

## FLOW CHART ANEMIE CRONICHE IN SARDEGNA

1) Hb: diminuita = anemia

2) MCV: Diminuito: anemia microcitica  
Normale: anemia normocitica (acuta?)  
Aumentato: anemia macrocitica (carenza vit B?)

### ANEMIE MICROCITICHE (-Hb -MCV)

chiediamo la

3) Hb A<sub>2</sub>: aumentata: trait beta thalassemico  
normale: an sideropenica o alfa thalassemia  
diminuita: delta thalassemia

se A<sub>2</sub> normale (-Hb -MCV HbA<sub>2</sub> norm.) =

a) escludere anemia sideropenica: sideremia diminuita e transferrina aum (350-400 $\gamma$ g/ml) Rapporto sideremia /transferrina <15% (<10% nei bambini).

Se an sideropenica: terapia marziale con 2mg/Kg/die di Fe<sup>+++</sup> (solitamente il 20% dei composti) a stomaco vuoto. Dopo 7-10 giorni conta dei reticolociti per efficacia e compliance terapia

b) Dopo ripristinati i depositi marziali e normalizzati parametri sideremia e transferrina, se perdura anemia microcitica, pensare ad una alfa thalassemia = Studio sintesi delle catene globiniche: rapporto  $\alpha/\beta = 1$  (circa) normalmente  
Se rapporto  $\alpha/\beta < 1$  = alfa thalassemia, procedere con studio molecolare per consulenza genetica

Se rapporto  $\alpha/\beta > 1$  allora escludiamo una alfa thalassemia e pensiamo ad una beta thalassemia + altre thalassemie associate (es.  $\delta\beta$  th oppure  $\delta+\beta$  th o altre forme complesse)

4) Hb F : normalmente in tracce < 1%. Se sospetta  $\delta\beta$  th oppure  $\delta+\beta$  th la D/D tra le due forme si effettua col dosaggio HbF: nella  $\delta+\beta$  th NON aumenta ma rimane in tracce, mentre nella  $\delta\beta$  th aumenta fino al 5-20% (10-15% di solito).

Differenziare dalla HPFH (persistenza ereditaria di Hb Fetale) in cui la Hb F aumenta molto di piu' fino al 30-40% della Hb tot

# APPUNTI DI EMATOLOGIA ANNO 1992

## SCREENING DELLE TALASSEMIE IN SARDEGNA

Per eseguire lo screening delle talassemie in Sardegna occorrono almeno 3 parametri

### 1) Hb            2) MCV            3) HbA2

1) **Hb (emoglobina)**: quando ridotta e' il parametro piu' significativo che indica una anemia . Altri parametri come l'ematocrito o il N° dei GR utili nelle anemie acute, sono meno precisi nella anemia cronica. Inoltre l'entita' di diminuzione della Hb ben si correla con la gravita' della anemia cronica;

2) **MCV (Volume Corpuscolare Medio)**: indica la grandezza dei GR

(seguono schematizzazioni mie: quanto segue non e' propriamente vero, ma aiuta a memorizzare il significato dell'MCV)

molto schematicamente la cellula eritroide del midollo va incontro a 2 processi:

- a) divisione cellulare con diminuzione del volume ad ogni cellula figlia
- b) produzione di Hb;

immaginiamo che la dimissione in circolo del GR maturo dipenda dalla sua quantita' di Hb. Se c'e' uno squilibrio tra i due processi maturativi il GR viene immesso in circolo piu' grande o piu' piccolo del normale:

1° caso: se l'anomalia colpisce la divisione cellulare (es. carenza di vit B cofattore della duplicazione cellulare) questa e' piu' lenta rispetto alla produzione di Hb. Si raggiunge una concentrazione di Hb sufficiente prima che il precursore eritroide abbia terminato i cicli di duplicazione cellulare. Quindi vengono immessi in circolo GR piu' grandi: ANEMIA MACROCITICA es. anemia megaloblastica da carenza di vit B 12 (la vit B 12 e' un cofattore importante nella duplicazione del DNA e quindi nella duplicazione cellulare)

2° caso: se invece c'e' una anomalia nella produzione di Hb, allora la quantita' di Hb utile per la dimissione in circolo del GR si raggiunge piu' tardivamente mentre la divisione cellulare avviene a velocita' normale. Quindi i GR affrontano piu' divisioni del normale prima di raggiungere una concentrazione di Hb sufficiente. Poiche' ad ogni divisione la cellula figlia e' piu' piccola, in questo caso abbiamo una anemia (-Hb) MICROCITICA (-MCV)

