

Prof. Ignazio Gatto, Palermo

Origine della thalassemia

Cooley, cui si deve la descrizione nel 1925 della malattia che da lui prese il nome, pensò che il primo caso possa essere insorto come uno *sport* (1932) indicando pertanto la natura ereditaria del male. Lehndorff (1935), riconoscendo la malattia insorta come mutazione, confermò l'ipotesi ereditaria e, poichè gli ammalati non raggiungevano l'età adatta per la riproduzione, per spiegare il perpetuarsi del male nelle generazioni successive, suppose l'esistenza di una diatesi latente negli individui che rimanevano sani.

Anche Naegeli, presente alla comunicazione di Lehndorff, fu d'accordo nel considerare la malattia come costituzionale, familiare ed ereditaria.

La presenza di alterazioni ematologiche fra i familiari sani degli ammalati (Micheli e Coll., Ortolani, Angelini, Caminopetros, Chini, Gerbasi, Francaviglia, Gentili, Atkinson, Colarizzi e Biddau), documentando la supposizione di Lehndorff, fece ammettere a Caminopetros e a Chini il fondamento ereditario della malattia. Con mie ricerche pubblicate nel 1941 e 1942 ho per primo dimostrato che la thalassemia si trasmette come carattere monomero autosomico dominante che allo stato eterozigotico si presenta come stigmata (portatore sano della anomalia ematologica) ed in quello omozigotico come malattia di Cooley (carattere dominante con effetto letale omozigotico). Queste mie conclusioni furono poi successivamente e definitivamente confermate da Smith, Dameshek, Valentine e Neel, Silvestroni e Bianco, Vecchio ed altri. Nei miei citati lavori del 1941 e 1942 avevo individuato l'esistenza di una forma compensata di thalassemia caratterizzata da lieve anemia ed aumento di volume della milza. Nel 1947 Muratore e Silvestroni e Bianco misero in evidenza che la forma morbosa, descritta in Italia sotto la denominazione di ittero emolitico di Rietti e Greppi, possedeva uno stretto nesso ematologico e genetico con la stigmata ematologica presente nei familiari di malattia di Cooley.

Nel 1947 riconoscendo i legami ematologici e genetici fra le due condizioni eterozigotiche (portatore sano ed ammalato di ittero di Rietti e Greppi), ritenni che quanto noi conoscevamo sull'argomento, ben potesse essere spiegato col tipo di eredità che io avevo dimostrato essere alla base della malattia di Cooley e cioè che lo stesso gene per variazioni della sua espressività potesse allo stato di eterozigote dare ora la semplice anomalia ematologica, rilevabile negli individui sani, ora l'ittero di Rietti e Greppi, nel cui quadro rientrano le forme che io avevo definito come compensate.

Nello stesso lavoro del 1947 io ritenni necessario che fosse adottato un termine unico che designasse i tre stati in cui il carattere morboso può presentarsi, seguito dalla specificazione di ognuno di essi. Proposi di conservare il termine di *Thalassemia*, proposto nel 1932 da Whipple e Bradford, perchè più frequentemente usato, pur proponendo quello di *Microcarterocitosi* (*καρτερός* = resistente) che più esattamente definisse le caratteristiche del globulo rosso thalassemico (microcitosi, aumento della resistenza osmotica). Nella specificazione delle tre forme di *thalassemia* ritenni anche esatto differenziare il portatore sano di stigmata ematologica dall'ittero di Rietti e Greppi, che nella letteratura americana andavano entrambi sotto la denominazione di *thalassemia minor* e definire la stigmata come *thalassemia minima*, riservando il termine di *thalassemia minor* per l'ittero di Rietti e Greppi, mantenendo quello di *thalassemia maior* per la malattia di Cooley.

Il termine di *thalassemia minima* da me per primo proposto è stato universalmente accettato.

