, eg pregnancy or tcell turnover (seen in haemolysis, malignancy, inflammatory disease and renal dialysis).
- Malabsorption, eg coeliac disease, tropical sprue.
- Drugs, alcohol, anti-epileptics (phenytoin, valproate), methotrexate, trimethoprim.

Treatment: Assess for an underlying cause, eg poor diet, malabsorption. Treat with folic acid 5mg/day PO for 4 months, ► never without B₁₂ unless the patient is known to have a normal B₁₂ level, as in low B₁₂ states it may precipitate, or worsen, subacute combined degeneration of the cord (p328). In pregnancy prophylactic doses of folate (400µg/day) are given from conception until at least 12wks; this helps prevent spina bifida, as well as anaemia. NB: if ill (eg CCF) with megaloblastic anaemia, it may be necessary to treat before serum B₁₂ and folate results are known. Do tests then treat with large doses of hydroxocobalamin, eg 1mg/48h IM—see BNF, with folic acid 5mg/24h PO. Blood transfusions are very rarely needed, but see p318.

Folate and ischaemic heart disease Previous observational studies have indicated that higher homocysteine concentrations are associated with a greater risk of coronary heart disease. It has been suggested that folic acid supplementation may have a role in prevention of cardiac disease by lowering homocysteine levels. However, trials are disappointing (further studies awaited).²⁰ One meta-analysis also showed no causal relationship between high homocysteine concentrations and coronary heart disease risk in Western populations.²¹

Folate and cognition If borderline folate deficiency (as shown by thomocysteine), 800µg folic acid/d for 3yrs has been found to benefit cognition.²² The FACIT trial 2007

FOLATI

- Sono contenuti nelle verdure a foglia verde
- Riserve di folati sufficienti per 4 mesi
- Assorbiti a livello di duodeno/digiuno
- Deficit di folati: dieta carente (anziani, alcolisti), aumentato fabbisogno (gravidanza), malassorbimento (celiachia), farmaci.
- Conseguenze della carenza di folati: anemia megaloblastica, in gravidanza può determinare difetti del tubo neurale (spina bifida)
- Supplementare sempre in combinazione con vit.B12, acido folico 5 mg/die per os per 4 mesi. In gravidanza dose profilattica 400 ug/die fino almeno alla 12 settimana.
- La supplementazione di acido folico riduce i livelli di omocisteina, potenziale fattore di rischio cardiovascolare, tuttavia numerosi trial clinici non hanno avuto effetto preventivo sugli eventi cardiovascolari pur riducendo i livelli di omocisteina.

B₁₂ deficiency and pernicious anaemia

Vitamin B₁₂ is found in meat, fish, and dairy products, but not in plants. Body stores are sufficient for 4yrs. It is protein-bound and released during digestion. B₁₂ then binds to intrinsic factor in the stomach, and this complex is absorbed in the terminal ileum. In B₁₂ deficiency, synthesis of thymidine, and hence DNA, is impaired, so RBC production is slow. **Causes of deficiency:** • **Dietary** (eg vegans) • **Malabsorption:** *stomach* (lack of intrinsic factor): pernicious anaemia, post gastrectomy; *terminal ileum*: ileal resection, Crohn's disease, bacterial overgrowth, tropical sprue, tapeworms (*diphyllobothrium*) • Congenital metabolic errors.

Features General: Symptoms of anaemia (p318), 'lemon tinge' to skin due to combination of pallor (anaemia) and mild jaundice (due to haemolysis), glossitis (beefy-red sore tongue; fig 1), angular cheilosis (also known as stomatitis, p320).

***Neuropsychiatric:** Irritability, depression, psychosis, dementia.

Neurological: Paraesthesiae, ***peripheral neuropathy**. Also:

***Subacute combined degeneration of the spinal cord:** Onset is insidious (*subacute*) with peripheral neuropathy due to ↓B₁₂. There is a *combination* of symmetrical posterior (dorsal) column loss, causing sensory and LMN signs, and symmetrical corticospinal tract loss, causing motor and UMN signs (p450). Joint-position and vibration sense are often affected first leading to *ataxia*, followed by stiffness and weakness if untreated. The classical triad is: • **Extensor plantars** (UMN) • **Absent knee jerks** (LMN) • **Absent ankle jerks** (LMN). It may present with falls at night-time, due to a combination of ataxia and reduced vision, which is also seen with ↓B₁₂. Pain and temperature sensation may remain intact even in severe cases, as the spinothalamic tracts are preserved. ▶ **Neurological signs of B₁₂ deficiency can occur without anaemia.**

The **neurological changes**, if left untreated for a long time, can be irreversible, and occasionally occur in patients who are not clinically anaemic. The classical neurological features are those of a **polyneuropathy** progressively involving the peripheral nerves and the posterior and eventually the lateral columns of the spinal cord (*subacute combined degeneration*). Patients present with symmetrical paraesthesiae in the fingers and toes, early loss of vibration sense and proprioception, and progressive weakness and ataxia. Paraplegia may result.

Dementia and psychiatric problems, hallucinations, delusions, and optic atrophy may occur from vitamin B₁₂ deficiency.



Atrophic glossitis due to B₁₂ deficiency;

Fonti alimentari: la vitamina B12 invece è contenuta in carne, pesce, latticini.

Riserve di B12: sono sufficienti per 5 anni [malgrado questo, il deficit di B12 è abbastanza frequente]

Assorbimento: il fattore intrinseco, una glicoproteina prodotta dalle cellule parietali dello stomaco lega la vitamina B12, il complesso vitamina-fattore intrinseco viene riconosciuto e assorbito a livello dell'ileo terminale.

Carenza di B12

Il deficit di B12 è molto frequente soprattutto negli anziani (15%), molto di più della prevalenza di anemia perniciosa. Il motivo è soprattutto legato alla diffusione di farmaci antiacidi e metformina ed all'infezione da E. Pylori cause di deficit di B12.

- Ridotta assunzione: veganesimo
- Malassorbimento:
 - Mancanza di fattore intrinseco: anemia perniciosa: gastrite atrofica autoimmune, gastrectomia
 - Infezione da E. Pylori
 - Malassorbimento ileale: resezione dell'ileo terminale, malattia di Crohn, Sindrome da Contaminazione Batterica del Tenue (SIBO - Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome), infestazione da cestodi (vermi piatti)
 - Farmaci: inibitori della pompa protonica, metformina

CONSEGUENZA DEL DEFICIT DI B12

- ANEMIA MEGALOBLASTICA (reversibile) con lieve emolisi. Cute giallastra (combinazione di pallore e lieve ittero emolitico) accompagnata da glossite e cheilite.
- SEGNI NEUROLOGICI (si possono sviluppare separatamente dall'anemia ed essere irreversibili)
 - Polineuropatia periferica, inizialmente sensitiva (parestesie periferiche, perdita sensibilità propriocettiva) poi motoria
 - Neurite ottica
 - Degenerazione midollare (atassia, paraplegia)
 - Demenza e psicosi

Pernicious anaemia (PA) This is caused by an autoimmune atrophic gastritis, leading to achlorhydria and lack of gastric intrinsic factor secretion.

Incidence 1:1000; $\sigma:\sigma \approx 1.6:1$; usually >40yrs; higher incidence if blood group A.

Associations Other autoimmune diseases (p555): thyroid disease (~25%), vitiligo, Addison's disease, hypoparathyroidism. Carcinoma of stomach is ~3-fold more common in pernicious anaemia, so have a low threshold for upper GI endoscopy.

Tests • Hb↓ (30-110g/L) • MCV↑ • wcc and platelets ↓ if severe • Serum B₁₂↓ • Reticulocytes ↓ or normal as production impaired • Hypersegmented polymorphs (p326) • Megaloblasts in the marrow • Specific tests for PA: 1 Parietal cell antibodies: found in 90% with PA, but also in 3-10% without. 2 Intrinsic factor (IF) antibodies: specific for pernicious anaemia, but lower sensitivity. These target B₁₂ binding sites (in 50%) or ileal binding sites (in 35%).