**In Sardegna**, le cause piu' comuni di anemia microcitica sono:

- a) anemia sideropenica
- b) talassemie

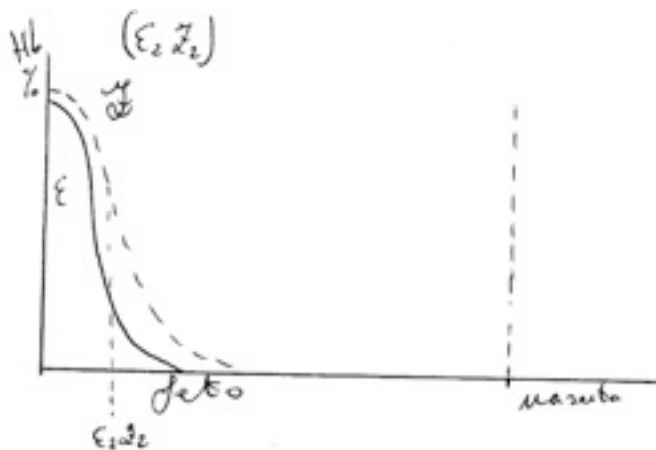
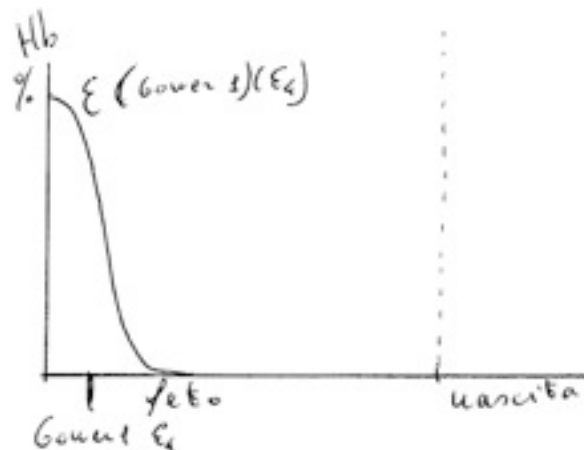
3) **Hb A2**: il dosaggio di questa emoglobina e' il parametro piu' semplice per scoprire un portatore del tratto Beta talassemico ma ci da anche altre informazioni importanti.

Per capire perche', rivediamo la produzione di Hb nel feto:

durante la vita fetale si ripercorrono numerose tappe dell'ontogenesi e della differenziazione della specie.,

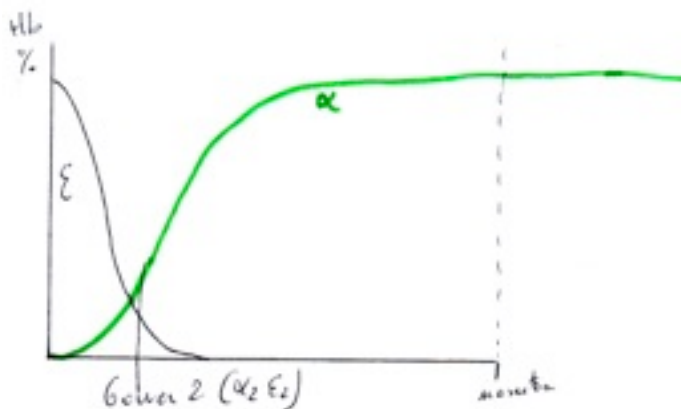
Questo avviene anche per l'Hb

Si producono prima le emoglobine più primitive. La prima catena è la **catena ε (epsilon)** L'Hb primitiva è costituita da 4 catene ε ed è chiamata **Gower 1 (ε<sub>4</sub>)**