La osservazione che la malattia di Cooley era propria dei popoli abitanti il bacino orientale del mediterraneo indusse Baty Blackfan e Diamond (1932) a ritenere che essa fosse ereditaria e limitata ai popoli di più o meno diretta origine Greca e ad ammettere che la diffusione fosse avvenuta durante l'opera di colonizzazione operata da Alessandro Magno. Sin dal 1939 Chini affermava che la distribuzione della anemia mediterranea poteva essere spiegata ricercando nel mondo Greco l'origine della malattia.

Silvestroni, Bianco ed Alfieri (1952) in base ad elementi storici ed archeologici che comprovano che i territori dove è frequente la *thalassemia* hanno avuto nell'antichità larghi e prolungati contatti con la Grecia, hanno ammesso che questa anomalia ematologica sia giunta in Italia con le popolazioni Greche che in varie epoche vi si stabilirono. Anche per i casi osservati in altri paesi gli AA. ritengono che questi siano dovuti a contatti avuti nei secoli col mondo Greco.

Nel 1956 Römer e Dörken, fondandosi sulle proprie osservazioni condotte su perisiani ricoverati nella clinica medica di Amburgo (1955), hanno ritenuto che la *thalassemia* fosse propria dell'Asia e che alle nozze di Susa, durante le quali diecimila soldati di Alessandro Magno sposarono altrettante donne Persiane, siano state queste ultime a portare come dote anche la *thalassemia*.

Alla origine asiatica si ricollega anche l'ipotesi di Caminopetros (1952) che ritiene che la *thalassemia* sia stata portata dagli illirodinarici provenienti dall'Asia minore e che nei primi periodi dell'era storica invasero il mediterraneo orientale passando in Grecia e poi in Italia.

Orsini e Badetti (1955), fondandosi su una valutazione antropologica di Roux,

hanno rilevato che la distribuzione geografica della thalassemia ricalca quella di tre razze bianche (la mediterranea, la indo-afgana e la sud-orientale) le quali sono accomunate dal carattere di essere dolicocefalobruni e che secondo Vallois potrebbero essere designate come complesso mediterraneo *sensu lato*.

Secondo questa ipotesi evidentemente non vi sarebbe bisogno per spiegare la diffusione della thalassemia di invocare le migrazioni di popolazioni, essendo questo complesso razziale esteso lungo una striscia che va dalle estreme regioni occidentali del bacino mediterraneo sino all'India.

Nel 1941 mentre definivo per primo il carattere ereditario della thalassemia (carattere dominante con effetto letale omozigotico) portavo la documentazione che gli eterozigoti sani presentavano facce meso e comesoprosope (con prevalenza di queste ultime), caratterizzate da aumento assoluto del diametro bizigomatico, particolare sporgenza e larghezza degli zigomi e delle arcate bizigomatiche. Rifacendomi alla opinione di Biasutti che interpreta un tipo etnico con pomelli sporgenti vivente in Italia nella attualità come un relitto di elementi arcaici, ho interpretato il particolare aspetto della faccia dei thalassemici eterozigoti sani come un carattere trasmessoci da una razza paleomediterranea nella quale sarebbe insorta la mutazione « thalassemia ». Dopo i ritrovamenti fossili paleolitici fatti da Graziosi in Sicilia ho creduto individuare la razza in cui sarebbe insorta la thalassemia come quella paleolitica superiore cui appartenevano gli scheletri rinvenuti da Graziosi.

Non vi è dubbio che la distribuzione geografica della thalassemia ben si potrebbe spiegare con i continui contatti che già dall'epoca protostorica le popolazioni del mediterraneo centro-orientale hanno avuto con quelle dell'Asia minore e del bacino Mesopotamico, contatti ininterrottamente protrattisi fino al tempo della repubblica Veneta.

Sulla causalità di questi contatti con esattezza di riferimenti per primo ha insistito da noi Chini.

Un argomento probante per individuare in quale delle razze attuali, che costituiscono le popolazioni fra le quali si riscontra la thalassemia, sia insorta la mutazione potrebbe essere solamente dedotto da una conoscenza esatta della frequenza di essa fra le popolazioni in cui è stata fin ora riscontrata. Tale argomento a tutt'oggi ci manca perchè solo per l'Italia si hanno dati discretamente indicativi (Silvestroni e Bianco ed altri).

