

## Malattia da Emoglobina A<sub>2</sub> elevata - Microcitemia

Lucci R., Soffritti E., Borgatti L., Cabassa N.

È noto come nella emoglobina umana normale siano separabili elettroforeticamente due frazioni, l'una più abbondante e denominata frazione A<sub>1</sub>, e l'altra più scarsa e più arretrata elettroforeticamente, denominata frazione A<sub>2</sub>.

In questi ultimi anni si è potuto stabilire che quest'ultima componente emoglobinica A<sub>2</sub> si trova in quantità più elevata nel soggetto portatore della stigmata microcitemica; tale reperto, quasi costante in questi individui, si è dimostrato di prezioso aiuto per convalidare la diagnosi di microcitemia venendosi ad aggiungere ai rimanenti caratteri della stessa (iperresistenza osmotica, microcitosi vera, ipocromia, iperglobulia etc.).

Or non è molto, durante indagini di massa per la ricerca della stigmata microcitemica nelle popolazioni del ferrarese, Silvestroni e Bianco avevano osservato come alcuni soggetti clinicamente sani fossero portatori di una elevata quota della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>, come si osserva nei microcitemici, senza però la contemporanea presenza degli altri caratteri ematologici propri della microcitemia (1).

Maggiormente interessante appariva il problema quando successive indagini nei ceppi familiari di questi individui misero in evidenza come il matrimonio di uno di essi con un soggetto microcitemico, desse origine ad una figliolanza secondo le leggi Mendeliane, in parte sana, in parte portatrice della tara e in parte ammalata gravemente di una sindrome anemico-splenomegalica con eritroblastosi circolante, molto simile al morbo di Cooley (2-3).

Sorgevano pertanto molti interrogativi su quella che poteva essere la posizione nosografica di questi malati, per molti aspetti assai simili al morbo di Cooley, nei quali un genitore era microcitemico mentre l'altro era solamente portatore di una elevata quota di emoglobina A<sub>2</sub>.

Le osservazioni di questo genere sono ancora scarse nella letteratura (2) (3) (4) per cui ci è sembrato utile descriverne due casi capitati alla nostra osservazione, corredati da uno studio genetico ematologico dei ceppi familiari.

1 caso: **B. Sandra** mesi 15.

Nella anamnesi familiare un nipote della madre (figlio di un fratello) è deceduto per morbo di Cooley.

Unicogenita di mesi 15, nata a termine da parto eutocico e da gravidanza decorsa regolarmente: peso alla nascita Kg. 3,400.

Primi atti regolari, non ittero del neonato, allattamento materno sino a 12 mesi. Accrescimento discreto.

Broncopolmonite a 4 mesi dopodichè è frequentemente soggetta ad episodi di bronchite asmatica.

Ha portato per diverso tempo un apparecchio divaricatore per lussazione congenita bilaterale delle anche.

All'età di un anno per un ingravescente pallore è stata ricoverata in una clinica per circa 20 giorni dove fu posta la diagnosi di « Talassemia Minor ».

Da circa tre giorni la P. ha febbre elevata con notevole dispnea e pertanto viene ricoverata d'urgenza presso il nostro Istituto.

*E. O.:* Soggetto in condizioni di nutrizione scadenti, aspetto molto sofferente, cute pallida, mucose visibili scarsamente irrorate, ipotonia muscolare.

La facies non ha alcunchè del tipo orientaloide.

Capo normoconformato.

Aia cardiaca nei limiti, ritmo regolare, primo tono coperto da un soffio dolce sistolico udibile su tutti i focolai di ascoltazione. Torace: emitoraci simmetrici, ipomobili; alla ascoltazione si apprezzano rumori secchi con qualche rantolo subcrepitante alle basi.

Addome: lievemente globoso, trattabile, indolente.

Il margine inferiore del fegato deborda circa due dita dall'arco.

La milza non si apprezza.

Apparato linfoghiandolare superficiale: micropoliadenia.

#### *Esami ematologici effettuati:*

##### *Esame emocromocitometrico:*

Hb 49,5%.

G. R. 4090000.

V. G. 0,61.

E. N. 39100.

Formola leucocitaria: Neutr. 25%, Linf. 72%, Monoc. 2%, Prolin. 1%.

Su 100 globuli bianchi: Eritrobl. Policr. 4. Eritrobl. Ortocr. 23.

Intensa anisopoichilocitosi, qualche emazia a bersaglio.

*Ematocrito:* 22%.

*Volume glob.* 55  $\mu^3$ .

*Resist. Glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residueate 1000000.

*Emolisi:* 75,5%.

*Resist. Glob.* (Metodo di Viola): Mx 0,21. Mn 0,40.

*Dosaggio Hb alcali-resistente* (metodo di Singer): 76%.

*Tracciato elettroforetico della Hb:* (eseguito su carta a Ph 8,6): notevole ritardo di migrazione elettroforetica a tipo Cooley.

*Bilirubinemia:* mg. 0,3% a reaz. indiretta.

*Reticolociti* 0,5%.

*Mielogramma* (valori in ‰).

Emocitobl.	2.	Proeritr.	16.
Mielobl.	10.	Eritrobl. bas.	50.
Promiel.	46.	» poli.	186.
Mieloc. Neutr.	80.	» orto	480.
Mieloc. Eosin.	8.	Plasmacel.	4.
Metamiel.	22.	Cell. Retic.	2.
Neutr.	56.	Mitosi	6.
Eosin.	2.	Serie Granulop.	224.
Linfobl.	12.	Serie Eritrop.	732.
Prolinf.	2.	Altre cellule	44.
Linfoc	16.		

*X grafia cranio e ossa lunghe*: non si apprezzano lesioni ossee a tipo Cooley.

*Esami ematologici eseguiti ai genitori e agli avi paterni*:

**B. Paolo** anni 35 (padre di Sandra).

Hb 99%.