Treatment Treat the cause if possible. If a low B₁₂ is due to malabsorption, injections are required. Replenish stores with hydroxocobalamin (B₁₂) 1mg IM alternate days, eg for 2wks (or, if CNS signs, until improvement stops). Maintenance: 1mg IM every 3 months for life (child's dose: as for adult). If the cause is dietary, then oral B₁₂ can be given after the initial acute course (see BOX). Initial improvement is heralded by a transient marked reticulocytosis and hence ↑MCV, after 4-5 days.

Practical hints • Beware of diagnosing PA in those under 40yrs old: look for GI malabsorption (small bowel biopsy, p280).

- Watch for hypokalaemia as treatment becomes established.
- Transfusion is best avoided, but PA with high output CCF may require exchange transfusion (p318), after doing tests for FBC, folate, B₁₂, and marrow sampling.
- As haemopoiesis accelerates on treatment, additional iron may be needed.
- Hb rises ~10g/L per week; wcc and platelet count should normalize in 1wk.

Prognosis Supplementation usually improves peripheral neuropathy within the first 3-6 months, but has little effect on cord signs. Patients do best if treated as soon as possible after the onset of symptoms: don't delay!

ANEMIA PERNICIOSA

Gastrite atrofica autoimmune

→ Acloridria

→ Mancata produzione di fattore intrinseco → mancato assorbimento di vit. B12 a livello di ileo terminale → anemia megaloblastica e altre manifestazioni da deficit di B12

Incidenza 1:1000, tipica dell'età avanzata (virtualmente non si osserva prima dei 40 anni),

ASSOCIAZIONI

Altre malattie autoimmuni (tiropatie autoimmuni, diabete di tipo I, vitiligine, Addison, ecc.

Carcinoma gastrico

DIAGNOSI: anemia megaloblastica, deficit di B12, anticorpi anti-cellule parietali gastriche ed anti-fattore intrinseco

TERAPIA SOSTITUTIVA CON B12: 1 mg fiale intramuscolo a dì alterni per 2 settimane poi ogni 3 mesi. Se l'eritropoiesi era depressa è utile la supplementazione con ferro (come nel CKD quando si inizia supplementazione con eritropoietina).

BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROMES (SIBO) SINDROME DA CONTAMINAZIONE BATTERICA DEL TENUE	
Increased amounts of a colonic-type bacterial flora in the small intestine (e.g., <i>E. coli</i> or <i>Bacteroides</i>). This bacterial proliferation is due to stasis caused by impaired peristalsis (functional stasis), changes in intestinal anatomy (anatomic stasis), or direct communication between the small and large intestine. These conditions have also been referred to as stagnant bowel syndrome or blind loop syndrome. Macrocytic anemia is due to cobalamin—not folate—deficiency (most bacteria require cobalamin for growth). Steatorrhea is due to impaired micelle formation as a consequence of a reduced intraduodenal concentration of conjugated bile acids (<i>Bacteroides</i> deconjugate conjugated bile acids). Diarrhea is due to steatorrhea and/or bacterial enterotoxins production increasing fluid secretion. Diagnosis: (a) bacterial overgrowth syndrome may be suspected from the combination of a low serum cobalamin level and an elevated serum folate level, as enteric bacteria frequently produce folate compounds that are absorbed in the duodenum; (b) jejunal cultures; (c) breath tests; (d) small bowel barium radiography or CT enterography study should be obtained to look for mechanical factors predisposing to intestinal stasis. Therapy: where possible, the anatomic defect that has potentiated bacterial overgrowth should be corrected. Otherwise, treatment as follows for 1–2 weeks with oral broad-spectrum antibiotics (RIFAXIMIN) effective against enteric aerobes and anaerobes usually leads to dramatic improvement. (SIBO: small intestinal bacterial overgrowth)	ABNORMALITIES CONDUCTIVE TO BACTERIAL OVERGROWTH STRUCTURAL Afferent loop syndrome after gastrojejunostomy Ileocecal valve resection End-to-side intestinal anastomoses Duodenal and jejunal diverticula Strictures (Crohn disease, radiation enteritis) Adhesions (postsurgical) Gastrojejunal fistulas MOTOR Scleroderma Diabetes mellitus Idiopathic pseudo-obstruction HYPOCHLORHYDRIA Atrophic gastritis Proton pump inhibitors Acquired immunodeficiency syndrome Acid-reducing surgery for peptic ulcer disease MISCELLANEOUS Immunodeficiency states Pancreatitis Cirrhosis Chronic renal failure

Sono state recentemente descritte due “nuove” entità cliniche di interesse gastroenterologico: l’intolleranza al glutine non celiaca e la SIBO sindrome da contaminazione batterica del tenue

SINDROME DA CONTAMINAZIONE BATTERICA DEL TENUE INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME (SIBO)

DEFINIZIONE

Nell’intestino tenue la carica batterica è generalmente bassa. La SIBO consiste nella colonizzazione batterica inappropriata del tenue da batteri tipici del colon (*E. coli* e anaerobi).

CAUSE

La proliferazione batterica è dovuta alla stasi causata da alterazioni della peristalsi (stasi funzionale), cambiamenti nell’anatomia intestinale (stasi anatomica) o comunicazione diretta tra intestino tenue e colon.

- **STRUTTURALI:** deficit di canalizzazione del tenue post chirurgia bariatrica, stenosi intestinali (Crohn, enterite attinica), resezione valvola ileo-ciecale e resezione intestinale (neoplasie, ischemia mesenterica, sindrome da intestino corto, Fistole
- **ALTERAZIONE FUNZIONALE DELLA CANALIZZAZIONE:** neuropatia autonoma del diabetico, sclerodermia, pseudo-ostruzioni idiopatiche

- IPOCLORIDRIA: gastrite atrofica, inibitori della pompa protonica
- PANCREATITE CRONICA
- CIRROSI

QUADRO CLINICO

I batteri che colonizzano il tenue richiedono vitamina B12 per la loro crescita, si realizza una carenza di B12 ma non di folati che spesso sono prodotti dagli stessi batteri. Si determina inoltre maldigestione-malassorbimento dei lipidi e diarrea sempre per l'attività batterica.

- **Anemia macrocitica**
- **Steatorrea-diarrea**

DIAGNOSI

- **Deficit di B12 associato ad elevati folati**
- Colture del liquido aspirato digiunale
- Studio morfo-funzionale dell'ileo

TERAPIA

- Correzione della causa
- Antibiotici intestinali (**rifaximina**) sono molto efficaci

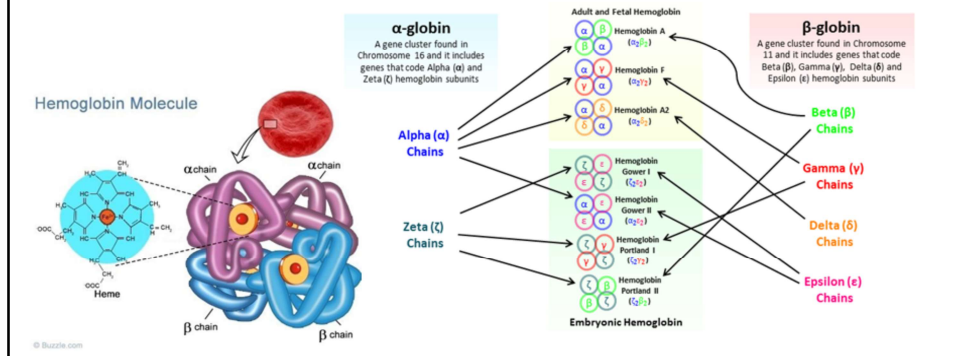
Structure of haemoglobin

The three main types of Hb in adult blood are:

Type	Peptide chains	% in adult blood	% in fetal blood
HbA	$\alpha_2\beta_2$	97	10-50
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	2.5	Trace
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	0.5	50-90

Adult haemoglobin (HbA) is a tetramer of 2 α - and 2 β -globin chains each containing a haem group. In the first year of life, adult haemoglobin replaces fetal haemoglobin (HbF).