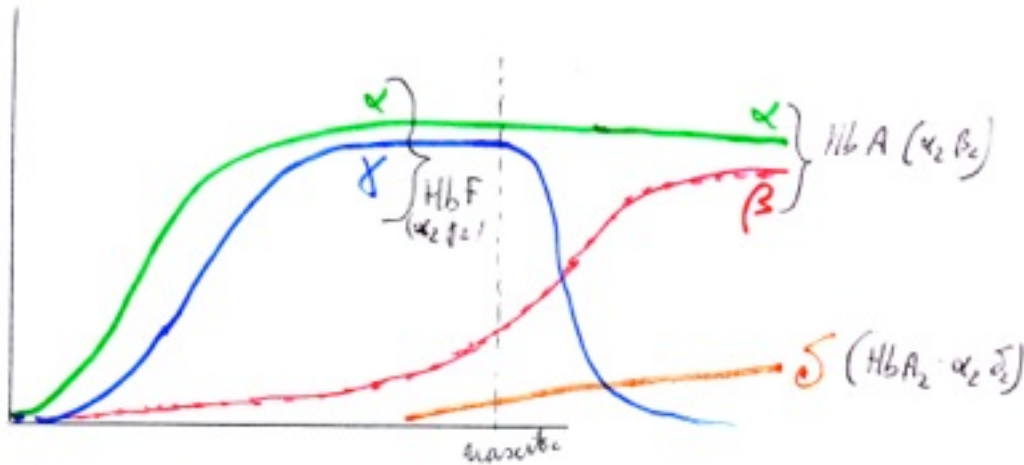
Poi si produce la catena ζ (zeta) precursore della catena alfa e l'Hb è formata da 2 catene ε e due catene ζ (ε<sub>2</sub>ζ<sub>2</sub>) ed è una Hb di transizione tra la Gower 1 e la Gower 2

Poi inizia a prodursi la catena α (alfa) uguale a quella dell'adulto. L'Hb è chiamata **Gower 2 (α<sub>2</sub>ε<sub>2</sub>)** due catene alfa e due catene zeta



Quasi contemporaneamente inizia a prodursi la catena γ (gamma) L'Hb è formata da 2 catene α + due catene γ ed è detta **FETALE (Hb F)**

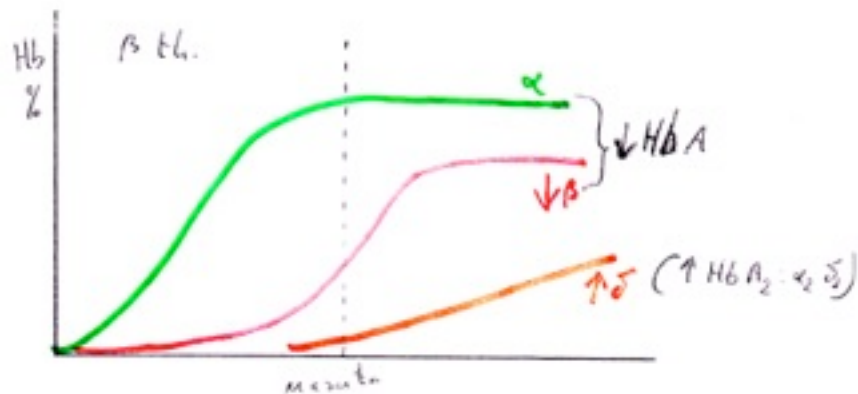
L'Hb F e' la piu' adatta al circolo fetale, quindi sopprime l'espressione delle catene piu' primitive epsilon e zeta ma anche l'espressione della nascente catena  $\beta$  (Beta) piu' matura ma meno adatta al feto.



Nascita: NON IMMEDIATAMENTE ma nel giro di 1-3 mesi, diminuisce la catena  $\gamma$  ideale nel feto ma non nel nato e aumenta la catena  $\beta$  piu' adatta dopo la nascita, dando luogo alla **Hb A** (Adulto:  $\alpha_2\beta_2$ ) che costituisce il 97-98% della Hb normale. Il fatto che questo passaggio dalla Fetale alla A non sia immediato alla nascita, rende ragione della impossibilita' della diagnosi clinica di una beta talassemia alla nascita. La catena gamma  $\gamma$  non cessa completamente di esprimersi, ma rimane sotto l'1% (quindi l'Hb F e' presente normalmente in tracce sotto l'1%)

Sempre alla nascita (o poco prima) inizia la produzione di catene  $\delta$  (delta) dando luogo alla Hb A<sub>2</sub>

( $\alpha_2\delta_2$ ) ma normalmente questa e' molto bassa (intorno al 2-3% della Hb tot)



Nelle talassemie, abbiamo un difetto di una o

piu' catene. Le piu' importanti per l'adulto sono le catene  $\alpha$  e  $\beta$

Se diminuisce la presenza di catene  $\beta$  aumentano per compenso le catene  $\delta$  per legare le catene  $\alpha$  altrimenti in eccesso. Quindi aumenta la Hb A<sub>2</sub> dal normale 2,5-3% al 4-5%

**Se quindi noi vediamo una anemia (-Hb) microcitica (-MCV) con Hb A<sub>2</sub> aumentata dal normale 2,5-3% al 4-5% questo e' un segno patognomonico di portatore di Beta Talassemia (in Sardegna!! La Beta talassemia piu' frequente**