G. R. 5240000.

V. G. 0,95.

*Esame dello striscio* (a fresco): emazie normoconformate.

*Ematocrito*: 45%.

*Vol. Glob.* 86  $\mu^3$ .

*Resist. Glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residue 120000.

*Emolisi*: 97,7%.

*Resist. Glob.* (metodo di Viola) Mx 0,34. Mn 0,46.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco di amido e relativa eluizione)<sup>1</sup>: 3, 32%.

*Conclusione*: soggetto portatore di sola A<sub>2</sub> elevata.

**C. Romana** anni 32 (made di Sandra).

Hb 70%.

G. R. 4740000.

V. G. 0,74.

*Esame dello striscio* (a fresco): lieve anisopoichilocitosi.

*Ematocrito*: 31%.

*Vol. glob.* 65  $\mu^3$ .

*Resist. Glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residue 2020000.

*Emolisi*: 57,3%.

<sup>1</sup> La metodica di dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub> dà come valore normale il 2% circa.

Ringraziamo sentitamente il prof. Silvestroni di averci fatto eseguire tali dosaggi presso il Centro della Microcitemia di Roma, del quale è Direttore.

*Resist. Glob.* (metodo di Viola): Mx 0,26. Mn 0,44.

*Tracciato elettroforetico della Hb*: (eseguito su carta a Ph 8,6) notevole aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Conclusione*: soggetto nettamente microcitemico.

**B. Pietro** anni 75 (nonno paterno).

Hb 95%.

G. R. 4500000.

V. G. 1,05.

*Esame dello striscio* (a fresco): emazie normoconformate.

*Ematocrito*: 38%.

*Vol. Glob.* 84  $\mu^3$ .

*Resist. Glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residueate 250000.

*Emolisi*: 94,4%.

*Resist. Glob.* (metodo di Viola): Mx 0,33. Mn 0,48.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): notevole aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco d'amido e relativa eluizione): 3,20%.

*Conclusione*: soggetto portatore di sola A<sub>2</sub> elevata.

**F. Clarice** anni 65 (nonna paterna).

Hb 88%.

G. R. 4790000.

V. G. 0,93.

*Esame dello striscio* (a fresco): nessuna alterazione di forma degli eritrociti.

*Ematocrito*: 44%.

*Vol. Glob.* 93  $\mu^3$ .

*Resist. Glob.* (sol. 0,4 del simmel): emazie residueate 80000.

*Emolisi*: 98,3%.

*Resist. Glob.* (metodo di Viola): Mx 0,36. Mn 0,46.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): nessun aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco d'amido e relativa eluizione): 2,04%.

*Conclusione*: soggetto indenne da qualsiasi stigmata ematologica.

Come si può osservare dallo studio di questa prima famiglia il padre di Sandra, (B. Paolo) non presenta alcun carattere ematologico inerente alla microcitemia ma solamente una elevata quota di frazione emoglobinica A<sub>2</sub> (3,32%) mentre la di lui moglie C. Romana è nettamente microcitemica.

Abbiamo di conseguenza rivolto l'indagine sul ceppo familiare di B. Paolo per eventualmente evidenziare la stigmata microcitemica, più o meno espressa, in qual-

che componente, e come è stato possibile osservare dai dati più sopra riportati il carattere « A<sub>2</sub> elevata senza microcitemia », è presente in B. Pietro con un valore di 3,20% mentre F. Clarice è risultata normale sotto ogni aspetto (valore di A<sub>2</sub> del 2,04%).

Abbiamo esaminato anche un fratello di Paolo (B. Mario), che è risultato perfettamente normale (valore di A<sub>2</sub> di 1,80%).

In questa famiglia il carattere « A<sub>2</sub> elevata » si è trasmesso ereditariamente di padre in figlio (non però in entrambi i figli) senza l'ulteriore corredo ematologico della microcitemia.

(Vedi albero genealogico della famiglia I con rispettivi tracciati elettroforetici in fig. 1).

Il secondo caso, capitato ambulatoriamente alla nostra osservazione, riguarda un bimbo di cinque anni che il medico curante invia per accertare la natura di una cospicua splenomegalia.

#### 2° caso: B. Artiade anni 5.

Nulla nel gentilizio; soggetto in discrete condizioni di nutrizione, cute molto pallida con mucose scarsamente irrorate.

Nessun accenno alla facies orientaloide.

L'anamnesi fisiologica e patologica remota non denuncia nulla di particolarmente interessante tranne il dato che il paziente, a detta dei genitori, è sempre stato un pò pallido.

L'esame obiettivo evidenzia una cospicua epato-splenomegalia (oltre la ombellicale trasversa) che dà all'addome un aspetto globoso.

Gli esami ematologici effettuati sono stati i seguenti:

Hb 38%.

G. R. 2700000.

V. G. 0,70.

E. N. 19200.

*Formula leucocitaria:* Neutr. 56%. Linf. 34%. Monoc. 4%. Eosin. 1%. Metam. 1%. Prolinf. 1%. C. I. 3%.

Su 100 globuli bianchi è dato osservare:

Eritrobl. basof. 2. Eritrobl. policr. 11. Eritrobl. ortocr. 10.

A carico della serie rossa intensa anisopoichilocitosi e molte emazie a bersaglio.

*Resist. glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residue 970000.

*Emolisi:* 64%.

*Resist. Glob.* (metodo di Viola) Mx 0,26. Mn 0,50.

*Ematocrito:* 18%.

*Volume glob.* 66  $\mu^3$ .

*Dosaggio Hb alcali-resistente* (metodo di Singer): 55%.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): notevole ritardo di migrazione elettroforetica.

*Bilirubinemia:* mg. 1,3% a reazione indiretta.

*Reticolociti* 0,7%.

*X grafia cranio e ossa lunghe:* non si apprezzano lesioni ossee caratteristiche per il morbo di Cooley.