Normal Hemoglobin Variants and Subunits



L'emoglobina dell'adulto (HbA) è un tetramero costituito da due catene di alfa-globina e due catene di beta-globina ($\alpha_2\beta_2$) che racchiudono il gruppo eme. Nell'adulto esistono piccole quantità di HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) e HbF (fetale) ($\alpha_2\gamma_2$)

Thalassaemia

The thalassaemias are genetic diseases of unbalanced Hb synthesis, with under-production (or no production) of one globin chain (see BOX). Unmatched globins precipitate, damaging RBC membranes, causing their haemolysis while still in the marrow. They are common in areas from the Mediterranean to the Far East.

- ▶ Microcytosis disproportionate to the degree of anemia.
- ▶ Positive family history or lifelong personal history of microcytic anemia.
- ▶ Normal or elevated red blood cell count.
- ▶ Abnormal red blood cell morphology with microcytes, hypochromia, acanthocytes, and target cells.
- ▶ In beta-thalassemia, elevated levels of hemoglobin A₂ or F.

TALASSEMIE

- Le talassemie sono un insieme di malattie genetiche caratterizzate da una alterato assemblaggio del tetramero emoglobinico dovuto a ridotta o assente sintesi di una catena globinica.
- Le molecole di emoglobina difettose tendono a precipitare provocando danno cellulare ed emolisi intramidollare
- Le talassemie sono diffuse nell'area mediterranea e nell'estremo oriente.
- DIAGNOSI: dosaggio delle emoglobine e test genetico per ricerca delle mutazioni

CARATTERISTICHE CLINICHE

- microcitosi sproporzionata rispetto al grado di anemia
- storia familiare o personale positiva di anemia microcitica
- Conta eritrocitica normale o elevata
- anormale morfologia dei GR con microciti, ipocromia, acantociti e target cells
- nella beta talassemia, elevati livelli di HbA₂ o HbF.

The β thalassaemias are usually caused by point mutations in β -globin genes on chromosome 11, leading to β chain production (β^+) or its absence (β^0). Various combinations of mutations are possible (eg β^0/β^0 , β^+/ β^+ , or β^+/ β^0).

Tests FBC, MCV, film, iron, HbA₂, HbF, Hb electrophoresis. MRI can monitor myocardial siderosis from iron overload.⁸

β thalassaemia minor or trait (eg β^+/β^+ ; heterozygous state): This is a carrier state, and is usually asymptomatic. Mild, well-tolerated anaemia (Hb >90g/L) which may worsen in pregnancy. MCV <75fL, HbA₂ >3.5%, slight ↑HbF. Often confused with iron-deficiency anaemia.

β thalassaemia intermedia describes an intermediate state with moderate anaemia but not requiring transfusions. There may be splenomegaly. There are a variety of causes including mild homozygous β thalassaemia mutations, eg β^+/ β^+ , or co-inheritance of β thalassaemia trait with another haemoglobinopathy, eg HbC thalassaemia (1 parent has the HbC trait, and the other has β^+). Sick-cell β^+ thalassaemia produces a picture similar to sickle-cell anaemia.

β thalassaemia major (Cooley's anaemia) denotes abnormalities in both β -globin genes, and presents in the 1st year, with severe anaemia and failure to thrive. Extramedullary haemopoiesis (RBCs made outside the marrow) occurs in response to anaemia, causing characteristic head shape, eg skull bossing (figs 1 & 2) and hepatosplenomegaly (also due to haemolysis). There is osteopenia (may respond to zoledronic acid).⁸ Skull x-ray shows a 'hair on end' sign due to ↑marrow activity. Life-long blood transfusions are needed, with resulting iron overload/deposition seen after ~10yrs as endocrine failure (pituitary, thyroid, pancreas-diabetes mellitus), liver disease, and cardiac toxicity. The film shows very hypochromic, microcytic cells + target cells + nucleated RBCs. HbF↑, HbA₂ variable, HbA absent.



Hair on end sign refers to a radiographic appearance of the diploic space of the skull vault which results from a thickening of trabeculae as the diploic space expands. These trabeculae are perpendicular in orientation, interspersed by radiolucent marrow hyperplasia along the skull vault

Excess erythropoiesis

Facial changes:

- Maxillary over growth
- Malocclusion of teeth
- Frontal bossing
- Chronic sinusitis
- Impaired hearing



β TALASSEMIA

causata da mutazioni puntiformi nel gene della β -globina che determinano vari fenotipi caratterizzati da ridotta (β^+) o assente (β^0) produzione della catena β . Ciascun fenotipo è determinato dalla presenza delle mutazioni di diversa gravità in eterozigosi o omozigosi in varie combinazioni.

Prevalenza nell'area Mediterranea: 12%. Nel 10% dei talassemici coesiste l'anemia falciforme.

β talassemia minor o tratto talassemico

- solo uno degli alleli porta una mutazione (β/β^+) o (β/β^0), presenza in eterozigosi di alleli associati a ridotta o assente produzione di β -globina;
- parziale difetto di sintesi della catena β con aumento della HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)
- anemia lieve (>9 g/dL) generalmente asintomatica (peggiora in gravidanza) microcitica (MCV <75 fL) NON-SIDEROPENICA (discrepanza tra volume cellulare e gravità dell'anemia: il tratto talassemico determina sempre una microcitosi sproporzionata ai livelli di emoglobina)
- approfondire l'anamnesi
- Sovraccarico di ferro per aumentato turnover dei GR da eritropoiesi inefficace con diminuzione dell'epcidina: saturazione della transferrina elevata, ferritina elevata, possibilità di interessamento d'organo (epatopatia, cardiomiopatia, ecc.; la MRI cardiaca valuta la siderosi miocardica)

β talassemia intermedia

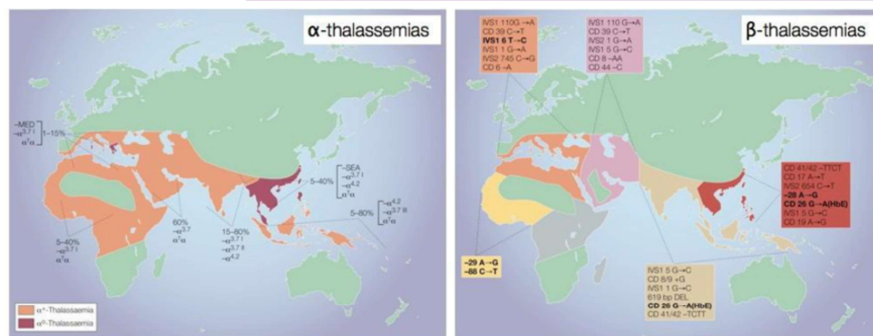
- entrambi gli alleli portano una mutazione ma almeno uno è associato a ridotta ma mantenuta produzione di β globina: (β^+/β^+) o (β^+/β^0) presenza in omozigosi di alleli associati a ridotta produzione di β -globina o in eterozigosi di alleli associati a ridotta e assente produzione di β -globina;
- avanzato difetto di sintesi della catena β con aumento della HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)
- Anemia spesso sintomatica che necessita di trasfusioni
- Splenomegalia
- Sovraccarico di ferro per aumentato turnover dei GR da eritropoiesi inefficace con diminuzione dell'epcidina: saturazione della transferrina elevata, ferritina elevata, possibilità di interessamento d'organo (epatopatia, cardiomiopatia, ecc.; la MRI cardiaca valuta la siderosi miocardica)
- Terapia con chelanti del ferro

β talassemia major (Morbo di Cooley)

- entrambi gli alleli portano una mutazione associata ad assente o molto ridotta produzione di β globina: (β^0/β^0) presenza in omozigosi di alleli associati ad assente produzione di β -globina;
- completo difetto di sintesi della catena β con assente HbA ed aumento di HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) e HbF ($\alpha_2\gamma_2$)
- Malattia pediatrica (anemia grave, difetto di crescita)
- Eritropoiesi extramidollare (epatosplenomegalia, osteopenia, malformazioni ossee, tipica facies e conformazione cranica bozzuta)
- La sopravvivenza dipende dalle continue trasfusioni
- Sovraccarico di ferro con alterazioni d'organo: fegato, miocardio, ghiandole endocrine (ipotiroidismo, diabete, ipoparipuitarismo).

