

Osservazioni sulla distribuzione delle anomalie mediterranea e drepanocitica in tre famiglie calabresi¹

D. Gigante, U. Santagati, R. Ghione

L'osservazione, prima di un malato di anemia mediterranea e quindi di una sua cugina affetta da anemia drepanocitica, ricoverati nel nostro Istituto, ci ha portati ad estendere la nostra indagine sulle loro famiglie residenti in Rossano Calabro (Cosenza).

Abbiamo così potuto raccogliere i dati concernenti tre ceppi familiari, fra di loro imparentati, nei quali erano presenti, nel primo le anomalie mediterranea e drepanocitica, nel secondo l'anomalia mediterranea e nel terzo quella drepanocitica.

Ci siamo quindi indotti a riferire dettagliatamente sui risultati dei nostri rilievi data la singolarità e la rarità di queste famiglie, delle quali presentiamo l'albero genealogico.

Casistica

Riferiamo tutti i casi da noi presi in esame nell'ordine seguito nell'albero genealogico.²

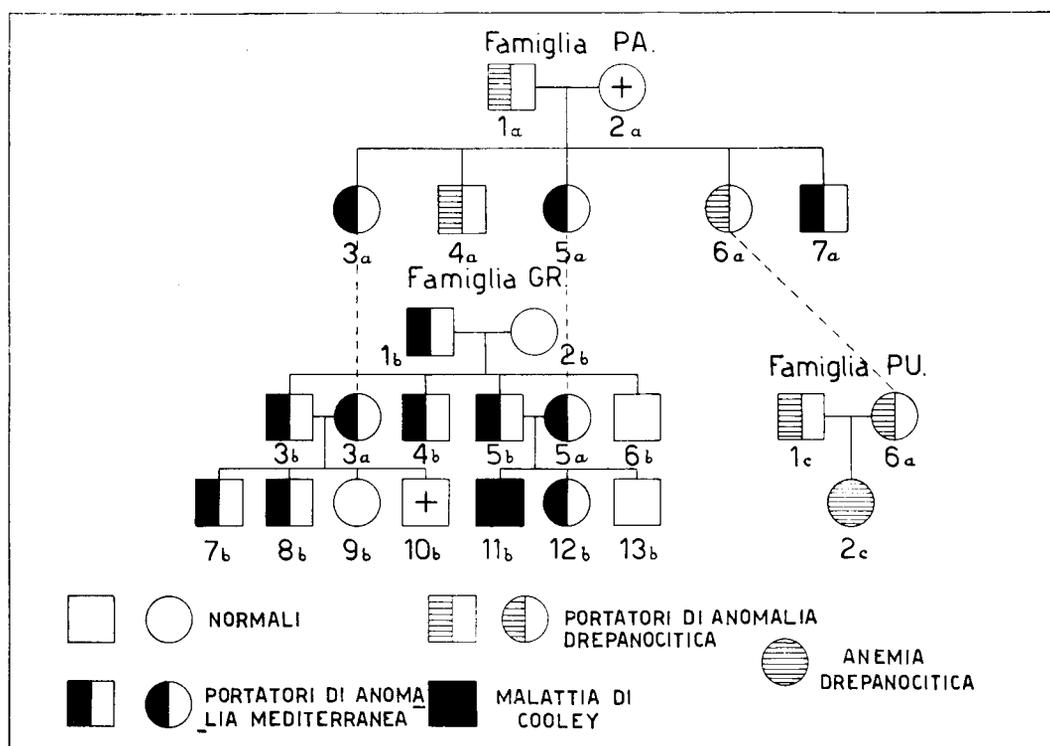
- 1a Pa. Gennaro, a. 80. Anomalia drepanocitica. Hb g 16,0%. G. R. 5.100.000. v. gl. 0,98.
Res. glob. (Simmel: 0,4) 99%. Vol. glob. 103 μ^3 .
Hb S 40, 6%. Hb ar 1,36% (fig.1). Eritrociti: fenomeno falcemico presente.
- 2a Pa. Cosima. Deceduta, non si hanno notizie.
- 3a Pa. Luigina, a. 44. Anomalia mediterranea. Hb g 12,2%. G. R. 4.600.000. v. gl. 0,82.
Res. glob. (Simmel: 0,4) 89%. Vol. glob. 88 μ^3 .
Hb A₂ 3,59%. Hb ar 1,35%. Eritrociti: discreta poichilocitosi.
- 4a Pa. Alfredo, a. 36. Anomalia drepanocitica. Hb g 15,0%. G. R. 5.400.000. v. gl. 0,90.
Hb S 74%. Hb ar 1,64% (fig. 1). Eritrociti: fenomeno falcemico presente.

¹ Il lavoro è dovuto in parti eguali ai tre Autori.

² Per lo studio delle emoglobine è stata eseguita: 1. elettroforesi su carta secondo la tecnica di Silvestroni e Bianco per la evidenziazione della frazione Hb A₂; 2. elettroforesi su piastra d'amido secondo Kunkel e dosaggio delle frazioni emoglobiniche, dopo eluizione, con lo spettrofotometro di Beckman DU a 540 my.

La denaturazione alcalina è stata ottenuta con il metodo di Liquori e Bertinotti, modificato da Silvestroni e Coll. Le ricerche elettroforetiche sono state eseguite presso il Centro di studi della Microcitemia di Roma, diretto dal prof. Silvestroni, che vivamente ringraziamo.