Non ci è stato possibile eseguire un mielogramma dal momento che il paziente non ha subito ricovero nel nostro Istituto e i parenti non hanno acconsentito che venisse effettuato in ambulatorio.

*Esami eseguiti ai genitori e agli avi paterni:*

**B. Umberto** anni 36 (padre di Artiade)

Hb 97 %.

G. R. 5410000.

V. G. 0,89.

*Esame dello striscio* (a fresco): non alterazioni morfologiche delle emazie a tipo microcitemico.

*Ematocrito*: 49%.

*Volume glob.* 90  $\mu^3$ .

*Resist. glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residueate 140000.

*Emolisi*: 97,4%.

*Resist. glob.* (metodo di Viola): Mx 0,34. Mn. 0,50.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): notevole aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco d'amido e relativa eluizione): 3,55%.

*Conclusione*: soggetto portatore di sola A<sub>2</sub> elevata.

**L. Maria** anni 33 (madre di Artiade)

Hb 78%.

G. R. 5240000.

V. G. 0,75.

*Esame dello striscio* (a fresco): lieve anisopoichilocitosi.

*Ematocrito*: 38,5%.

*Volume glob.* 74  $\mu^3$ .

*Resist. glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residueate 1720000.

*Emolisi*: 67,1%.

*Resist. glob.* (metodo di Viola): Mx 0,26. Mn 0,48.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): notevole aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco d'amido e relativa eluizione): 3,92%.

*Conclusione*: soggetto nettamente microcitemico.

**B. Riccardo** anni 72 (nonno paterno)

Hb 100%.

G. R. 4740000.

V. G. I, 06.

*Esame dello striscio* (a fresco): non alterazioni morfologiche delle emazie.

*Ematocrito*: 46,5%.

*Volume glob.* 98  $\mu^3$ .

*Resist. glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residueate 100000.

*Emolisi*: 97,8%.

*Resist. glob.* (metodo di Viola): Mx 0,34. Mn 0,50.

*Tracciato elettroforetico della Hb* (eseguito su carta a Ph 8,6): nessun aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco d'amido e relativa eluizione): 2,14%.

*Conclusione*: soggetto indenne da qualsiasi stigmata ematologica.

#### **T. Maria** anni 60 (nonna Paterna)

Hb 94%.

G. R. 5160000.

V. G. 0,92.

*Esame dello striscio* (a fresco): non alterazioni morfologiche delle emazie.

*Ematocrito*: 42%.

*Volume glob.* 82%  $\mu^3$ .

*Resist. glob.* (sol. 0,4 del Simmel): emazie residueate 120000.

*Emolisi*: 97,6%.

*Resist. glob.* (metodo di Viola): Mx 0,32. Mn 0,50.

*Tracciato elettroforetico della Hb*: (eseguito su carta a Ph 8,6) aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>.

*Dosaggio della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>* (dopo elettroforesi su blocco d'amido e relativa eluizione): 3,54%.

*Conclusione*: soggetto portatore di sola A<sub>2</sub> elevata.

Anche in questa famiglia, analogamente alla precedente, il padre di Artiade che certamente non è microcitemico, è risultato essere portatore invece di una elevata percentuale di emoglobina A<sub>2</sub> (3,55%) che ha ereditato dalla madre T. Maria (3,54%).

Una sorella di Artiade, (B. Mery), anch'essa esaminata nel nucleo familiare è risultata perfettamente sana e nemmeno microcitemica (valore di A<sub>2</sub> dell'1,89%).

Anche in questo caso, l'unione di un soggetto certamente microcitemico con un'altro portatore del carattere Hb A<sub>2</sub> abbondante senza microcitemia, ha dato origine a una forma « simil-Cooley » (Artiade) e a un secondo figlio (Mery) perfettamente sano (vedi albero genealogico della famiglia II, con rispettivi tracciati elettroforetici, in fig. 2).

È certamente molto suggestiva, come si può dedurre dall'esame di questi dati e dalla osservazione del quadro ematologico periferico, (vedi fig. 3 e 4) la estrema somiglianza, diremmo quasi sovrapposizione di questi due casi con il tipico quadro del morbo di Cooley. Gli unici dati contrastanti con la diagnosi di morbo di Cooley, oltre alla completa assenza della stigmata microcitemica nei due padri, sono la mancanza della tipica facies e la mancanza delle alterazioni del sistema scheletrico (vedi fig. 5-6-7-8).

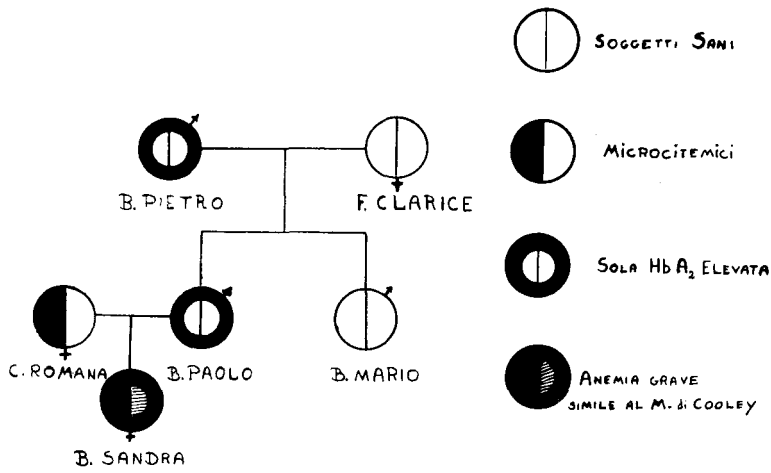


Fig. 1. Albero genealogico della famiglia I

Fig. 1a. Notare l'evidente ritardo di migrazione elettroforetica dell'ultimo tracciato in basso (appartenente a B. Sandra), confrontato con un soggetto normale (tracciato al mezzo) e con quello di un soggetto della stessa età, affetto da Morbo di Cooley

