

## Morbo di Cooley in gemelli uniovulari

### Descrizione di un caso e osservazioni

Dott. R. Lucci

Dott. E. Soffritti

Dott. L. Borgatti

Lo studio della gemellarità ha senza dubbio un indiscutibile valore nel campo della genetica umana specialmente per il fattore ereditario che dà origine al parto gemellare, e in particolare per lo studio vero e proprio dei gemelli.

Un uso strettamente scientifico di questo interessante problema divenne possibile solamente quando si poterono distinguere i gemelli monozigoti da quelli dizigoti e tale studio è rivolto particolarmente a stabilire i ruoli giuocati dalla eredità e dall'ambiente nello sviluppo di un individuo e nella sua resistenza o suscettibilità ad ammalare.

Una trattazione sull'argomento, completa ed esauriente, è stata fatta da Gedda nel suo volume sullo studio dei gemelli (1).

Ci è sembrato pertanto interessante segnalare il caso di due gemelli, occorsi alla nostra osservazione, entrambi affetti da « Morbo di Cooley », in considerazione della rarità del reperto e ancora per le eventuali considerazioni che ne potrebbero derivare.

La letteratura in merito non è molto ricca; si conosce un caso pubblicato da Baty, Blackfan e Diamond (2) e un secondo descritto da Whipple e Bradford nel 1936 (3).

Da Ortolani viene segnalata una nuova osservazione sempre nel 1936 (4).

Careddu ne osservò un caso nel 1940 (5).

Anche Govan descrisse il morbo di Cooley in una coppia di gemelli e gli effetti della splenectomia (6) mentre l'ultima osservazione in letteratura risale al 1948 ad opera di Silvestroni e Bianco i quali descrissero tre alberi genealogici contenenti ciascuno una coppia di gemelli affetti da anemia di Cooley (7).

Nel campo delle emoglobinopatie osservazioni analoghe, per lo meno dal punto di vista della trasmissione ereditaria, riguardano due sorelle gemelle affette da emoglobinopatia S allo stato omozigote (8) e la segnalazione da noi fatta di altre gemelle, probabilmente monozigoti, portatrici di bD allo stato eterozigote in associazione a microcitemia (9).

Altre due coppie di gemelli, eterozigoti rispetto al gene della emoglobinopatia S, sono stati descritti da Neel e Coll. (10).

Prima di descrivere il nostro caso dobbiamo per chiarezza definire il significato di monozigote e dizigote al fine di non ingenerare erronee interpretazioni; a questo riguardo una chiara descrizione è stata data da Bender al cui lavoro ci siamo in parte rifatti (11).

*I gemelli monozigoti* (uniovulari, omologhi, simili) sono la risultante della segmen-

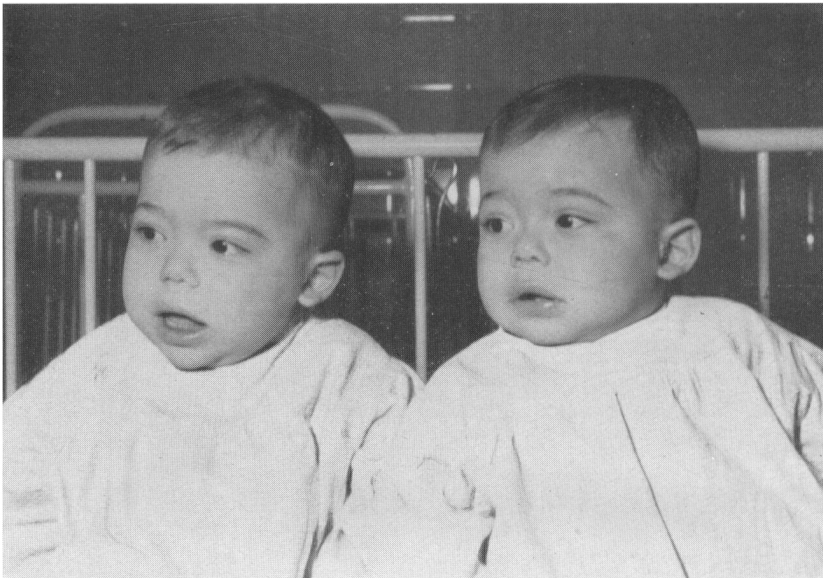


Fig. 1

tazione dell'uovo in due embrioni separati, sono perciò dello stesso sesso, sono identici e portatori dello stesso patrimonio genetico.