**in Sardegna, la beta 39, si comporta così. Questi risultati non sono necessariamente trasferibili a tutte le beta talassemie, sono più di 50 conosciute).**

Quindi, per lo screening del portatore di Beta talassemia in Sardegna chiediamo:

- 1) Hb: se ridotta = anemia cronica
- 2) MCV: se ridotto = anemia cronica microcitica
- 3) Hb A<sub>2</sub> se aumentata al 4-5% = portatore sano di Beta Talassemia

Non ci occorre altro! In Sardegna è un parametro oramai patognomonico

#### DELTA TALASSEMIA:

Se invece l'HbA<sub>2</sub> è ridotta sotto il 2% (es. 1,2 – 1,7%) allora è una delta talassemia, perché è ridotta la produzione di catene δ

#### SE A<sub>2</sub> NORMALE

Se l'Hb A<sub>2</sub> è normale ( con –Hb e –MCV) allora dobbiamo pensare ad altre forme di anemia microcitica. In ordine di frequenza, in Sardegna dobbiamo pensare a

- a) anemia sideropenica (presente in circa il 30% anemie microcittiche)
- b) alfa talassemia (presente in circa il 30% anemie microcittiche anch'essa)
- c) altre più rare in Sardegna

#### ANEMIA SIDEROPENICA

Assieme alla alfa talassemia, in Sardegna è la forma più frequente di anemia microcitica. Vista la loro frequenza assai simile (+ del 30% variamente associate) sarebbe indifferente dal punto di vista statistico studiare prima la alfa thal con la sintesi delle catene globiniche oppure la an sideropenica tramite la sideremia + la transferrinemia e % di saturazione di quest'ultima. Poiché però la sintesi delle catene globiniche è un esame particolarmente impegnativo che non tutti i laboratori eseguono e di costo discreto, si preferisce studiare prima, ed escludere, l'anemia sideropenica tramite la semplice **sideremia, transferrinemia e la % di saturazione di questa**

**Sideremia (in µg%ml):** diminuita perché c'è meno ferro circolante;

**Transferrina (in γg%ml):** aumentata ai limiti superiori (350-400 γg%ml) perché c'è un tentativo di compenso dell'organismo, quasi come fosse "affamato" di ferro, per cui aumenta la capacità di assorbimento e trasporto del poco ferro disponibile)

**% di saturazione sideremia /transferrina:** meno del 15% (ammesso il 10% nei bambini)

La transferrina è la proteina che trasporta il ferro dall'intestino, in cui il metallo viene assorbito, alle cellule. È un parametro molto sensibile e più rapido della ferritina agli adattamenti omeostatici del ferro. Mentre la ferritina è la proteina che indica l'entità dei depositi intracellulari, i quali possono essere parzialmente depleti senza che si manifesti una anemia, essendo il precursore eritroide l'ultimo dei bersagli salvato dall'omeostasi in caso di carenza, e per contro è il primo che si normalizza quando i depositi midollari sono saturi abbastanza da permettere una buona produzione di GR,

mentre la saturazione dei vari depositi nell'organismo e' piu' lenta e difficile. Ai fini della diagnosi ematologica quindi, preferiamo il dosaggio della transferrina, piu' semplice.

La transferrina inoltre, ci informa anche di un'altra condizione: nelle malattie acute e coniche (ma in particolare la A.R.I. i linfomi e altre croniche) il Sistema Reticolo Endoteliale attivato "sequestra" il ferro dal circolo ematico per le sue attivita' enzimatiche. E' frequente quindi che durante una infezione, appaia una sideremia bassa, ma la transferrina e' nella norma. Questo indica che la carenza di ferro e' solo relativa, legata al sequestro linfocitario, ma la transferrina non segnala "fame" di ferro, quindi non necessita di terapia marziale.

Insomma, la sideremia da sola non ci dice granché' senza il suo rapporto con la transferrina. Mentre la ferritina ha altri significati piu' complessi inerenti i vari depositi dell'organismo. Occorre naturalmente considerare che condizioni di ipoproteinemia marcata, qualunque ne sia la causa, azzerano questa sensibilita' della transferrina.