The α thalassaemias (fig 3) There are two separate α -globin genes on each chromosome 16 $\therefore$ there are four genes (termed $\alpha\alpha/\alpha\alpha$). The α thalassaemias are mainly caused by gene deletions. If all 4 α genes are deleted ($--/--$), death is *in utero* (Bart's hydrops). Here, HbBarts (γ_4) is present, which is physiologically useless. HbH disease occurs if 3 genes are deleted ($--/\alpha$); there may be moderate anaemia and features of haemolysis: hepatosplenomegaly, leg ulcers and jaundice. In the blood film, there is formation of β_4 tetramers (=HbH) due to excess β chains, HbBarts, HbA and HbA₂. If 2 genes are deleted ($--/\alpha\alpha$ or $-\alpha/-\alpha$), there is an asymptomatic carrier state, with Δ mcv. With one gene deleted, the clinical state is normal.

According to WHO, it is estimated that approximately 5.2% of the world population carry gene of inherited hemoglobin disorders and over 1% of couples was at risk



Weatherall DJ *Nat Rev Genetics* 2:245, 2001

Worldwide distribution of α - and β -thalassemias

α TALASSEMIA

Esistono due geni identici e separati che codificano per l' globina per un totale di quattro alleli. La loro completa delezione è incompatibile con la vita (idrope fetale da Hb di Bart). La delezione di tre alleli su quattro determina anemia moderata e segni di emolisi cronica (epatosplenomegalia, ittero, ulcere cutanee agli arti inferiori). La delezione di due alleli su quattro determina un tratto α talassemico asintomatico

DIAGNOSI: dosaggio delle emoglobine [Hb di Bart tetrameri (γ_4), HbH tetrameri (β_4), HbA e HbA₂] e test genetico per ricerca delle mutazioni

Prevalenza 1-5/10000

Recurrent painful crisis in a patient with African origin

A 25-year-old African American man is admitted to your service with the diagnosis of a sickle cell pain episode. He was admitted to the hospital **six times last year** with the same diagnosis, and he was last discharged 2 months ago. Again he presented to the emergency room complaining of **abdominal and bilateral lower extremity pain**, his usual sites of pain. When you examine him, you note he is febrile to **101°F**, with respiratory rate **25 breaths per minute**, normal blood pressure, and slight **tachycardia of 100 bpm**. Lung examination reveals **bronchial breath sounds and egophony in the right lung base**. His oxygen saturation on 2 L/min nasal cannula is 92%. Besides the usual abdominal and leg pain, he is now complaining of **chest pain**, which is worse on inspiration. Although he is tender on palpation of his extremities, the remainder of his examination is normal. **His laboratory examinations reveal elevated white blood cell and reticulocyte counts, and a hemoglobin and hematocrit that are slightly lower than baseline. Sickle and target cells are seen on the peripheral smear.**

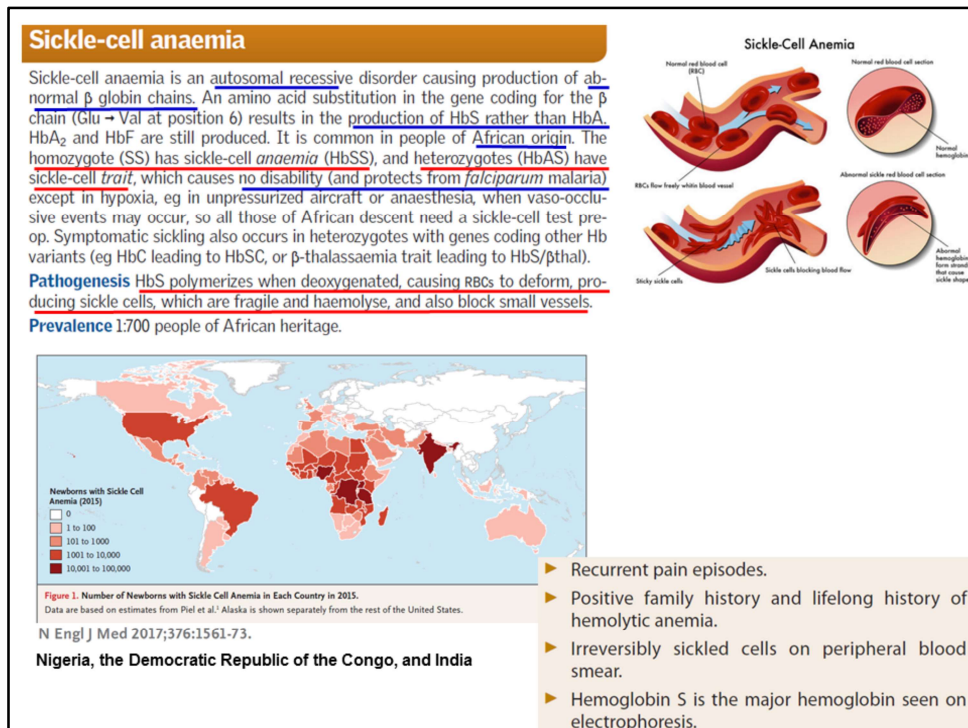
What is the most likely diagnosis? Acute chest syndrome

What is your next step? Chest radiograph and empiric antibiotic therapy

What are the potential complications of this condition? Respiratory failure, possible death

CONSIDERATIONS. The patient in this case, a 25-year-old man with known sickle cell disease with a history of numerous pain crises is admitted with abdominal pain and bilateral leg pain. He also has the acute onset of chest pain, cough, fever, and abnormal findings on the pulmonary auscultation. His oxygen saturation is 92% on room air, which is concerning, and should be followed up with an arterial blood gas. Pulmonary embolism, pneumonia, and acute chest syndrome should be considered as possible diagnoses. **Acute chest syndrome** is a constellation of symptoms that includes chest pain and tachypnea. It can result from **infectious or noninfectious (eg, pulmonary infarct) causes**. It usually presents with some combination of **chest pain, fever, hypoxia, and a new pulmonary infiltrate on chest radiography**. *Often, acute chest syndrome and pneumonia cannot be distinguished initially. Therefore, it is prudent to treat these patients with antibiotics, obtain a Gram stain and culture of the sputum, and admit them to the hospital. The treatment for acute chest syndrome is supportive and includes oxygen, intravenous fluid hydration, and analgesia. These patients should be carefully evaluated, because significant morbidity or mortality can result.*

CFIM n°28



ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI (DREPANOCITOSI)

- Emoglobinopatia a trasmissione autosomica recessiva, causata da una mutazione del gene della β -globina che determina, per una sostituzione aminoacidica, la produzione di una emoglobina patologica, HbS.
- HbS ha la tendenza a precipitare in condizioni di ipossia determinando deformazione dei globuli rossi (cellule a forma di falce) con tendenza all'emolisi ed all'insufficienza del microcircolo con fenomeni ischemici locali.
- Molto frequente in Africa Centrale, India, Stati Uniti e Brasile [1:700 nei discendenti africani] .
- **Eterozigote HbAS - tratto falciforme:** di regola asintomatico, protegge dall'infezione da p. falciparum. Si possono manifestare crisi ischemiche in condizioni particolari: ipossia, anestesia generale (ricercare HbS in tutti i discendenti africani prima di un intervento chirurgico) o in caso di associazione con altre emoglobinopatie (per es. HbS/ β thal).
- **Omozigote HbSS - anemia a cellule falciformi:** caratterizzata da crisi ischemiche dolorose ricorrenti polidistrettuali.
 - Le manifestazioni acute di anemia falciforme sono dovute a infezione, anemia emolitica e fenomeni ischemici locali.
 - Le manifestazioni croniche di anemia falciforme sono dovute ad ischemia cronica, esiti di infarto, effetti tossici della terapia

The major acute manifestations of sickle cell disease are related to infection, anemia, and vaso-occlusion

• Infection: Infection is a major cause of morbidity and mortality in patients with SCD. Mechanisms include functional hyposplenism or asplenism, reduced tissue perfusion, presence of an indwelling catheter (eg, for chronic transfusion), splinting, and hypoventilation.
 Bacteremia – Encapsulated organisms, especially *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*
 Meningitis – Encapsulated organisms, especially *S. pneumoniae*. *H. influenzae* is also seen but has become less common following institution of the vaccine
 Pneumonia – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (which together account for about 20 percent of cases), and *Legionella*.
 Respiratory viruses are also common causes of pulmonary infection, while *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b are uncommon.