Appare infatti chiaro che se si volesse spiegare la distribuzione della thalassemia come dovuta al trasporto per migrazioni o colonizzazioni avvenute in tempi protostorici o storici, alte frequenze della thalassemia dovrebbero riscontrarsi solo in quelle regioni che avessero ricevuto un massiccio apporto umano proveniente dalla popolazione nella quale la mutazione sarebbe per prima insorta e che proprio in questa si dovrebbe osservare la frequenza maggiore.

Obiezioni fondate contro l'origine Greca della thalassemia sono state poste di recente da parte di un illustre maestro di storia antica, il Prof. Mazzarino. Egli nega che la presenza della malattia di Cooley in Sardegna possa essere spiegata con la colonizzazione Greca dell'isola, e fa rimarcare che la diffusione geografica del morbo di Cooley non si copre con quella della colonizzazione Greca e che pertanto l'ipotesi

di Silvestroni-Bianco-Alfieri in generale deve respingersi concludendo « che una spiegazione antropologica (e dunque preistorica) è da preferire, molto probabilmente, alla spiegazione storica ».

A convalidare la mancata corrispondenza fra diffusione della talassemia e colonizzazione Greca stanno anche le osservazioni fatte in Algeria (Zevaco), poichè sebbene dai più si ammetta che la colonizzazione Greca lungo la costa dell'Africa settentrionale non si estese al di là della Grande Sirti, solo per la Tunisia secondo Mazzarino può ammettersi che attorno al settimo secolo a. C. sia avvenuto l'inse-diamento di colonie Greche che furono poi completamente fenicizzate.

Al riguardo della opinione di Römer e Dörken che vedrebbero la patria prima della talassemia nella Persia mal potrebbero spiegarsi le notevoli frequenze osservate in Algeria per trasporto di sangue persiano ulteriore alla conquista di Alessandro. Basterebbe ricordare che a un contingente di dieci o undicimila soldati macedoni nel 324 A. C. fu permesso di ritornare in patria ma fu però loro prescritto di lasciare in Asia i figli avuti da donne orientali (G. Radet, Alessandro il Grande, Einaudi, Torino 1944, pag. 295).

A proposito della presenza della talassemia anche fra le popolazioni dell'Asia sud orientale (su di essa è fondata l'ipotesi di Orsini e Badetti) è necessario ricordare che vengono già espressi dubbi sulla identità di alterazioni ematologiche riscontrate in diverse parti del mondo e catalogate tutte come talassemia. Ad esempio Na-Nakon e Minnich affermano che, in base ai caratteri ematologici, i casi di talassemia descritti in Thailandia potrebbero essere non identici a quelli descritti nel mediterraneo.

Appare d'altra parte discutibile tutta la casistica pubblicata sotto la denominazione di talassemia prima dell'impiego dell'indagine elettroforetica. Infatti alcuni casi descritti come talassemia nei negri dopo la ricerca elettroforetica sono risultati essere dovuti ad emoglobinosi C omozigotica (Hartz e Schwartz, Schwartz e Mason).

Di recente inoltre Neel, Gerald e Diamond hanno sostenuto l'esistenza perlomeno di due (se non più) tipi di microcitosi: un tipo che comporta l'aumento dell'Hb A₂ (th. Classica) e un tipo nel quale l'Hb A₂ non è aumentata.

Data la notevole estensione geografica della talassemia più che ad apporto per migrazioni o colonizzazioni di popolazioni nelle quali primitivamente fosse insorta la mutazione, parrebbe più logico pensare che questa appartenesse già ad un fondo umano comune molto antico precedente, su cui le migrazioni e colonizzazioni successive si siano svolte ed incontrate. Ad un fondo umano che sia stato il substrato comune di popolazioni attuali createsi per incroci fra gli antichissimi abitatori e quelli ulteriormente arrivati.