La scissione dell'uovo fecondato può avvenire in uno stadio antecedente alla formazione della blastula (in questo caso si troveranno due corion, due amnios e due placente), oppure allo stadio di blastocisti (nel qual caso i due embrioni avranno un amnios individuale ma un solo corion e una sola placenta).

Più raramente la scissione dell'uovo avviene con la formazione di due nodi embrionali invece di uno e allora i gemelli posseggono una unica cavità corion-amniotica.

*I gemelli dizigoti* (biovulari, eterologhi, dissimili) originano da due ovuli, emessi da uno stesso follicolo o da follicoli diversi in uno stesso momento, fecondati separatamente da due spermatozoi.

Essi non sono simili, non hanno lo stesso sesso e nemmeno possiedono lo stesso patrimonio genetico, sono da considerarsi in ultima analisi più come fratelli che come gemelli.

Ciacuno di questi poi possiede un proprio amnios, un corion e una placenta.

---

### Descrizione della osservazione

Nel nostro caso si tratta di due gemelli di mesi 14, del peso rispettivamente di Kg. 10,6 e 10,8, somigliantissimi (vedi fig. 1) di identico sesso, affetti da anemia di Cooley.

La madre di anni 25 ha avuto una gravidanza decorsa apparentemente senza disturbi che però, dopo circa cinque giorni dal parto, ha presentato una sintoma-



Fig. 2. Notare il grado della splenomegalia in entrambi

tologia non ben precisata a carico dei reni e una diminuzione del visus insorta d'emblé, probabilmente riferibili a una sindrome eclamptica.

Dai dati che abbiamo potuto raccogliere circa le modalità di espletamento del parto si è appurato che il parto gemellare avvenne « in gravidanza monocoria, biamniotica, con presentazione di vertice di entrambi i feti, senza alcun segno di asfissia ».

Clinicamente entrambi i gemelli presentavano, al momento della osservazione, condizioni generali discrete, pallore accentuato, e una milza palpabile a circa tre dita dall'arco costale (fig. 2).

La facies cooleyana cominciava già a delinearsi, come è osservabile in fig. 1, al momento della osservazione.

Le indagini ematologiche, compresi i tracciati elettroforetici della Hb, ad entrambi i gemelli e ai genitori, (fig. 3 e 4) non ci lasciano alcuna perplessità circa la diagnosi avvalorata pure dal criterio anamnestico-ematologico del padre e della madre (entrambi microcitemici).