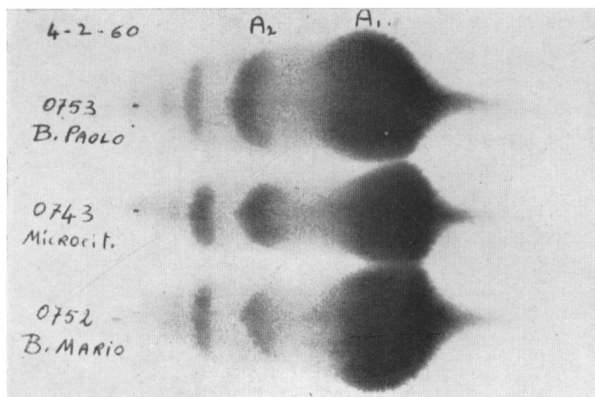
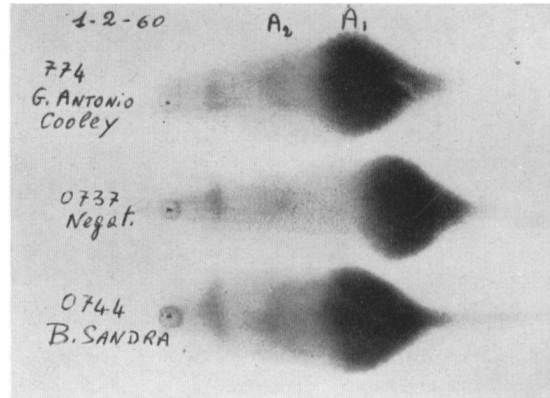


Fig. 1 b. Notare nel tracciato in alto l'evidente aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub> appartenente al padre di Sandra confrontato con un soggetto microcitemico al centro e con quello del fratello Mario che è del tutto normale



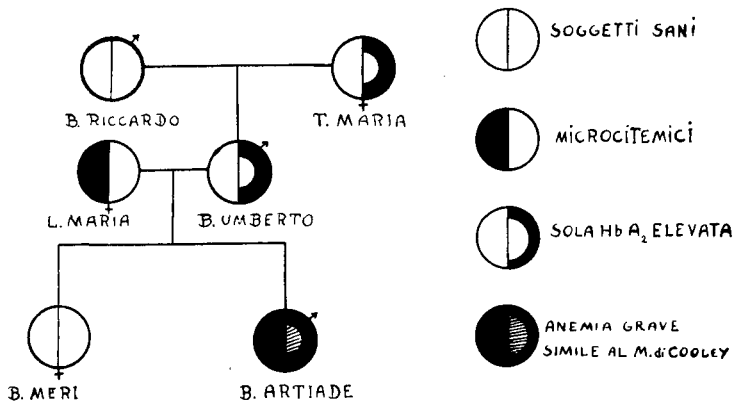


Fig. Albero genealogico della famiglia II

Fig. 2a. È evidente il ritardo di migrazione elettroforetica di B. Artiade, analogamente a un soggetto della stessa età affetto da morbo di Cooley, confrontati con un tracciato di soggetto microcitemico (madre di Artiade)

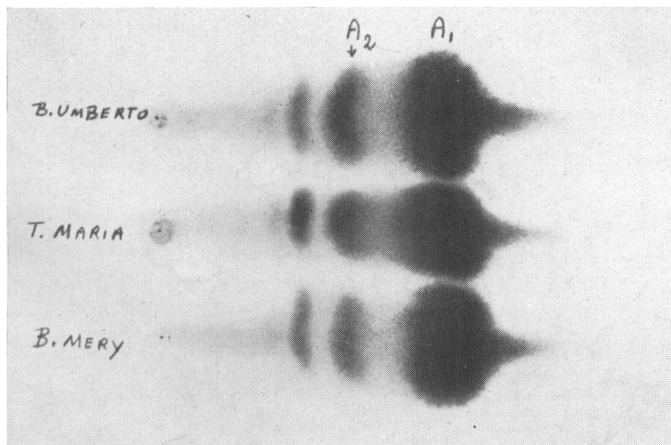
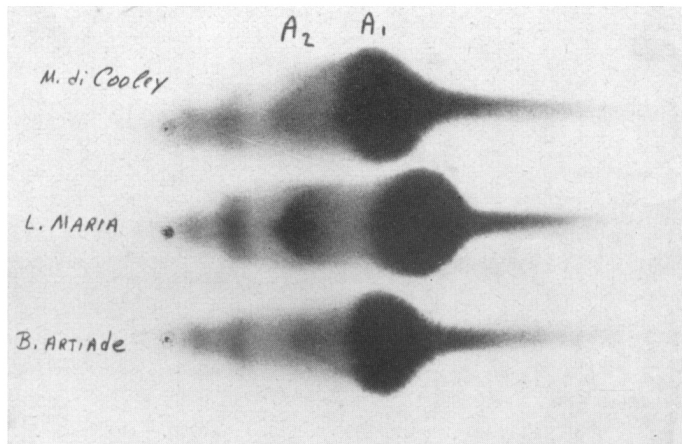


Fig. 2b. Notare l'evidente aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub> in entrambi i tracciati superiori appartenenti al padre e alla nonna di Artiade. In basso la sorella di Artiade che presenta una frazione A<sub>2</sub> molto meno marcata e che rientra nei limiti della norma