Come ho già fatto rilevare nel mio primo lavoro del 1941 i portatori della talassemia minima presentano un particolare antropologico caratteristico, la sporgenza e larghezza degli zigomi e delle arcate zigomatiche, carattere che assolutamente non si riscontra fra le razze mediterranee, anche volendo includervi le razze indoafgana e la sudorientale e su questa estensione è fondata l'ipotesi di Orsini e Badetti. Il riscontrare questo carattere antropologico fra le razze mediterranee non può essere altrimenti spiegato che col persistere nella attualità di un carattere proprio di una

razza arcaica (Biasutti) paleomediterranea (Cipriani) e pertanto avvalorata la mia ipotesi che la mutazione « thalassemia » sia insorta in una razza paleolitica superiore essendo il carattere sporgenza delle arcate zigomatiche proprio di questa razza.

Un argomento a favore della mia ipotesi può dedursi per analogia; infatti la falcemia, mutazione che determina anche essa stati morbosi ittero-anemici splenomegalici cronici, è stata riscontrata anche fra i Vedda, che come è noto, rappresentano il relitto di una razza arcaica.

Inoltre le ricerche di Muratore e Pontecorvo non solo confermerebbero l'insorgenza della mutazione thalassemica nel paleolitico, ma darebbero la spiegazione del meccanismo attraverso il quale si sarebbe determinata.

Secondo Fisher e Coll. proprio nel periodo paleolitico sarebbe avvenuto l'urto fra popolazioni protoeuropee, costituite prevalentemente da soggetti Rh negativi e popolazioni provenienti dall'oriente con bassa percentuale di soggetti Rh negativi, e questo urto Rh sarebbe stato causa di frequenti mutazioni.

La osservazione che nelle regioni Italiane con minore frequenza di soggetti Rh negativi (provincia di Ferrara, Sicilia, Sardegna) si osserva la più elevata frequenza di thalassemia fa pensare a Muratore e Pontecorvo che la mutazione sia insorta nel paleolitico a causa dell'urto Rh.

Chini autorevolmente così si esprime: « Nulla vieta di pensare, data la coincidenza di epoca, quale risulta dalle osservazioni di P. Graziosi, che anche la mutazione che ha dato origine alla stigmata ematica mediterranea sia sorta proprio in tale occasione e per tale causa ».

Infine debbo discutere delle deduzioni che Maxia e Cossu hanno tratto dallo studio di alcuni crani sardi. Su 395 crani dal periodo neolitico all'attuale (95 di essi esaminati radiologicamente) gli AA. non hanno riscontrate alterazioni radiologiche riferibili a quelle della malattia di Cooley. Gli AA. ritengono che l'ipotesi di una presunta razza paleomediterranea con relitti viventi in Sicilia e Sardegna è lungi dall'essere dimostrata anche perchè in Sardegna non sono stati riscontrati resti umani paleolitici. Alla opinione di Maxia e Cossu si può fare la elementare obiezione che, ad esempio, non saremmo autorizzati ad escludere l'esistenza della malattia di Cooley in Sardegna se su 95 sardi attualmente viventi presi a caso non riscontrassimo segni radiologici di questa malattia, il che ritengo sarebbe la più facile evenienza, potendosi assolutamente escludere che le malattie thalassemiche raggiungano in Sardegna la percentuale di 1/95 abitanti. Il non avere riscontrato poi resti umani fossili paleolitici in Sardegna non esclude che questi vi siano. Anche chi non è cultore di paleoantropologia conosce l'estrema rarità di questi ritrovamenti, senza dire che dalle conclusioni di Maxia e Cossu sarebbe legittimo dedurre che non debba ammettersi l'esistenza dell'uomo paleolitico se non là, dove se ne fossero ritrovati i resti fossili, il che è ovviamente arbitrario.

Ho esaminato tutte le ipotesi che sono state emesse sulla origine della mutazione « thalassemia » e dall'analisi critica di esse mi pare possa ancora ammettersi per gli argomenti suesposti, che quella da me proposta (insorgenza in una razza paleolitica superiore) a tutt'oggi rimanga quella che riposa sugli argomenti più fondati.