**Terapia della anemia sideropenica:** iniziare un trattamento a base di Fe: 2 mg/Kg/die di ferro elementare (considerare che questo e' solitamente il 20% dei composti a base di ferro) a stomaco vuoto. Dopo 7-10 giorni contare i reticolociti che hanno una risposta "esplosiva" nella primissima fase, mentre tale risposta si stabilizza a valori piu' bassi nel tempo. La conta dei reticolociti non e' una precauzione in piu' per conferma della diagnosi, ma anche e soprattutto una valutazione della compliance del paziente.

### **ALFA THALASSEMIA**

Una volta corretti i parametri indicanti carenza di ferro, se perdura una anemia (-Hb) microcitica (-MCV) allora la patologia statisticamente piu' probabile e' la **alfa talassemia**. Per la diagnosi studiamo la **sintesi delle catene emoglobiniche**: coltiviamo i reticolociti (che possiedono ancora RNA residuo) in un terreno con aminoacidi radioattivi. L'RNA residuo dei reticolociti produrrà una Hb radioattiva che ci favorirà lo studio. Attraverso procedure complesse di laboratorio, siamo in grado di separare le catene alfa dalle catene beta con una elettroforesi, calcolare la radioattivita' delle catene alfa e quella delle catene beta e, moltiplicando per fattori di correzione, calcolare le rispettive quantita' prodotte. Calcoliamo infine il loro **rapporto  $\alpha/\beta$**  che e' normalmente =1 (circa) perche' vi saranno tante catene  $\alpha$  quante catene  $\beta$ . Se il rapporto e' invece <1 vuol dire che mancano catene  $\alpha$  rispetto alle  $\beta$  quindi: alfa talassemia. Se invece il **rapporto  $\alpha/\beta > 1$**  vuol dire che mancano catene beta rispetto alle alfa, quindi  $\beta$  talassemia, ma avremmo dovuto diagnosticarla gia' con l'aumento della Hb A<sub>2</sub> senza necessita' della sintesi delle catene globiniche

### **Studio molecolare della alfa talassemia e consiglio genetico ai genitori.**

Una volta diagnosticata una alfa talassemia, dobbiamo conoscere il genotipo esatto per l'eventuale counselling ai genitori.

Normalmente abbiamo 4 geni alfa, due in un cromosoma due nell'altro (genotipo  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). La genetica molecolare ci permette di vedere quanti di questi geni sono alterati ed in quale cromosoma:

1-se manca un solo gene alfa : genotipo  $-\alpha/\alpha\alpha$  la clinica e' solitamente silente;

2- se mancano due geni alfa il genotipo puo' essere  $--/\alpha\alpha$  se mancano tutti e due i geni di un cromosoma mentre l'altro e' integro oppure  
 3- genotipo  $-\alpha/-\alpha$  se manca un gene in un cromosoma ed uno nell'altro cromosoma. Nonostante la clinica sia identica nei due casi, con anemia di media entita', la differenza e' importante perche', da un matrimonio tra un genitore  $--/\alpha\alpha$  (non raro in Sardegna) con un altro  $-\alpha/\alpha\alpha$  (molto frequente in Sardegna) il figlio puo' ereditare il gene  $--$  da un genitore ed il gene  $-\alpha$  dall'altro sviluppando una alfa talassemia grave (malattia da HbH: genotipo  $--/-\alpha$ ) oppure peggio: da un genitore  $--/\alpha\alpha$  ed un altro  $--/\alpha\alpha$  il feto potrebbe sviluppare **un'idrope fetale** con genotipo  $--/--$  malattia gravissima con aborto, per assenza di catene alfa incompatibile con la vita.

#### PORTATORI ANOMALI

In Sardegna, quasi un 10% dei portatori di beta talassemia non presenta aumento della HbA<sub>2</sub>. L'iter diagnostico procede cosi': -Hb -MCV A<sub>2</sub> normale; cerchiamo una anemia sideropenica: sideremia transferrinemia e % di questa nella norma (o normalizzate dopo terapia); pensiamo per frequenza statistica ad una alfa talassemia: eseguiamo la sintesi delle catene globiniche ed il risultato e'  $\alpha/\beta > 1$  questo esame ci dice che la sintesi non e' sbilanciata a sfavore delle catene alfa come prevedevamo, bensì vi e' carenza di catene beta, quindi e' un portatore di  $\beta$  **talassemia**. A questo punto dobbiamo chiederci: come mai la HbA<sub>2</sub> non e' aumentata come ci saremmo aspettati? Sospettiamo la contemporanea presenza di una  $\delta$  delta talassemia. Infatti, molto semplicisticamente, la beta talassemia tende a far aumentare la catena delta quindi la HbA<sub>2</sub> mentre la delta talassemia, per carenza di tale catena tende ad abbassare la HbA<sub>2</sub> l'insieme di queste due condizioni rende ragione della HbA<sub>2</sub> normale (i meccanismi molecolari che ne stanno alla base in realta' sono molto piu' complessi, ma e' utile per memorizzare il fenomeno)