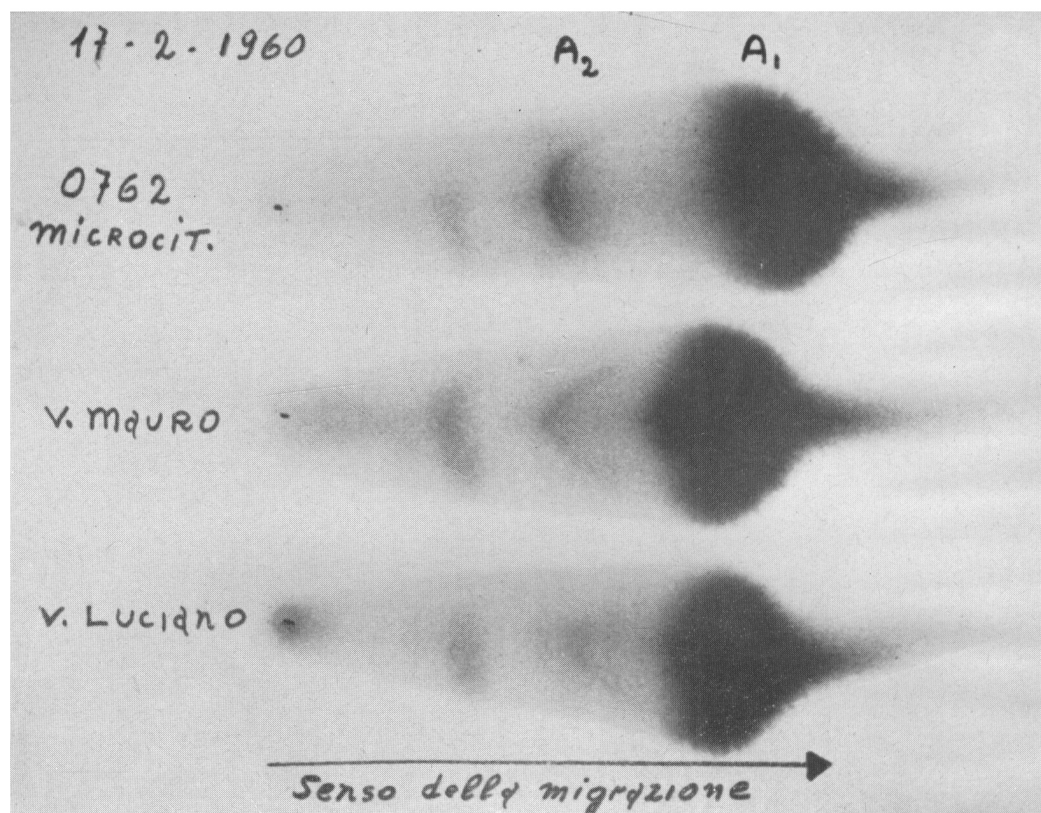


Fig. 3. Notare il ritardo di migrazione dei tracciati al centro e in basso, appartenenti ai due gemelli, messi a confronto con il tracciato di un soggetto microcitemico per controllo