Bibliografia

- J. M. BATY, K. D. BLACKFAN, L. K. DIAMOND: Blood studies in infants and in children « erythroblastic anaemia »: A clinical and pathologic study. *Am. J. Dis. Child.*, 43; 607; 1932.
- BIASUTTI: Razze e popoli della terra; Utet; Milano; 1941.
- V. CHINI: Emopatie mediterranee; *Rec. Prog. Med.* 16; 289; 1954.
- J. CAMINOPETROS: The sickle cell anomaly as a sign of mediterranean anemia; *Lancet*; n. 262; 687; 1952.
- L. CIPRIANI: Appunti antropologici sulla Sardegna, *L'universo*, 15, 923, 1934.
- T. B. COOLEY, P. LEE: Erythroblastic anemia. Additional comments. *Am. J. Dis. Child*; 43; 607; 1932.
- I. GATTO: Ricerche sui familiari di bambini affetti da malattia di Cooley, *Soc. Ital. Ped. Sez. Sic.* 14-XII-1941; *Arch. Ital. Ped. Puer.* 9, 128, 1942.
- Sulla ereditarietà della malattia di Cooley. *Min. Med.* 19, I, 194, 1948.
- Forme ed ereditarietà della talassemia (Microcarterocitosis). *Pol. Inf.* 16, 236, 1948.
- M. GERBASI: La malattia di Cooley. *Atti I Congresso Patologia Mediterranea*, 1, 104, 1948.
- P. GRAZIOSI: Gli scavi dell'Istituto Italiano di Paleoetnologia umana nella grotta di San Teodoro. Spinelli. Firenze, 1942.
- H. LEHNDORFF: Die erythroblastenanämie. *Erg. inn. Med. u. Kindh.* 50; 568; 1936.
- S. MAZZARUNO: Fra oriente ed occidente. *Nuova Italia*. Firenze, 1947.
- *Orpheus*, 3, 86, 1956.
- C. MAXIA, D. COSSU: Ricerche anatomiche e radiografiche dei segni del morbo di Cooley nei crani sardi dal periodo neolitico a quello medioevale moderno, *Ann. Ital. Ped.* 3, 415, 1950.
- F. MURATORE, M. PONTECORVO: Considerazioni sui rapporti fra sindromi emopatiche mediterranee e fattore Rh. *Progresso Medico*, 9, 301, 1953.
- A. ORSINI, L. BADETTI: Nosologie, Etiologie et Pathogenèse des thalassémies. XV Cong. Ped. Lang. Franc., Marseille, 1955.
- A. ROMER, H. DORKEN: Die neuen Erkenntnisse über die geografische Verbreitung der Thalassémie. *Folia Haem.*, 1, 96, 1956.
- B. ROUX: La répartition géographique de la tare thalassémique dans le monde. Thèse. Marseille, 1955.
- E. SILVESTRONI: Microcitemia costituzionale e malattie a substrato microcitemico costituzionale. 50° Congr. *Soc. Ital. Med. Int.*, 50, 108, 1949.
- S. BIANCO, N. ALFIERI: Sulle origini della microcitemia in Italia e nelle altre regioni della terra. *Medicina*, 2, 187, 195.
- G. H. WHIPPLE, G. L. BRADFORD: Racial or familial anemia of children *Am. J. Dis. Child.*, 44, 336, 1932.
- P. ZEVACO: Contribution a l'étude de la thalassémie chez l'indigène musulman Nord-African. Michaud. Alger, 1952.

Riassunto

Dall'esame critico di tutte le ipotesi sulla origine della Talassemia quello che appare più sostenibile è l'insorgenza in una razza paleomediterranea.

RÉSUMÉ

A l'examen critique des hypothèses sur l'origine de la Thalassémie celle qui semble la plus soutenable est sa première apparition chez une race paleoméditerranéenne.

SUMMARY

On examining all the hypotheses on thalassemia the one that seems more reliable in the onset in a paleomediterranean race.

ZUSAMMENFASSUNG

Von dem kritischen Examen aller Hypothesen über die Herkunft der Thalassemie, scheint die haltbarste, die erste Erscheinung in einer paleomediterranischen Rasse.