Poiche' pero' la delta talassemia associata alla beta talassemia e' molto piu' rara (anche se frequente in Sardegna) prima pensare ad una alfa talassemia ed eseguire la sintesi delle catene globiniche, e' questo esame che permettera' di indirizzarci

#### Differenza tra $\delta+\beta$ Th (delta piu'beta th) e $\delta\beta$ Th (deltabeta th); HbF

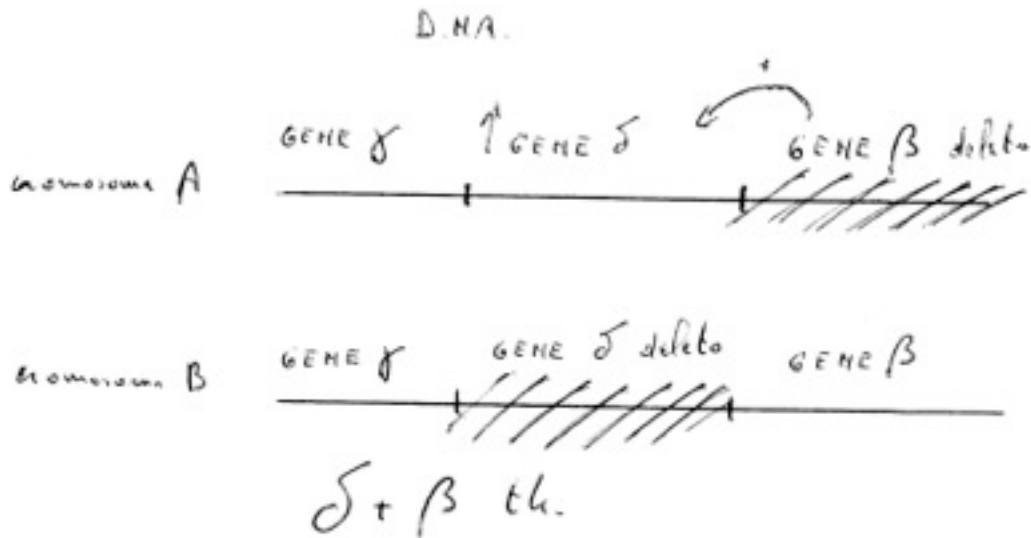
Il gene per la catena delta sta nello stesso cromosoma della catena beta, poco prima di quest'ultimo, mentre il gene per la catena gamma sta nello stesso cromosoma prima del gene delta

Cromosoma: \_\_\_gene gamma\_  $\gamma$  \_ / \_\_\_gene delta\_  $\delta$  \_\_\_ / \_\_\_gene beta\_  $\beta$  \_\_\_

Nella forme di talassemia frequenti in Sardegna (la Beta 39 e la delta 27) la mancata espressione del gene beta fa aumentare la produzione di catene delta, mentre la mancata espressione del gene delta, in alcuni casi particolari, fa aumentare la produzione di catene gamma, a ritroso.

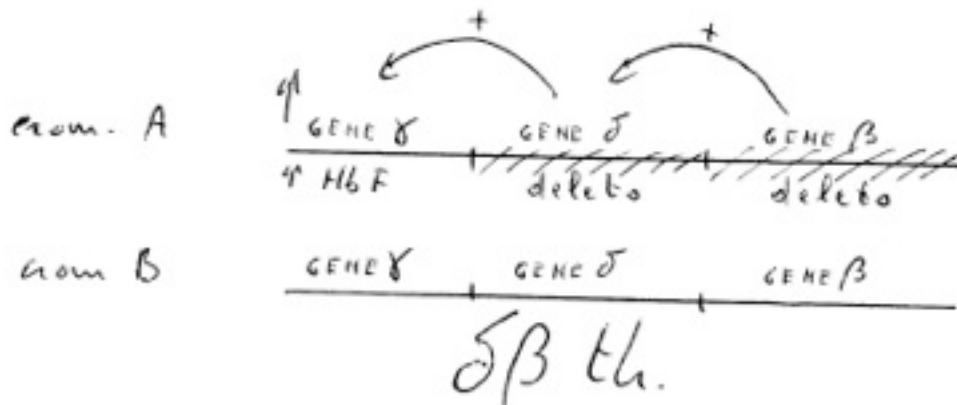
La  $\delta+\beta$  Th consiste in una delezione nel gene beta in un cromosoma e del gene delta nell'altro cromosoma (si dicono mutazioni in **TRANS**). Nel cromosoma in cui e' deletato il gene  $\beta$  si attiva la maggior attivita' del gene delta  $\delta$  che farebbe aumentare la