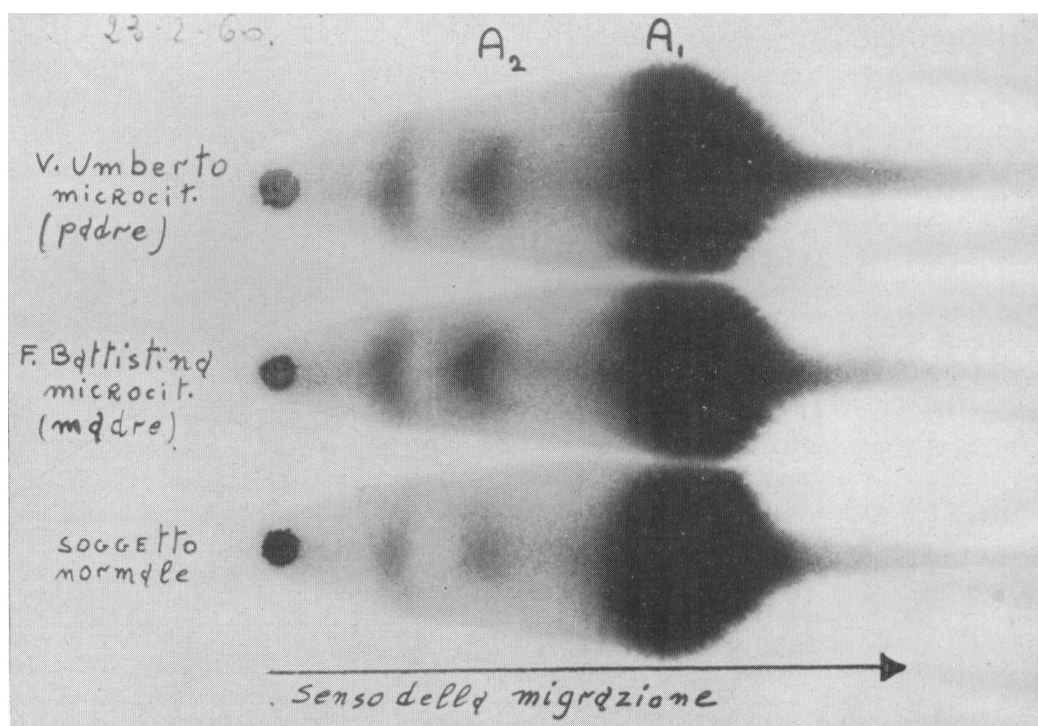


Fig. 4. Tracciati elettroforetici dei genitori a confronto con un soggetto normale di controllo. Notare nei due tracciati in alto l'aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub> caratteristica dei microcitemici

ESAMI DI LABORATORIO

**V. Luciano mesi 14**

*Esame emocromocitometrico*: Hb 36% - G.R. 2870000 - V.G. 0,64 - G.B. 19400.

*Formula leucocitaria*: Neutr. 44% - Linf. 46% - Monoc. 4% - Eos. 2% - Prolinf. 1% - Mielociti 2% - Metamiel 1%.

Su 100 globuli bianchi: Eritroblasti B. 3 - Eritroblasti P. 33 - Eritroblasti O. 21 - Proeritroblasti 1. A carico della serie rossa intensa anisopoichilocitosi.

*Resistenze Globulari (Viola)*: Mx 0,22 - Mn 0,46.

*Resistenze Globulari (Soluz. 0,4 del metodo di Simmel)*: Globuli rossi residuati 860000; Emolisi 70%.

*Ematocrito*: 17%

*Volume globulare*: 60 $\mu^3$ .

*Reticolociti*: 2,2%.

*Bilirubinemia*: Mg. 0,8% a reazione indiretta.

*Dosaggio Hb alcali-resistente*: (Metodo di Singer) 84%.

*Tracciato elettroforetico della Hb (eseguito su carta)*: notevole ritardo di migrazione elettroforetica.

*Mielogramma (su 1000 elementi)*: Emocitobl. 5 - Mielobl. 10 - Promiel. 25 - Mieloc. 110 - Metamiel. 35 - Neutr. 125 - Linfoobl. 5 - Prolinf. 10 - Linfo. 106 - Cell. Ret. 2 - Mitosi 2 - Proeritrobl. 35 - Eritrobl. Bas. 65 - Eritrobl. Pol. 190 - Eritrobl. Orto. 275. - Serie granulop. 310 - Serie eritrop. 565 - Altre cellule 125.

*X grafia ossa cranio*: Suture craniche diastasiche. Il frontale si presenta ingrossato specie anteriormente, un po' a lente biconvessa. Non si nota disegno a spazzola.

*X grafia ossa lunghe (arto superiore)*: Le ossa dell'arto superiore presentano un trabecolato finemente microareolare, piú evidente ai metacarpi.

**V. Mauro mesi 14**

*Esame emocromocitometrico*: Hb 34% - G.R. 2450000 - V.G. 0,70 - G.B. 16900.

*Formula leucocitaria*: Neutr. 29% - Linf. 59% - Mon. 5% - Eos. 1% - Prolinf. 2% - Mielociti 1% - Metamiel. 3%.

Su 100 globuli bianchi: Eritroblasti B. 1 - Eritroblasti P. 2 - Eritroblasti O. 3.

A carico della serie rossa spiccatissima anisopoichilocitosi. Emazie a bersaglio.

*Resistenze Globulari (Viola)*: Mx 0,20 - Mn 0,46.

*Resistenze Globulari (Soluz. 0,4 del metodo di Simmel)*: Globuli rossi residuati 420000; Emolisi 82%.

*Ematocrito*: 18%

*Volume globulare*: 75 $\mu^3$ .

*Reticolociti*: 1,6%.

*Bilirubinemia*: Mg. 0,7% a reazione indiretta.

*Dosaggio Hb alcali-resistente (metodo di Singer)*: 87%.