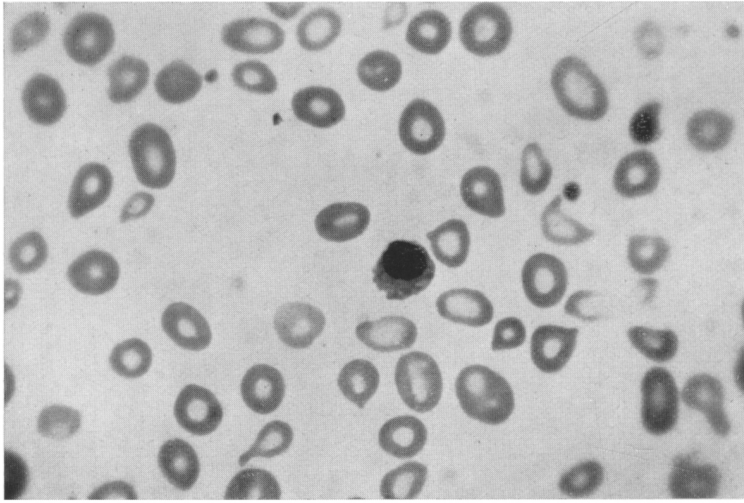


Fig. 3. Sangue periferico di B. Artiade. Evidente aniso-poichilocitosi; eritroblasto policromatofilo al centro del campo

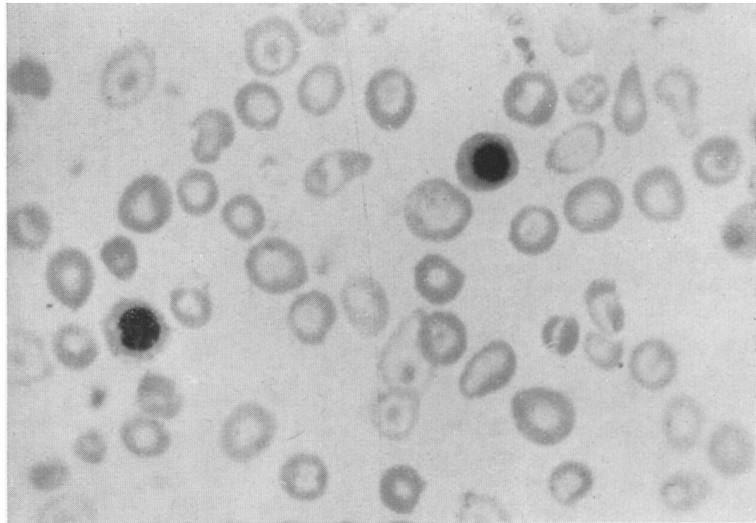


Fig. 4. Sangue periferico di B. Sandra. Evidente aniso-poichilocitosi, emazie a bersaglio ed eritroblasti ortocromatici

Se si può obiettare che tale assenza non è valida per il caso N. 1 data l'età della piccola paziente (15 mesi) dal momento che lo sviluppo della facies e le alterazioni ossee nel morbo di Cooley compaiono sempre in un periodo molto tardivo della malattia, quanto più sopra esposto si verifica in pieno nella osservazione N. 2 data l'età di questo malato (cinque anni) periodo nel quale se si fosse trattato di un tipico morbo di Cooley avrebbero dovuto essere presenti le tipiche alterazioni scheletriche e la facies.

---



Fig. 5. B. Sandra. Fotografia ripresa alla età di 2 anni. Non si nota alcun accenno alla facies orientaloide del Cooley



Fig. 5a. La stessa della figura precedente ripresa di profilo

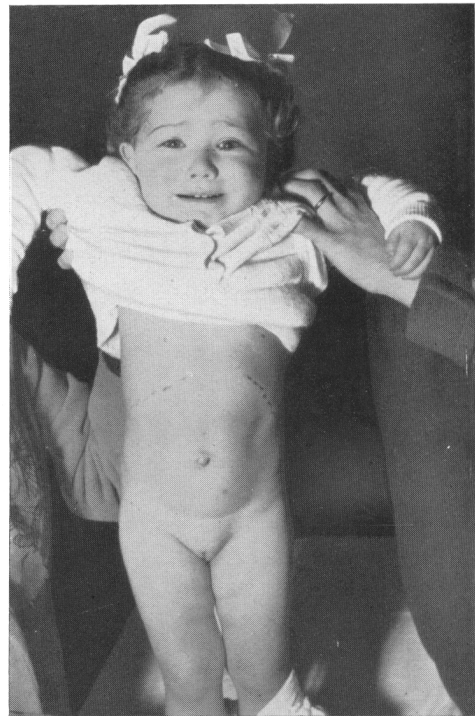
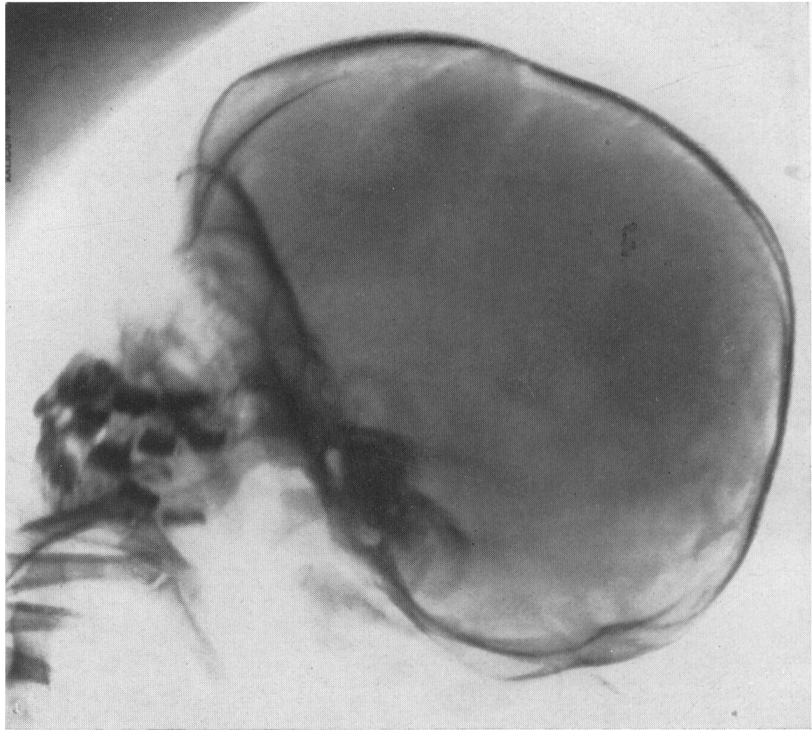


Fig. 5b. Sempre lo stesso soggetto. Notare la completa assenza di epato-splenomegalia

La fig. 5 comunque che si riferisce alla piccola Sandra, riproduce una fotografia recentissima della paziente all'età di due anni, dove come è evidente, manca nel modo più assoluto l'accento alla facies mentre il quadro ematologico periferico non si discosta molto da quello primitivamente osservato (presenza di eritroblasti, spiccatisima anisopoichilocitosi delle emazie).