- Anemia – Aplastic crisis Splenic sequestration crisis, Hyperhemolytic crisis
- Acute vaso-occlusive pain, which may be accompanied by other complications
- Stroke
- Acute chest syndrome
- Renal infarction or medication toxicity
- Dactylitis or bone infarction
- Myocardial infarction
- Complications related to pregnancy
- Priapism
- Venous thromboembolism

The major chronic manifestations of sickle cell disease are related to chronic organ ischemia and infarction, exacerbated in some cases by the toxicities of therapy

- Pain
- Anemia, with transfusional iron overload
- Neurologic deficits or seizure disorder
- Pulmonary conditions
- Renal impairment and hypertension
- Osteoporosis and complications of bone infarction
- Cardiomyopathy with diastolic dysfunction
- Hepatic injury and pigmented gallstones
- Delayed puberty and reduced growth
- Chronic leg ulcers
- Proliferative retinopathy –

N Engl J Med 2017;376:1561-73.

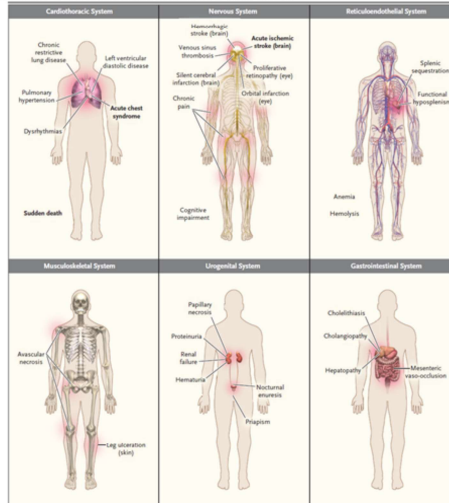


Figure 2. Common Clinical Complications of Sickle Cell Disease. Data are from Rees et al.¹ and Seragim.¹² Acute complications are shown in boldface type.

Manifestazioni acute di anemia falciforme

- Infezioni di vario tipo
- Crisi emolitiche acute
- Crisi aplastiche
- Crisi dolorose polidistrettuali da ischemia
- Crisi toracica acuta, infiltrati polmonari, infarto del miocardio
- Ictus cerebrale
- Crisi dolorose muscolo-scheletriche, infarto osseo
- Infarto renale, necrosi papillare, AKI
- Crisi dolorose addominali da ischemia mesenterica

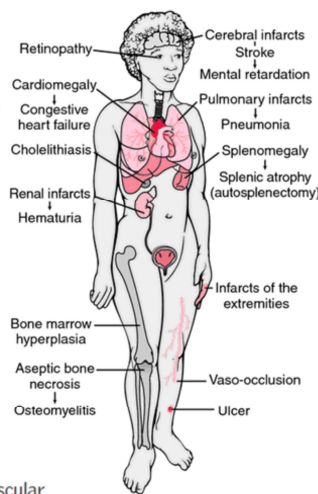
Manifestazioni croniche di anemia falciforme

- Crisi dolorose ricorrenti da ischemia
- Anemia emolitica cronica con sovraccarico di ferro
- CKD
- Ipertensione polmonare e cuore polmonare
- Ipertensione arteriosa sistemica
- Osteoporosi
- Ulcere croniche agli arti inferiori

Tests Haemolysis is variable. Hb $\approx$ 60-90g/L, reticulocytes 10-20%, bilirubin. Film: sickle cells and target cells (fig 1). *Sickle solubility test*: +ve, but does not distinguish between HbSS and HbAS. *Hb electrophoresis*: Confirms the diagnosis and distinguishes SS, AS states, and other Hb variants. **Aim for diagnosis at birth** (cord blood) to aid prompt pneumococcal prophylaxis (vaccine, p160 $\pm$ penicillin V).

Signs/symptoms Chronic haemolysis is usually well tolerated (except in crises; BOX). **Vaso-occlusive 'painful' crisis**: Common, due to microvascular occlusion. Often affects the marrow, causing severe pain, triggered by cold, dehydration, infection or hypoxia. Hands and feet are affected if <3yrs old leading to *dactylitis*. Occlusion may cause *mesenteric ischaemia*, mimicking an acute abdomen. CNS infarction occurs in ~10% of children, leading to *stroke*, *seizures* or *cognitive defects*. Transcranial Doppler ultrasonography indicates risk of impending stroke, and blood transfusions can prevent this by reducing HbS.²⁸ Also *avascular necrosis* (eg of femoral head), *leg ulcers* (fig 2) and low-flow *priapism* (also seen in CML, may respond to hydration, α -agonists, eg phenylephrine, or aspiration of blood + irrigation with saline; if for >12h prompt cavernous-spongiosum shunting can prevent later impotence).²⁹ **Aplastic crisis**: This is due to parvovirus B19, with sudden reduction in marrow production, especially RBCs. Usually self-limiting <2wks; transfusion may be needed. **Sequestration crisis**: Mainly affects children as the spleen has not yet undergone atrophy. There is pooling of blood in the spleen $\pm$ liver, with organomegaly, severe anaemia and shock. Urgent transfusion is needed.

Complications • Splenic infarction occurs before 2yrs old, due to microvascular occlusion, leading to susceptibility to infection (40% of childhood sickle deaths are caused this way); zinc supplements may help.^{32,33} • Poor growth • Chronic renal failure • Gallstones • Retinal disease • Iron overload (BOX 2) or blood-borne infection after repeated transfusion³⁴ • Lung damage: hypoxia $\rightarrow$ fibrosis $\rightarrow$ pulmonary hypertension, partly prevented by incentive spirometry: 10 maximal inspirations/2h.³⁵



DIAGNOSI

- L'elettroforesi delle emoglobine evidenzia l'emoglobina patologica e distingue lo stato omozigote dall'eterozigote (HbSS o HbAS).
- Test genetico - analisi molecolare
- Segni di emolisi

TERAPIA

idrossicarbamide (= idrossiurea) sia per le crisi acute che per la malattia cronica

Terapia di supporto nelle crisi acute: analgesia; reidratazione; antibiotici; trasfusioni. Se sindrome toracica acuta (infiltrazione polmonare) i precedenti + ossigeno e broncodilatatori

28.1 Which of the following therapies would most likely **decrease the number of sickle cell crises**?

- A. Hydroxyurea
- B. Folate supplementation
- C. Prophylactic penicillin
- D. Pneumococcal vaccination

For the following questions (28.2-28.4) choose the finding (A-E) that best matches with the syndrome to which it is commonly associated in persons with sickle cell anemia.

- A. *Salmonella* spp
- B. *Streptococcus pneumoniae*
- C. Parvovirus B19
- D. Fat embolus
- E. Hematuria

28.2 **Aplastic crisis**

28.3 **Osteomyelitis**

28.4 **Pneumonia**

► Treatment of an acute painful episode in sickle cell disease includes hydration, narcotic analgesia, adequate oxygenation, and search for underlying infection.

► Acute chest syndrome is characterized by chest pain, fever, new radiographic pulmonary infiltrate, and respiratory symptoms; it can be caused by pneumonia, vaso-occlusion, or pulmonary embolism.

► Blood transfusion may be required for aplastic crisis, for severe hypoxemia in acute chest syndrome, or to decrease viscosity and cerebral thrombosis in patients with stroke.