*Tracciato elettroforetico della Hb (eseguito su carta)*: notevole ritardo di migrazione elettroforetica.

*Mielogramma (su 1000 elementi)*: Emocitobl. 4 - Mielobl. 4 - Promiel. 16 - Mieloc. 44 - Metamiel. 4 - Neutr. 48 - Linfoobl. 8 - Prolinf. 24 - Linfo. 47 - Eosin. 4 - Cell. Ret. 2 - Mitosi 3 - Proeritrobl. 40 - Eritrobl. Bas. 80 - Eritrobl. Pol. 272 - Eritrobl. Orto. 400 - Serie granulop. 120 - Serie eritrop. 792 - Altre cellule 88.

*X grafia ossa del cranio*: alterazioni pressochè analoghe a quelle del gemello.

*X grafia ossa lunghe* (arto superiore): anche a carico delle ossa lunghe le alterazioni sono simili al gemello.

**V. Umberto** anni 26 (*padre*)

Hb 85% - G.R. 6000000 - V.G. 0,70.

*Esame morfologico dello striscio* (esaminato a fresco): discreta anisopoichilocitosi.

*Resistenze Globulari* (Viola): Mx 0,24 - Mn 0,44.

*Resistenze Globulari* (Soluz. 0,4 del metodo di Simmel): Globuli rossi residuati 1800000;

Emolisi 70%.

*Ematocrito*: 37%

*Volume globulare*:  $61\mu^3$ .

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta): evidente aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Conclusione*: soggetto microcitemico.

**F. Battistina** anni 25 (*madre*)

Hb 72% - G.R. 5000000 - V.G. 0,72.

*Esame morfologico dello striscio* (esaminato a fresco): discreta anisopoichilocitosi.

*Resistenze Globulari* (Viola): Mx 0,28 - Mn 0,44.

*Resistenze Globulari* (Soluz. 0,4 del metodo di Simmel): Globuli rossi residuati 1520000;

Emolisi 69,6%.

*Ematocrito*: 38%

*Volume globulare*:  $76\mu^3$ .

*Tracciato elettroforetico della Hb*: evidente aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Conclusione*: soggetto microcitemico.

### Osservazioni

Come è possibile dedurre dalle osservazioni ricavate da questo raro reperto, abbiamo pensato trattarsi di gemelli monozigoti (o uniovulari) in base ai seguenti dati:

- a) estrema somiglianza nei lineamenti.
- b) identico sesso.
- c) posseggono il medesimo patrimonio genetico dimostrato dal fatto che entrambi sono affetti da morbo di Cooley.
- d) le impronte digitali da noi ricavate sono molto somiglianti (fig. 5).
- e) identità del gruppo sanguigno.
- f) entrambi presentano una ernia ombelicale dello stesso grado e forma.

Anche il grado di anemia, insorta contemporaneamente ed attualmente pressochè della stessa entità, ci fa sospettare che la espressività del gene si sia manifestata in identico modo come se avesse agito su uno stesso soma.

In effetti i gemelli, essendo stati allevati in un medesimo ambiente hanno ricevuto in eguale misura gli influssi esercitati dai caratteri ambientali sulle caratteristiche del fenotipo.



Sarebbe stata maggiormente interessante la osservazione se uno di questi avesse risentito di un diverso ambiente nel qual caso avremmo stabilito con maggiore approssimazione quanta parte spettava alla espressività del gene, per quanto riguarda la