Nei casi da noi osservati quindi mancano tre caratteristiche del tipico morbo di Cooley e cioè in primo luogo il dato genetico riferibile alla assenza della stigmata mi-

Fig. 6. X grafia del cranio di B. Sandra all'età di 15 mesi. Non sono evidenziabili alterazioni ossee a tipo Cooley. Da notare comunque che a questa età, anche nel Cooley tipico, le alterazioni ossee non sono evidenti e spiccate



crocitemica in uno dei genitori, in secondo luogo le alterazioni ossee e successivamente la facies mentre sono presenti un tipico quadro ematologico con eritroblastosi circolante, una alta percentuale di emoglobina alcali-resistente, una spiccatissima anemia ipocromica, un notevole ritardo di migrazione del tracciato elettroforetico della Hb e, nel secondo caso, una enorme epato-splenomegalia.

A tale proposito, per una sistemazione nosografica di questi malati pur non essendo frequente una simile combinazione, si è sentita la necessità di intraprendere un tentativo allo scopo di dirimere se il genitore portatore di sola emoglobina  $A_2$  elevata poteva ascrivarsi o meno nel novero dei veri microcitemici pur non presentando i rimanenti caratteri ematologici di tale condizione.

D'altra parte il problema non è così semplice come potrebbe in apparenza sembrare poichè se la microcitemia, intesa come un complesso di dati ematologici, può manifestarsi quasi sempre completa nel suo corredo di costanti, altre volte il gene, assumendo una diversa espressività può manifestarsi con l'assenza di alcune caratteristiche come ad esempio la mancanza della iperesistenza osmotica eritrocitaria, (nel 3% circa dei soggetti microcitemici le resistenze globulari sono normali) oppure con alterazioni morfologiche meno spiccate etc.

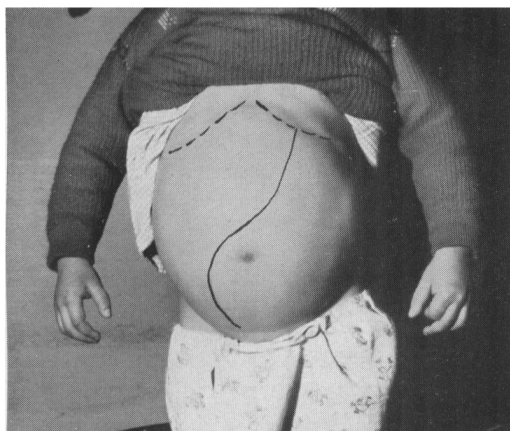


Fig. 7a. Lo stesso soggetto della figura precedente. Aspetto globoso dell'addome, quasi completamente occupato da una enorme epato-splenomegalia



Fig. 7b. Artiade; Notare come la facies sia del tutto normale e non rammenti neanche lontanamente quella del Cooley



Fig. 8 Aspetto radiografico del cranio di B. Artiade. Non si notano alterazioni di entità corrispondente a quelle in genere presenti in soggetti affetti da morbo di Cooley all'età di sei anni

Molto semplicemente, in via del tutto ipotetica, si potrebbe in primo tempo pensare che la microcitemia in questi soggetti, meno espressa nei comuni caratteri ematologici, si manifesti con il solo aumento della frazione  $A_2$ .

Se così fosse l'indagine ematologica negli ascendenti o collaterali evidenzerebbe qualche componente del nucleo familiare in cui sarebbe chiaramente dimostrabile la stigmata microcitemica, o almeno qualche costante ematologica della stessa, il che non si è mai verificato nei casi da noi esaminati.

E ancora non si può omettere come la microcitemia, essendo la risultante di un complesso di costanti ematologiche che necessitano di una valutazione di insieme, il riscontro di una sola microcitosi o iperresistenza osmotica isolatamente senza alcun altro segno della stigmata non ci permetterà di porre la diagnosi di Trait-talassemico.

Se poi l'aumento della sola frazione emoglobinica  $A_2$  ha lo stesso valore di una delle costanti più sopra menzionate, il riscontrarla isolatamente può essere espressione di stigmata talassemica?

A tale quesito si potrebbe rispondere negativamente per le ragioni già esposte però non può essere omesso come questo dato sia meno suscettibile di variazioni individuali più di quanto non possa essere una ipocromia, una microcitosi, una lieve anisochilocitosi.

Non ci sentiamo attualmente di rispondere in maniera definitiva in un senso o nell'altro al quesito che ci eravamo proposti anche perchè se è vero che l'aumento della  $A_2$  è reperto quasi costante nel soggetto microcitemico, pur tuttavia se pur raramente, è dato osservare un valore di tale frazione emoglobinica contenuto in limiti normali anche in soggetti certamente portatori della stigmata (5) (6) (7).

Dal momento che non ci sembra cosa facile una interpretazione in questo senso, rimane difficile stabilire con certezza una posizione nosografica di quei malati che per certi aspetti sono molto simili al morbo di Cooley ma nei quali non è possibile portare come base il criterio anamnastico-ematologico dell'omozigotismo rispetto alla microcitemia per la posizione incerta di uno dei due coniugi.