► Hydroxyurea and decitabine increase hemoglobin F production (decreasing hemoglobin S concentration) and thus reduce the frequency of pain crises and other complications.

ANSWERS

28.1 A. Hydroxyurea and decitabine may decrease the incidence of sickle cell crises by increasing levels of hemoglobin F.

28.2 C. Parvovirus B19 is associated with aplastic crisis, especially in individuals with sickle cell disease.

28.3 A. Patients with sickle cell disease are at risk for *Salmonella* osteomyelitis.

28.4 B. *Streptococcus pneumoniae* is the most common causative agent for pneumonia.

ESERCIZI

An approach to haemolytic anaemia¹

Haemolysis is the premature breakdown of RBCs, before their normal lifespan of ~120d. It occurs in the circulation (*intravascular*) or in the reticuloendothelial system, ie macrophages of liver, spleen and bone marrow (*extravascular*). In sickle-cell anaemia, lifespan may be as short as 5d. Haemolysis may be asymptomatic, but if the bone marrow does not compensate sufficiently, a haemolytic anaemia results.

An approach is first to confirm haemolysis and then find the cause—try to answer these 4 questions:

1 Is there increased red cell breakdown?

- Anaemia with normal or $\uparrow$ MCV.
- $\uparrow$ Bilirubin: unconjugated, from haem breakdown (pre-hepatic jaundice).
- $\uparrow$ Urinary urobilinogen (no urinary conjugated bilirubin).
- $\uparrow$ Serum lactic dehydrogenase (LDH), as it is released from red cells.

2 Is there increased red cell production?

- $\uparrow$ Reticulocytes, causing $\uparrow$ MCV (reticulocytes are large immature RBCs) and polychromasia.

3 Is the haemolysis mainly extra- or intravascular?

Extravascular haemolysis may lead to splenic hypertrophy and splenomegaly.

Features of intravascular haemolysis are:

- $\uparrow$ Free plasma haemoglobin: released from RBCs.
- Methaemalbuminaemia: some free Hb is broken down in the circulation to produce haem and globin; haem combines with albumin to make methaemalbumin.
- $\uparrow$ Plasma haptoglobin: mops up free plasma Hb, then removed by the liver.
- Haemoglobinuria: causes red-brown urine, in absence of red blood cells.
- Haemosiderinuria: occurs when haptoglobin-binding capacity is exceeded, causing free Hb to be filtered by the renal glomeruli, absorption of free Hb via the renal tubules and storage in the tubular cells as haemosiderin. This is detected in the urine in sloughed tubular cells by Prussian blue staining ~1 week after onset (implying a chronic intravascular haemolysis)

4 Why is there haemolysis? Causes are on p332.

DEFINIZIONE DI ANEMIA EMOLITICA INTRA ED EXTRA-VASCOLARE

- L'emolisi consiste nel prematuro catabolismo dell'eritrocita (prima di 120 gg). Può essere intravascolare o extravascolare (nel sistema reticolo-endoteliale del fegato, milza, midollo).
- Se il midollo aumenta l'attività eritropoietica la riduzione dei livelli di emoglobina può essere in parte compensata.

MARKER LABORATORISTICI DI EMOLISI IN BASE AL MECCANISMO:

➤ Marker di aumentato catabolismo del GR:

- Anemia normocitica o macrocitica da reticolocitosi
- Aumento della bilirubina non coniugata (ittero pre-epatico)
- Aumento dell'urobilinogeno urinario (marker aspecifico di aumentato turnover della bilirubina)
- Aumento LDH nel siero (enzima rilasciato in circolo proveniente dai GR lisati)

➤ Marker di aumentata eritropoiesi:

- Aumento dei reticolociti

➤ Marker di emolisi extravascolare

- Splenomegalia.

➤ Marker di emolisi intravascolare

- Emoglobinuria (urine rosso-marrone scuro)

- Diminuzione della aptoglobina plasmatica (proteina di origine epatica che si lega all'emoglobina libera circolante; il complesso aptoglobina-emoglobina viene rapidamente captato dal fegato)

➤ **Test specifici per definire la causa di emolisi**

Causes of haemolytic anaemia

Acquired—these are divided into immune and non-immune causes.

1 Immune-mediated and direct antiglobulin test +ve (Coombs test, p331):

- **Drug-induced** Causing formation of RBC autoantibodies from binding to RBC membranes (eg penicillin) or production of immune complexes (eg quinine).
 - **Autoimmune haemolytic anaemia (AIHA; fig 1)**: Mediated by autoantibodies causing mainly extravascular haemolysis and spherocytosis. Classify according to optimal binding temperature to RBCs: **Warm AIHA**: IgG-mediated, bind at body T° 37°C. **R**: Steroids/immunosuppressants (± splenectomy). **Cold AIHA**: IgM-mediated, bind at 1T° (<4°C), activating cell-surface complement. Causes a chronic anaemia made worse by cold, often with Raynaud's or acrocyanosis. **R**: Keep warm. Chlorambucil may help. Causes: Most are idiopathic; 2° causes of warm AIHA include lymphoproliferative disease (CLL, lymphoma), drugs, autoimmune disease, eg SLE. Cold AIHA may follow infection (mycoplasma; EBV).
 - **Paroxysmal cold haemoglobinuria** is seen with viruses/syphilis. It is caused by Donath-Landsteiner antibodies sticking to RBCs in the cold, causing self-limiting complement-mediated haemolysis on rewarming. **Isoimmune**: Acute transfusion reaction (p359); haemolytic disease of newborn.²
- 2 Direct antiglobulin/Coombs -ve AIHA**: (2% of all AIHA) Autoimmune hepatitis; hepatitis B & C; post flu and other vaccinations; drugs (piperacillin, rituximab)²⁷
- 3 Microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA)**: A mechanical disruption of RBCs in circulation, causing intravascular haemolysis and schistocytes (figs 4 & 5). Causes include haemolytic-uraemic syndrome (HUS), TTP (p308), DIC, pre-eclampsia, eclampsia. Treat the underlying disease; transfusion or plasma exchange may be needed.
- 4 Infection**: Malaria (p394): RBC lysis and 'blackwater fever' (haemoglobinuria).
- 5 Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (Marchiafava-Micheli disease)** is a rare acquired stem cell disorder, with haemolysis (esp. at night—haemoglobinuria, fig 1, p119), marrow failure + thrombophilia. Visceral thrombosis (hepatic, mesenteric, renal and CNS veins) and pulmonary emboli predict poor outcome.²⁸ **Δ**: Urinary haemosiderin +ve. RBCs are sensitive to complement-mediated lysis due to abnormal surface glucosylphosphatidylinositol shown by cellular immuno-phenotyping. Ham's test +ve (*in vitro* acid-induced lysis, rarely done). **R**: Anticoagulation. Eculizumab has a role, so stem cell transplantation is less needed.

CAUSE DI ANEMIA EMOLITICA

ANEMIE EMOLITICHE ACQUISITE

- Emolisi mediata da anticorpi legati alla superficie dei GR (test di Coombs diretto positivo)
 - Farmaci: per es. penicilline
 - Anemia emolitica autoimmune: emolisi extravascolare
 - Anticorpi caldi: mediata da IgG che si legano ai GR a 37°C
 - Anticorpi freddi: mediata da IgM che si al GR attivando il complemento a basse temperature, spesso associata a fenomeno dei Reynaud.
 Cause: idiopatiche, malattie linfoproliferative, LES, EBV e altre infezioni.
 - Reazioni trasfusionali
- Anemia emolitica autoimmune non-mediata da anticorpi legati alla superficie dei GR (test di Coombs diretto negativo): epatiti autoimmuni, HBV, HCV, vaccini, farmaci.
- Anemia emolitica microangiopatica: ostruzione del micro-circolo per formazione di trombi piastrinici; i GR vengono danneggiati per l'ostacolato transito (emolisi intravascolare); cause: CID, sindrome uremico-emolitica. Il marker di questa condizione è l'associazione di anemia emolitica e riduzione delle piastrine.
- Infezioni: malaria
- Emoglobinuria parossistica notturna: malattia acquisita delle cellule staminali ematopoietiche, caratterizzata da anemia emolitica, insufficienza del midollo osseo e frequenti eventi trombotici polidistrettuali.