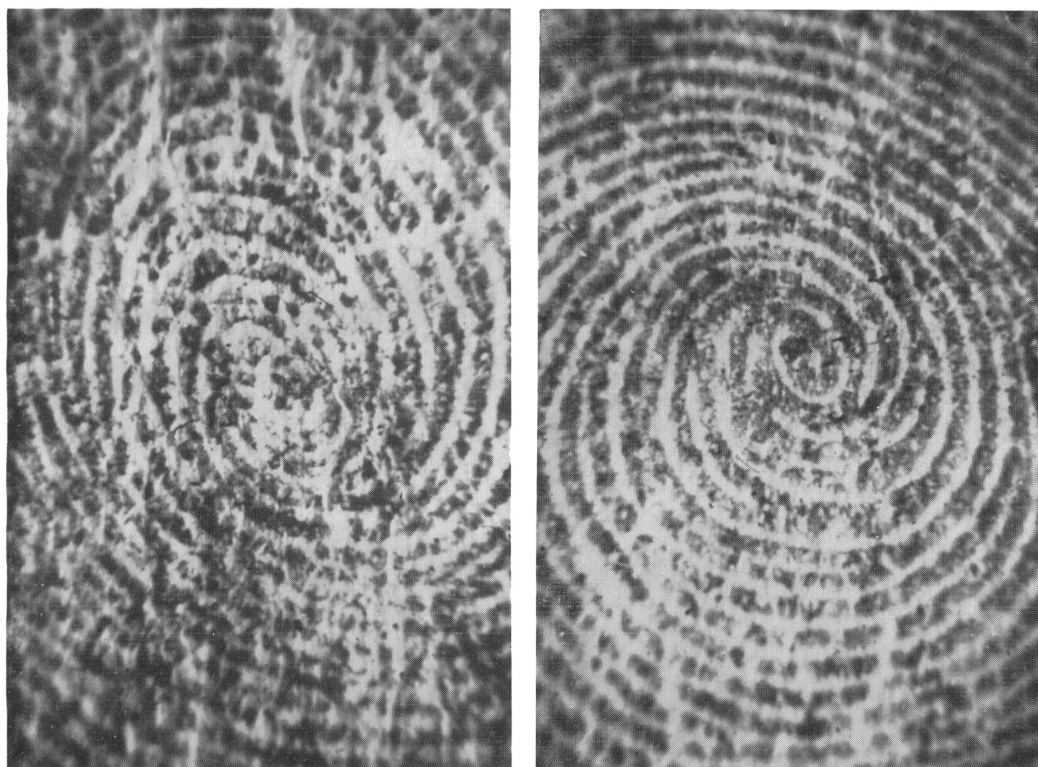


Fig. 5. Impronte digitali di entrambi i gemelli prese dal primo dito della mano destra.  
Notare la identica forma a spirale delle circonvoluzioni

gravità ed evoluzione della malattia, e quanta invece alle modificazioni indotte sul soma dai caratteri ambientali.

I dati clinici e di laboratorio lasciano prevedere un andamento abbastanza protratto; sarà interessante la successiva osservazione di questi gemelli per constatare se si manterrà il parallelismo nel decorso clinico.

Rimane comunque da spiegare, nel caso del morbo di Cooley in generale, il fatto che pur essendo determinato già al momento della fecondazione il carattere di tale malattia e il destino di questi soggetti, la malattia stessa non inizi già durante la vita intrauterina (come avviene invece per alcune malformazioni su base ereditaria) e non sia palese subito dopo la nascita.

Secondo la nostra esperienza, esaminando ematologicamente bambini nati da genitori entrambi portatori della stigmata microcitematica, e che in seguito decedettero per morbo di Cooley, occorrono almeno due mesi di vita prima che si possano cogliere i primi segni ematologici di sospetto, quasi che al gene occorra un substrato particolare su cui agire oppure che si verifichi una condizione diversa da quella della vita embrionale.

In via del tutto ipotetica sarebbe molto suggestivo pensare che la malattia inizi ad estrinsecarsi quando viene a cessare l'influenza della emopoiesi extramidollare, che è condizione normale durante la vita fetale, e subentri in pieno l'emopoiesi esclusivamente midollare e funzionalmente autonoma del soggetto.

Non entriamo in merito a questo interessante problema dal momento che dovremmo rimanere esclusivamente nel campo delle ipotesi, ma ci pare doverlo segnalare se non altro come un fenomeno degno di essere approfondito.