Silvestroni e Bianco, che già si sono interessati di questo problema, hanno osservato come nei figli malati di questi soggetti manchino due caratteristiche fondamentali della malattia di Cooley e cioè la tipica facies e le alterazioni scheletriche per cui sembrava forse più accettabile l'ipotesi che appartenessero alla categoria dei malati di « anemia microcitica costituzionale grave ». (3). Anche l'ulteriore decorso della malattia, pur considerando la imponente impronta ipocromica della anemia con la presenza in circolo di emazie nucleate, non ha mostrato alterazioni ossee dello scheletro a tipo morbo di Cooley e nemmeno una evidente evoluzione della facies in questo senso.

D'altronde nulla vieta che gli stessi rapporti genetici che nel capitolo delle emoglobinosi regolano una emoglobinogenesi abnorme tipo Hb S, Hb D, Hb L, ecc. vi possa essere, nei portatori di sola  $A_2$  elevata, al difuori di ogni condizione talassemica, un rapporto genetico che condiziona il solo aumento della frazione  $A_2$ .

Ciò è dimostrato anche nei nostri casi in cui è documentabile la trasmissione ereditaria del carattere isolato Hb  $A_2$  abbondante.

E ancora a sostegno di tale ipotesi si potrebbe aggiungere che se l'aumento della

---

frazione A<sub>2</sub> fosse condizionato dal gene della microcitemia non sarebbe possibile osservare un aumento della Hb A<sub>2</sub> senza qualcuno dei rimanenti caratteri della stigmata, evidenziabili almeno in qualche componente del nucleo familiare, come non sarebbe possibile osservare un microcitemico vero e proprio senza aumento della A<sub>2</sub> il che invece, pur di rado, è stato anche da noi notato. Forse, in attesa di ulteriori conoscenze a questo proposito, non sarebbe del tutto ingiustificato ravvicinare questi soggetti, portatori del carattere A<sub>2</sub> abbondante isolata, alla famiglia delle emoglobinosi vere e proprie e quindi, come già Silvestroni e Bianco hanno proposto, denominare « Malattia da Hb A<sub>2</sub> abbondante-Microcitemia » quei malati con una sindrome anemico-splenomegalica tipo Cooley, nati dalla unione di un soggetto microcitemico ed uno portatore di sola Hb A<sub>2</sub> elevata (8).

E ancora queste nostre osservazioni ci sembrano importanti considerate sotto un punto di vista retrospettivo per ciò che concerne una più esatta valutazione di quei numerosi casi riportati in letteratura non recente come forme simil-Cooley nei quali non era completamente dimostrato l'omozigotismo rispetto alla microcitemia e che pertanto, in base all'apparente eterozigotismo o al relativo lungo decorso, venivano considerati o come Cooley dell'adulto o come forme gravi di Talassemia Minor.

D'altronde molte descrizioni si sono avute in epoche in cui non si effettuavano ancora indagini elettroforetiche sulle emoglobine, e che di conseguenza, riesaminati sotto questo punto di vista, potrebbero ravvicinarsi ai casi da noi descritti.

Una parziale conferma alla ipotesi da noi più sopra espressa la si potrebbe avere da uno stesso dei nostri soggetti nel quale venne posta altrove la diagnosi di « Grave forma di Talassemia Minor » inquantochè uno dei genitori sembrava non portatore di microcitemia e nel quale non vennero effettuate indagini sulla emoglobina (Tale soggetto da noi esaminato era portatore solamente di una elevata quantità di Hb A<sub>2</sub>).

Il problema comunque si presenta di una importanza non indifferente specialmente nelle nostre zone (valle padana) non solamente dal punto di vista dottrinale.

Rimane comunque ancora aperto il problema se l'individuo portatore di una elevata frazione emoglobinica A<sub>2</sub> isolata si possa considerare come appartenente alla famiglia dei talassemici o per lo meno ad una particolare variante della stessa, oppure possa essere meglio inquadrato nel già cospicuo capitolo delle emoglobinosi come a noi sembrerebbe più agevole e plausibile ammettere, almeno sino a questo punto delle conoscenze in merito.

Se così fosse, tale condizione genetica sarebbe da considerarsi assai più pericolosa per la prole di quanto non lo sia ad esempio una emoglobina D o una emoglobina G o anche una emoglobina L quando si associano alla condizione microcitemica (come è stato osservato già da altri A. A. e da alcuni di noi a proposito della associazione Hb L—microcitemia che non provoca uno stato di malattia).

Dal punto di vista della pericolosità si potrebbe paragonare alla Hb S che, come è da lungo tempo ormai conosciuto, quando si trova associata alla condizione microcitemica dà luogo a quello stato di grave malattia che è universalmente conosciuta come « Anemia microdrepanocitica o malattia di Silvestroni e Bianco ».

---

Un altro esempio del genere può essere il doppio eterozigotismo da emoglobina E-Talassemia che a volte può condurre a quadri di malattia conclamata.

Ancora più suggestiva può divenire quest'ultima condizione, paragonata ai casi da noi descritti, se si osserva come la Hb E abbia la stessa velocità di migrazione elettroforetica della frazione  $A_2$  ma comunque da essa sempre distinguibile mediante la tecnica del « finger-printing » proposta da Ingram per la prima volta nei riguardi della Hb S (9). Rimane comunque il fatto che la maggiore frequenza della emoglobinosi E si ritrovi proprio in popolazioni di Malesi (50%), Eurasiani (17,12%), Nepalesi (5,36%), Cinesi (3,46%), come risulta da un interessante studio di Vella (10), condotto su diverse migliaia di soggetti nella penisola di Singapore e Malesia, in cui trovò una frequente associazione con la stigmata talassemica. Per valutare comunque il ruolo e la effettiva importanza del carattere Hb  $A_2$  elevata senza microcitemia bisognerebbe approfondire le seguenti due combinazioni genetiche di cui una attualmente non ci risulta sia mai stata osservata e che pertanto rimane nel campo di combinazioni puramente teoriche e cioè:

1) unione fra due soggetti solamente portatori di una percentuale di frazione  $A_2$  senza caratteri microcitemici.