Hb A<sub>2</sub> poiché però nell'altro cromosoma il gene  $\delta$  è deletato, quindi non produce A<sub>2</sub> la somma dell'attività dei due geni è una Hb A<sub>2</sub> nella norma



$\delta + \beta$  Th = gene  $\beta$  deletato  $\Rightarrow$  aumento attività gene  $\delta$  (dovrebbe  $\uparrow$  la HbA<sub>2</sub>); ma poiché il gene  $\delta$  dell'altro cromosoma è deletato = HbA<sub>2</sub> nella norma

Nella  $\delta\beta$  Th (deltabeta th) invece, la delezione del gene  $\beta$  e del gene  $\delta$  sono in CIS cioè sullo stesso cromosoma



$\delta\beta$  Th = gene  $\beta$  deletato  $\Rightarrow$  aumento attività gene  $\delta$  in CIS (dovrebbe  $\uparrow$  la HbA<sub>2</sub>) ma poiché anche gene  $\delta$  in CIS deletato  $\Rightarrow$  aumento attività gene  $\gamma$  ( $\uparrow$  HbF) Sull'altro cromosoma aumenta l'attività del gene  $\delta$  (quindi HbA<sub>2</sub> normale)

quindi la delezione del gene beta farebbe aumentare la produzione di catene delta (quindi la A<sub>2</sub>) ma poiché anche questo gene è deletato, il meccanismo di compenso va a ritroso attivando il gene  $\gamma$  gamma che associato alla catena alfa forma la HbF, mentre il gene delta dell'altro cromosoma si attiva per aumentare la sua produzione.

**RISULTATO: la A<sub>2</sub> risulta nella norma ma aumenta anche la HbF da tracce meno dell'1% al 5-20% (nella forma Sarda intorno al 10-15%). Questo meccanismo di attivazione del gene gamma si ha solo nel cromosoma in cui la mutazione beta e la mutazione delta sono associate, in CIS (quindi nella  $\delta\beta$ ) mentre non avviene se un solo gene per cromosoma e' alterato (quindi nella  $\delta+\beta$ )**

Forse non e' proprio cosi' il meccanismo, ma e' utile per memorizzare che nella  $\delta\beta$  aumenta la HbF mentre nella  $\delta+\beta$  no. Io la interpreto cosi': penso che l'attivazione del gene  $\gamma$  (quindi la HbA<sub>2</sub>) risenta di feedback extracellulari come la carenza in circolo di catene  $\beta$  e l'eccesso di catene  $\alpha$ ; mentre la soppressione del gene  $\gamma$  sia molto piu' stabile ed insensibile a tali stimoli. Nella  $\delta\beta$  meccanismi molecolari piu' fini e cofattori vari si associno interpretando la contemporanea mancata espressione di ambedue i geni sullo stesso cromosoma come un pericolo di vita e salti la soppressione del gene gamma come tentativo di salvaguardia estremo seppur meno efficiente) questi meccanismi non agiscono sull'altro cromosoma. In pratica la catena  $\gamma$  si attiva solo se contemporaneamente, nello stesso cromosoma mancano le due alternative della  $\beta$  e della  $\delta$

La diagnosi di deltabeta talassemia pero', va fatta solo dopo tutto l'iter diagnostico in cui la sintesi delle catene globiniche ci indica un deficit delle catene beta a dispetto di una A<sub>2</sub> nella norma, perche' altre possono essere le cause di aumento di HbF

Nota 1

Una delle cause piu' importanti di aumento della HbF e' la **HPFH (persistenza ereditaria di HbF)** che e' una condizione in cui la HbF aumenta molto (30-35% della HbTot) ma non e' una delta beta talassemia (la diagnosi differenziale sta proprio nella diversa entita' dell'aumento e altri esami (sintesi catene globiniche **rapporto  $\alpha/\beta=1$  ?**) Non conosco i meccanismi di questa abnorme attivazione del gene  $\gamma$