Hereditary Is there a defect in RBC enzymes, red cell membrane, or Hb?

1 Enzyme defects:

- **Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency** ^{X-linked} is the chief RBC enzyme defect, affecting 100 million (mainly males) in the Mediterranean, Africa (G6PD-A), Middle/Far East (G6PD Canton is the main variant in China).²⁹ Most are asymptomatic, but may get oxidative crises due to ↓glutathione production, precipitated by drugs (eg primaquine, sulfonamides, aspirin), exposure to *Vicia fava* (broad beans/favism), or illness. In attacks, there is rapid anaemia and jaundice. Film: bite- and blister-cells (figs 2 & 3). Δ: Enzyme assay (>8wks after crisis as young RBCs may have enough enzyme so results may seem normal). R: Avoid precipitants (eg, henna, fig 8); transfuse if severe.
- **Pyruvate kinase deficiency** ^{Autosomal recessive} ↓ATP production causes ↓RBC survival. Homozygotes have neonatal jaundice; later, haemolysis with splenomegaly ± jaundice. Δ: Enzyme assay. R: Often not needed; splenectomy may help.

2 Membrane defects: All are Coombs -ve; all need folate; splenectomy helps some.

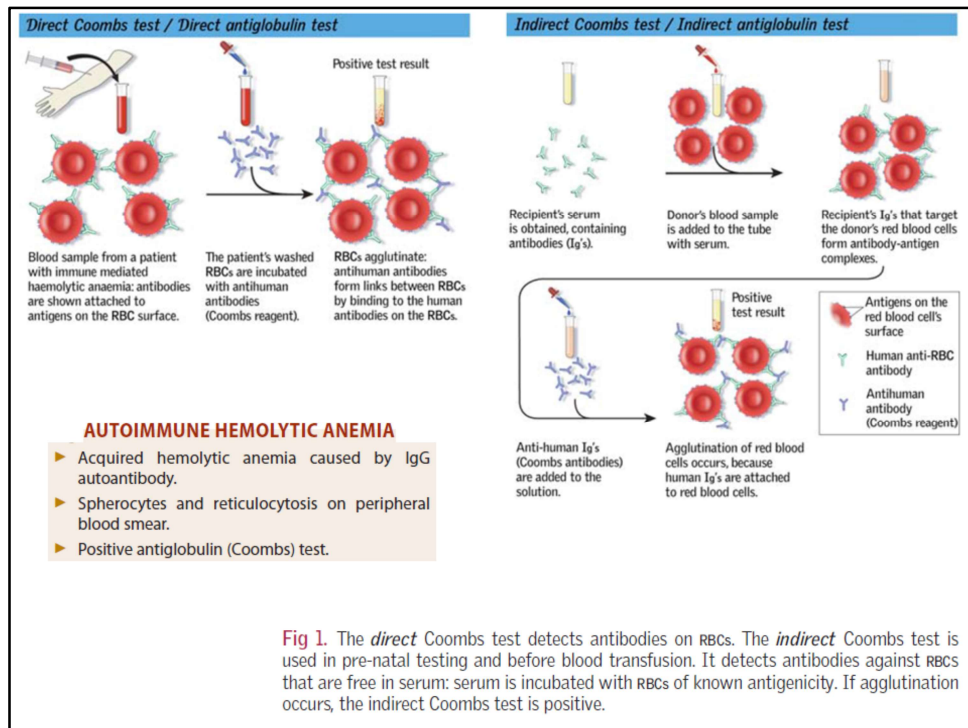
- **Hereditary spherocytosis** ^{Autosomal dominant} Prevalence: 1:3000. Less deformable spherical RBCs, so trapped in spleen → extravascular haemolysis. **Signs:** Splenomegaly, jaundice. Δ: Mild if Hb >110g/L & reticulocytes <6%; film: fig 6. ↑Bilirubin (→gallstones).
- **Hereditary elliptocytosis** ^{Autosomal dominant} Film: fig 7. Mostly asymptomatic (somewhat protects from malaria). 10% display a more severe phenotype (± death *in utero*).
- **Hereditary ovalocytosis and stomatocytosis** are rarer. Refer to a haematologist.

3 Haemoglobinopathy: • Sickle-cell disease (p334). • Thalassaemia (p336).

Factors exacerbating haemolysis Infection leads to haemolysis. The anaemia may be exacerbated by parvoviruses (OHCS p142), producing a cessation of marrow erythropoiesis, ie aplastic anaemia, with no reticulocyte formation (p358).

ANEMIE EMOLITICHE EREDITARIE

- Difetti enzimatici: Deficit di G6PD: trasmissione legata al cromosoma X (X-linked). Normalmente è asintomatico. Si possono verificare crisi emolitiche per rapida deplezione di glutazione eritrocitario da stress ossidativo. Le crisi sono scatenate da farmaci o da fave (favismo).
- Difetti ereditari di membrana eritrocitaria: sferocitosi.
- Emoglobinopatie: talassemie, drepanocitosi.



TESST DI COOMBS DIRETTO E INDIRETTO

Aplastic anaemia is a rare stem cell disorder leading to pancytopenia and hypoplastic marrow (the marrow stops making cells). Presents with features of anaemia ($\downarrow$ Hb), infection ($\downarrow$ wcc) or bleeding ($\downarrow$ platelets). **Incidence:** ~5 cases per million/year. **Causes:** Most cases are autoimmune, triggered by drugs (viruses, eg parvovirus, hepatitis) or irradiation. May also be inherited, eg Fanconi anaemia (p712). **Tests:** Marrow examination is needed for the diagnosis. **Treatment:** Support the blood count (below). Asymptomatic patients don't need much except for supportive treatment (neutropenic regimen, p346). The treatment of choice in young patients who are severely affected is an allogeneic marrow transplantation from an HLA-matched sibling, which can be curative. Otherwise, immunosuppression with ciclosporin and antithymocyte globulin may be effective, although it is not curative in most. There is no clear role for G-CSF (p356).¹¹¹

- ▶ Pancytopenia.
- ▶ No abnormal hematopoietic cells seen in blood or bone marrow.
- ▶ Hypocellular bone marrow.

Autoimmune: idiopathic, systemic lupus erythematosus
 Congenital: defects in telomere length maintenance or DNA repair (rare)
 Chemotherapy, radiotherapy
 Toxins: benzene, toluene, insecticides
 Drugs: chloramphenicol, phenylbutazone, gold salts, sulfonamides, phenytoin, carbamazepine, quinacrine, tolbutamide
 Post-viral hepatitis (A, B, C, E, G, non-A through -G)
 Non-hepatitis viruses (EBV, parvovirus, CMV, echovirus 3, others)
 Pregnancy
 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

ANEMIA APLASTICA

- Alterazione della cellula staminale che determina pancitopenia (anemia, sanguinamenti da piastrinopenia, infezioni da neutropenia) e ipoplasia midollare.
- DIAGNOSI: biopsia midollare.
- CAUSE:
 - Autoimmune : idiopatico, LES
 - Farmaci
 - Infezioni: epatiti virali (A, B, C), EBV, CMV
 - Emoglobinuria parossistica notturna

Pancytopenia is reduction in all the major cell lines: red cells, white cells and platelets. Causes are due to: **1 ↓marrow production:** Aplastic anaemia, infiltration (eg acute leukaemia, myelodysplasia, myeloma, lymphoma, solid tumours, TB), megaloblastic anaemia, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (p332), myelofibrosis (p360), SLE. **2 ↑peripheral destruction:** Hypersplenism.

SLE: pancytopenia with a normocellular bone marrow

Bone marrow biopsy gives diagnostic information where there are abnormalities in the peripheral blood; it is also an important staging test in the lymphoproliferative disorders. Ideally take an aspirate and trephine usually from the posterior iliac crest (aspirates can be taken from the anterior iliac crest or sternum). The aspirate provides a film which is examined by microscope. The trephine is a core of bone which allows assessment of bone marrow cellularity, architecture and the presence of infiltrative disease (eg neoplasia). Coagulation disorders may need to be corrected pre-biopsy. Apply pressure afterwards (lie on that side for 1-2h if platelets are low).