2) unione di un soggetto microcitemico con Hb  $A_2$  in quantità normale e un secondo fornito di tutto il corredo ematologico della microcitemia compresa la Hb  $A_2$ .

Questa seconda combinazione è stata osservata in un ceppo familiare da Marinone e Coll. (11) dando luogo a figli in parte con tutti i caratteri della microcitemia, in parte con resistenza globulare osmotica aumentata e  $A_2$  normale quantitativamente, e a un figlio classificato come un tipico morbo di Cooley.

In questo caso la frazione  $A_2$  sembrerebbe giuocare un ruolo trascurabile nel determinismo genetico del figlio malato nel quale comunque è rispettato l'omozigotismo rispetto alla microcitemia dal momento che il genitore con Hb  $A_2$  quantitativamente normale era comunque portatore di tutti gli altri caratteri della stigmata.

In definitiva, pur considerando la grande importanza di simili osservazioni per una migliore discriminazione delle sindromi talassemiche o, adoperando un termine infelice, paratalassemiche, la loro frequenza non è molto elevata, analogamente a quanto abbiamo osservato per altre emoglobine abnormi, nella nostra regione (delta padano).

Ciò è una riprova di quanto questa nostra zona mostri un polimorfismo spiccato non solo nei riguardi del morbo di Cooley e le anemie a substrato microcitemico ma anche per le emoglobinosi vere e proprie come più volte è stato da noi richiamato (12) (13) (14) (15). Tuttociò impone oltre un incremento maggiore allo studio strettamente scientifico del problema anche un maggiore impulso profilattico (come noi stiamo da tempo attuando) per depistare anche queste forme di non comune e non facile riconoscimento.



### Riassunto

Gli autori presentano due casi, per certi aspetti ematologici molto simili al morbo di Cooley, nei quali una accurata indagine geniticoematologica nei genitori e collaterali ha messo in evidenza un aumento della frazione emoglobinica A<sub>2</sub>, completamente disgiunta da ogni carattere microcitemico, nei coniugi di sesso maschile.

Se ne discutono gli eventuali rapporti con la stigmata microcitemica e si tenta un inquadramento nosografico fra le emoglobinopatie vere e proprie di questa rara combinazione genetica.

### Bibliografia

1. SILVESTRONI E., BIANCO I.: *Progr. Med.*, XIII, 8, 225, 1957.
2. SILVESTRONI E., BIANCO I., MODIANO G. e VALLISNERI E.: *Progr. Med.*, XIII, 21, 705, 1957.
3. SILVESTRONI E., BIANCO I.: *Il Policl. Sez. Prat.*, LXIV, 50, 1868, 1957.
4. CEPPELLINI R.: *Simposio di Genetica Ematologica VII Congresso della Società Internazionale di Ematologia*. Roma 1958.
5. KUNKEL H. G., CEPPELLINI R. e COLL.: *J. Clin. Invest.*, 36, 1615, 1957.
6. CARCASSI U., CEPPELLINI R. e COLL.: *Haemat.*, 42, 1635, 1957.
7. SILVESTRONI E., BIANCO I., MODIANO G. e VALLISNERI E.: *Progr. Med.*, XIII, 21, 705, 1957.
8. SILVESTRONI E.: *Il Policl., Sez. Prat.* LXVI, 40, 1373, 1959.
9. INGRAM V. M.: *Nature*, 138, 792-794, 1956.
10. VELLA F.: *Proceedings of the Centenary and Bicentenary Congress of Biology*, Singapore 1958.
11. MARINONE G., BERNASCONI C. e LUCCI R.: *Rass. Fisiol. Clin. Ter.*, 31, 6, 555, 1959.
12. LUCCI R., SOFFRITTI E.: *Min. Med.*, 50, 72, 2832, 1959.
13. LUCCI R., SOFFRITTI E.: *L'Arcisp. S. Anna*, XII, 3, 419, 1959.
14. LUCCI R., SOFFRITTI E., *Haemat. Lat.*, III, 2, 199, 1960.
15. SILVESTRONI E., BIANCO I., LUCCI R. e SOFFRITTI E.: *A. Ge. Me. G.* IX, 4, 472, 1960.

### SUMMARY

The AA. report 2 cases which are very similar to the Cooley disease and the careful genetic and haematologic observation of parents and relatives has pointed out an increase in the haemoglobin fraction  $A_2$  in the husbands

but no microcytaemic peculiarity at all.

After discussing the possible relationship to the microcytaemic stigmata the  $A_2$  try to see the case among the veritable haemoglobinopathies of this rare genetic form.

### RÉSUMÉ

Les auteurs rapportent sur 2 cas bien semblables à la maladie de Cooley en ce qui concerne certains aspects hématologiques.

Une diligente recherche chez les parents et les collatéraux a révélé une augmentation de la fraction hémoglobinique  $A_2$  chez les mâles

bien qu'il n'y ait pas de caractères microcytémiques.

Les auteurs considèrent les possibles relations avec les stigmates microcytémiques et essayent de les encadrer nosographiquement dans les véritables hémoglobinopathies de cette rare forme génétique.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser berichten ueber 2 Faelle die vom haematologischen standpunkt aus der Cooley Krankheit sehr aehnlich sind.

Eine sorgfaeltige Pruefung der genetisch haematologischen Komponenten bei Eltern und Verwandten hatte zur Folge die Feststellung einer Zunahme des haemoglobinishen Teils  $A_2$

bei den Ehemannern obwohl dabei keine mikrozytaemischen Merkmale anwesend waren.

Die Verfasser besprechen die annunbaren Beziehungen zu den mikrozytaemischen Stigmata und versuchen sie an die echten Haemoglobinopathien dieser seltenen genetischen Form anzureihen.