Nota 2

La prima forma di deltabeta talassemia conosciuta si chiama **Hb Lepore**, oggi se ne conoscono diverse. Nella Lepore si ha un crossing over ineguale per l'appaiamento del gene delta di una cromosoma col gene beta dell'altro. Si forma cosi' un gene ibrido contenente la prima parte del gene delta e l'ultima parte del gene beta (il gene Lepore). Nell'altro cromosoma abbiamo l'inverso, il gene anti Lepore, speculare al precedente, oltre ad un gene delta ed un gene beta normali. **In questa forma non aumenta la HbF, ma la diagnosi si fa all'elettroforesi delle globine in cui si distingue questa catena ibrida Lepore**

## ANEMIE NORMOCROMICHE NORMOCITICHE

Se Hb ↓ quindi anemia cronica

Ed MCV Normale: anemia normocitica

1- Allora dobbiamo per prima cosa contare i RETICOLOCITI (normalmente 10-20 / 1000)

A) Se reticolociti ↓ allora vi e' una diminuita produzione del midollo

2- secondo passo: contare i GB e piastrine.

- a) Se anche questi parametri inferiori alla norma allora pensiamo ad una PANCITOPENIA ⇒ ANALISI DEL PUNTATO MIDOLLARE
- b) Se invece GB ↑↑↑ molto pensare ad una LEUCEMIA, in cui il clone leucemico ha invaso il midollo ed ha ↓ i precursori eritroidi ed i megacariociti
- c) Se GB ↑ poco, pensare ad una anemia dovuta ad infezione
- d) Se GB e piastrine normali: pensare ad una aplasia della sola serie rossa

B) Se reticolociti ↑ allora vi e' una aumentata distruzione periferica (se si manifesta l'anemia vuol dire che la distruzione dei GR ha superato le capacita' compensatore del midollo, fino a 6-8 volte. Controllare se splenomegalia.

L'emolisi puo' essere extravascolare (nella milza, fegato e SRE in genere) oppure intravascolare.

In ambedue le forme (sia intra che extra-vascolare)

- ↑ la Bilirubina indiretta (o non coniugata) eventualmente fino all'ittero (che pero' non da prurito, bradicardia e bilirubinuria come invece si vede nell'ittero epatico o da stasi per aumento della Bilirubina diretta (coniugata)
- ↑ l'urobilinogeno urinario (e fecale) perche' aumenta la capacita' di captazione del fegato ed il circolo entero-fecale della bilirubina

Se l'emolisi e' intravascolare, l'Hb libera (tossica) viene legata dalla APTOGLOBINA, proteina che lega l'Hb libera altrimenti tossica, la trasporta nel SRE dove viene catturata e distrutta (quindi ↓ la aptoglobina nel sangue). Quando la capacita' legante della aptoglobina e' saturata (circa 100-150 mg di Hb libera / dl) allora la Hb si trasforma e si lega alla EMOPESSINA, altra proteina che ugualmente viene captata e distrutta nel SRE (quindi ↓ la emopessina nel sangue) quando anche la capacita' legante dell'emopessina e' saturata, l'Hb compare nelle urine ⇒ EMOGLOBINURIA

Quindi riassumendo:

se anemia (Hb ↓) normocitica (MCV norm) [anche normocromica (MCH norm)] con reticolociti ↑

allora: dosaggio di

- 1- BILIRUBINA INDIRETTA (↑ nel siero)
- 2- UROBILINOGENO (urine. Normalmente assente)

Se emolisi intravascolare preminente, oltre alla bilirubina aumentata ed all'urobilinogeno aum cercare:

- 3- APTOGLOBINA (siero ↓)
- 4- [EMOPESSINA nel siero ↓: facoltativo]
- 5- [EMOGLOBINURIA [urine ↑: normalmente assente; facoltativo, se l'emolisi e' grave e massiva come avviene nella crisi emolitica in G6PD carente, il paziente riferisce spontaneamente le urine scure color sangue)]

SCHEMATICAMENTE NELL'EMOLISI:

- 1) BILIRUBINA INDIRECTA (siero ↑ segno di emolisi)
- 2) UROBILINOGENO (urine ↑ segno di emolisi)
- 3) APTOGLOBINA (siero ↓ segno di emolisi intravascolare)

In caso di anemia emolitica, in Sardegna pensare a:

- a- G6PD carenza ⇒ dosaggio enzima
- b- Anemia emolitica autoimmune ⇒ Coombs diretto
- c- Sferocitosi
- d- Hb instabili
- e- Altre piu' rare in Sardegna