Sebbene la nostra zona (Bassa Valle Padana) sia, secondo le statistiche, quella che presenta la massima frequenza per ciò che concerne il parto multiplo, accade molto raramente (pur considerando la grande incidenza della stigmata microcitematica nella popolazione del delta padano, sino a circa il 18% in alcune località) osservare un parto gemellare nelle famiglie nelle quali la madre sia portatrice della tara.

E se consideriamo ancora l'altissima frequenza della malattia di Cooley, che nelle nostre zone è la maggiore responsabile della mortalità infantile, è addirittura eccezionale la presenza di tale morbo in gemelli.

Infatti, dopo il caso descritto da Ortolani nel 1936, nessuna ulteriore osservazione del genere è stata comunicata nel Delta Padano sino alla attuale.

È comunque un fenomeno molto raro che le donne microcitemiche conducano a termine un parto gemellare; a questo proposito ci limitiamo solamente a qualche osservazione di carattere generale dedotta dall'aver ormai esaminato, durante il nostro depistage di massa, parecchie centinaia di nuclei famigliari in cui era presente la stigmata microcitematica e potremmo forse ricollegarci, a spiegazione della minore incidenza di parti gemellari fra la popolazione talassemica, ad una osservazione fatta da uno di noi inerente l'importanza della talassemia nel campo ostetrico, dalla quale sarebbe risultata la tendenza all'aborto o al parto prematuro nelle donne portatrici di microcitemia (12).

Comunque, al di fuori di ogni giudizio e di ogni personale interpretazione, rimane la estrema rarità del morbo di Cooley in gemelli per cui ci è sembrata giustificata questa nostra segnalazione.

#### Riassunto

Gli A.A., dopo una breve disamina della letteratura in proposito, descrivono una osservazione personale di morbo di Cooley in gemelli uniovulari. Vengono fatte alcune considerazioni di carattere generale e rimarcata la rarità della osservazione.

---



### Bibliografia

1. GEDDA L., Studio dei gemelli. Ed. Orizzonte Medico. Roma, 1951.
2. BATY J. M., BLACKFAN K. D. and DIAMOND K. L., *Am. J. Dis. Child.*, 43, 1221, 1932.
3. WHIPPLE G. H. and BRADFORD W. L., *J. Pediat.*, 9, 11. 279, 1936.
4. ORTOLANI M., *Il Lattante*, fasc. VII, 323-375, 1936.
5. CAREDDU G., *Studi Sassaresi*, 18, 3-8, 1940.
6. GOVAN C. D. Jr., *J. Pediat.*, 29, 504, 1939.
7. SILVESTRONI E. e BIANCO I., *Min. Med.*, 1, 8. 205, 1948.
8. PEROSA L., RAMUNNI M., MANGANELLI G., e BINI L., *A. Ge. Me. Ge.*, Vol. VIII, fasc. I, pag. 87, 1959.
9. LUCCI R. e SOFFRITTI E., *Min. Med.*, 50, 2832, 1959.
10. NEEL J. V., *Blood*, 6, 389, 1951.
11. BENDER S., *The Practitioner*, 183, 1904, 1959.
12. LENZI E. e LUCCI R., *Rivista Italiana di Ginecologia*, Vol. XL, fasc. VI, 1957.

### RÉSUMÉ

Les Auteurs, après avoir brièvement examiné la littérature sur le sujet, présentent une observation personnelle de maladie de Cooley chez des jumeaux univitellins.

Après quelques considérations de caractère général, ils terminent en soulignant la rareté de cette observation.

### SUMMARY

After a short review of the literature on the subject, the Authors report a personal observation of Cooley's disease in uniovular twins adding some general observations. They conclude by stressing the rarity of this observation.

### ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Uebersicht der betreffenden Litteratur, beschreiben die Verfasser eine persönliche Beobachtung der Cooleys Erkrankung in EZ Zwillingen.

Einige allgemeine Betrachtungen werden angestellt und die Seltenheit dieser Beobachtung bemerkt.