Marrow support

1 Red cell transfusion

2 Platelets: Traumatic bleeds, purpura and easy bruising occur if platelets $<50 \times 10^9/L$. Spontaneous bleeding may occur if platelets $<20 \times 10^9/L$.

Platelets must be ABO compatible. They are not used in ITP (p338).

Indications: • Platelets $<10 \times 10^9/L$ • Haemorrhage (eg DIC, p346) • Before invasive procedures (eg biopsy, lumbar puncture) to increase count to $>50 \times 10^9/L$. 4u of platelets should raise the count to $>40 \times 10^9/L$ in adults; check dose needed with lab.

3 Neutrophils

Neutropenia ($wcc \leq 0.5 \times 10^9/L$) may declare itself early as a sore throat (eg 2wks after starting the drug)¹⁰⁹ before some fatal infection: this is why we warn patients starting drugs causing agranulocytosis¹ "Report any fever". (Do FBC! Look at the result!! Stop the drug!!!) Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) + barrier nursing + neutropenia regimens (p346) may work.¹¹⁰

¹ Carbimazole, procainamide, sulfonamides, gold, clozapine, dapsone (antibody damage to stem cells).

Pancitopenia

- Riduzione di tutte le linee cellulari ematiche: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.
- Conseguenze cliniche: anemia, sanguinamenti da piastrinopenia, infezioni da neutropenia.
- Cause:
 - ridotta produzione: anemia aplastica, infiltrazione midollare (ad es. leucemia acuta, mielodisplasia, mielofibrosi, mieloma, linfoma, tumori solidi, tubercolosi), anemia parossistica notturna;
 - aumentata distruzione periferica: ipersplenismo.

The spleen and splenectomy

The spleen was a mysterious organ for many years; we now know that it plays a vital immunological role by acting as a reservoir for lymphocytes, and in dealing with bacteraemias. Splenomegaly is a commonish problem and its causes are divided into *massive* (into the RIF) and *moderate*.

Causes of massive splenomegaly CML, myelofibrosis, malaria (hyperreactive malarial splenomegaly), leishmaniasis, 'tropical splenomegaly' (idiopathic—Africa, south-east Asia), and Gaucher's syndrome.

Moderate splenomegaly: See p606. • **Infection** (eg EBV, endocarditis, TB, malaria, leishmaniasis, schistosomiasis) • **Portal hypertension** (liver cirrhosis) • **Haematological** (haemolytic anaemia, leukaemia especially CML, lymphoma) • **Connective tissue disease** (RA, SLE) • **Others:** sarcoidosis, primary antibody deficiency (OHCS p198), idiopathic.

Splenomegaly can be uncomfortable and may lead to **hypersplenism**: pancytopenia as cells become trapped in the spleen's reticuloendothelial system, with symptoms of anaemia, infection, or bleeding. Splenectomy may be required if severe.

When faced with a mass in the left upper quadrant, it is vital to recognize the spleen: • Dull to percussion • It enlarges towards the RIF • It moves down on inspiration • You may feel a medial notch • 'You can't get above it' (ie the top margin disappears under the ribs). The last three features differentiate the spleen from an enlarged left kidney. Abdominal USS or CT are used to image the spleen. When hunting the cause for enlargement look for lymphadenopathy and liver disease, eg: FBC, ESR, LFT ± liver, marrow, or lymph node biopsy.

Cause di splenomegalia:

➤ MASSIVA:

- leucemia mieloide cronica, mielofibrosi, malaria, leishmaniosi viscerale, sindrome di Gaucher.

➤ MODERATA:

- Infezioni (EBV, endocardite, tubercolosi, malaria, leishmaniosi, schistosomiasi).
- Ipertensione portale (cirrosi epatica).
- Ematologico (anemia emolitica, leucemia in particolare LMC, linfoma).
- Malattia del tessuto connettivo (RA, SLE).
- Altre: sarcoidosi.

➤ Complicanze: possono verificarsi sintomi di anemia, infezione o sanguinamento da **ipersplenismo**: le cellule vengono sequestrate nel sistema reticoloendoteliale della milza causando pancitopenia.

➤ Se non risolvibile può essere indicata la **splenectomia**

Hypersplenism

This can result from splenomegaly due to any cause. It is commonly seen with splenomegaly due to haematological disorders, portal hypertension, rheumatoid arthritis (Felty's syndrome) and lymphoma. Hypersplenism produces:

- pancytopenia
- haemolysis due to sequestration and destruction of red cells in the spleen
- increased plasma volume.

Treatment. This is often dependent on the underlying cause, but splenectomy is sometimes required for severe anaemia or thrombocytopenia.

Hypersplenism — Normally, about one-third of the platelet mass is sequestered in the spleen, where it is in equilibrium with circulating platelets. Splenic sequestration of platelets can be increased to 90 percent in cases of extreme splenomegaly, although total platelet mass and overall platelet survival remain relatively normal.

Splenectomy

Splenectomy is performed mainly for:

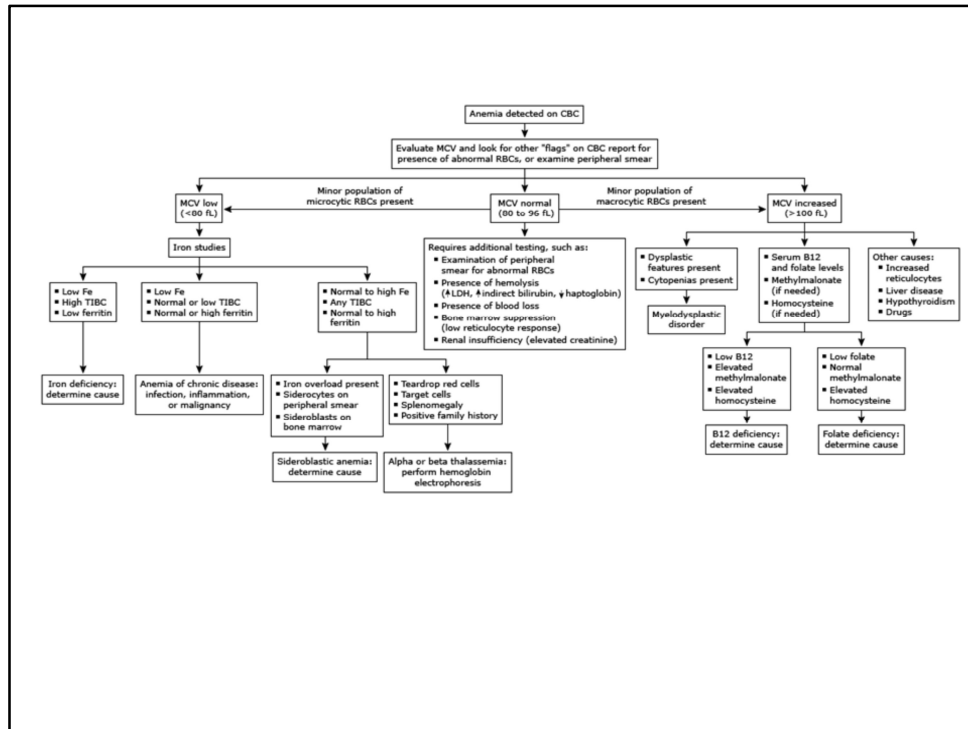
- trauma
- immune thrombocytopenic purpura
- haemolytic anaemias (see p. 386)
- hypersplenism.

Problems after splenectomy

An immediate problem is an increased platelet count (usually $600\text{--}1000 \times 10^9/\text{L}$) for 2–3 weeks. Thromboembolic phenomena may occur. In the longer term, there is an increased risk of overwhelming infections, particularly pneumococcal infections.

Prophylaxis against infection after splenectomy or splenic dysfunction

IPERSPLENISMO



DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE ANEMIE