- 5a Pa. Rosina, a. 32. Anomalia mediterranea. Hb g 12,8%. G. R. 5.800.000. v. gl. 0,68. Res. glob. (Viola) 0,26/0,44. (Simmel: 0,4) 79,4%.
Hb A₂ 3,12%. Hb ar 1,78% (fig. 1). Vol. glob. 81 μ³. Eritrociti: lieve poichilocitosi, discreta ipocromia.
- 6a Pa. Antonietta, a. 30. Anomalia drepanocitica. Hb g 15,2%. G. R. 4.800.000. v. gl. 0,99. Res. glob. (Viola) 0,34/0,46. (Simmel: 0,4) 98,6%.
Vol. glob. 93 μ³. Hb S 39,1%. Hb ar 1,24% (fig. 1).
Solub. (2,24 M) 1,07%. Eritrociti: fenomeno falcemico presente.
- 7a Pa. Giuseppe, a. 27. Anomalia mediterranea. Hb g 14,0%. G. R. 5.500.000. v. gl. 0,80. Res. glob. (Simmel: 0,4) 75%. Vol. glob. 72 μ³.
Hb A₂ 3,77%. Hb ar 0,82%. Eritrociti: normali.



Albero Genealogico

- 1b Gr. Giovanni, a. 76. Anomalia mediterranea. Hb A₂ 3,14%.
Eritrociti: lieve anisocitosi, alcuni ellipsociti.
- 2b Gr. Bambina, a. 66. Normale. Hb A₂ 2,42%. Eritrociti: normali.
- 3b Gr. Antonio, a. 43. Anomalia mediterranea. Hb g 14,8%. G. R. 6.300.000. v. gl. 0,69. Res. glob. (Simmel: 0,4) 90%. Vol. glob. 73,3 μ³.
Hb A₂ 3,68%. Hb ar 1,06%. Eritrociti: lieve anisocitosi.

5b Gr. CARMINE
Anomalia mediterranea

11b Gr. FRANCO
Morbo di Cooley

5a Pa. ROSINA
Anomalia mediterranea

1c Pu. FRANCESCO
Anomalia drepanocitica

2c Pu. FILOMENA
Anemia drepanocitica

6a Pa. ANTONIETTA
Anomalia drepanocitica

1a Pa. GENNARO
Anomalia drepanocitica

4a Pa. ALFREDO
Anomalia drepanocitica

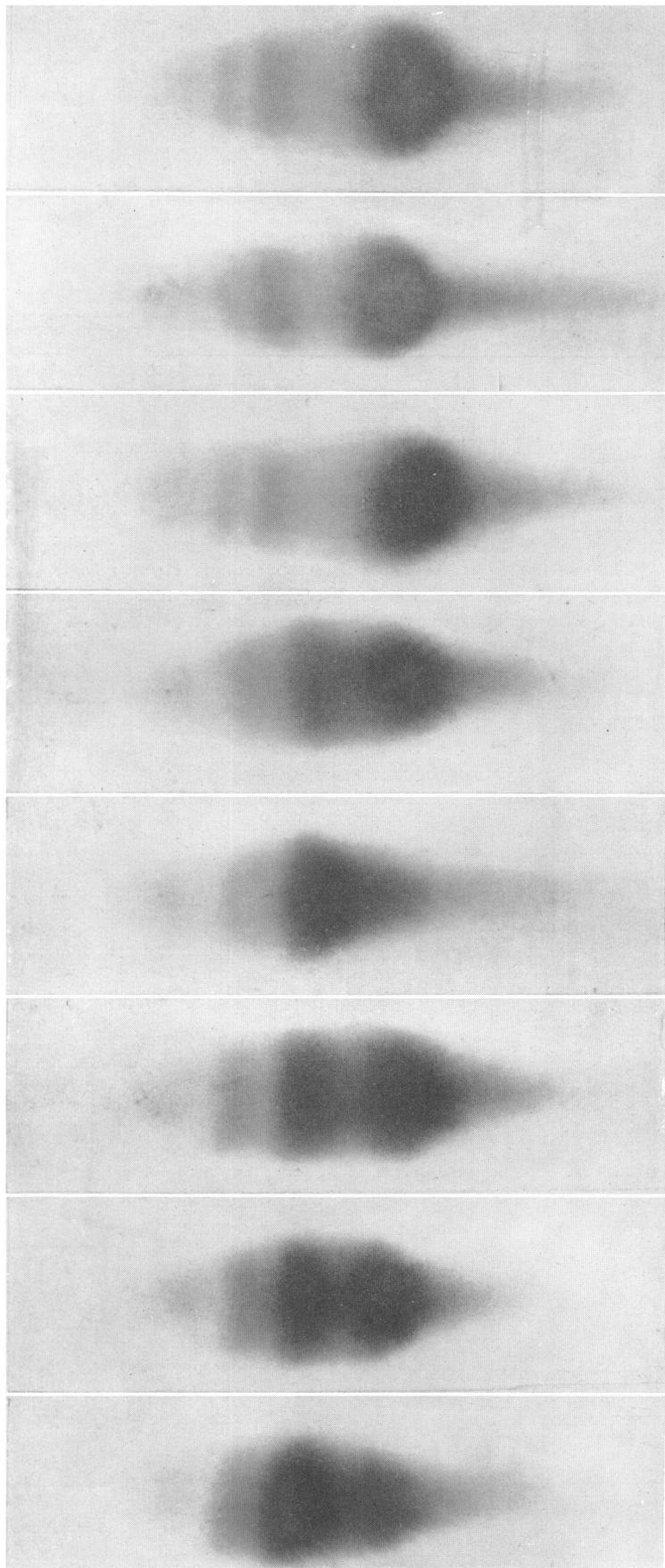


Fig. 1. Elettroforesi di Hb su carta a pH alcalino

- 4b Gr. Giuseppe, a. 37. Anomalia mediterranea. Hb g 12,8%. G. R. 4.800.000. v. gl. 0, 83. Vol. glob. 84 μ^3 . Hb A₂ 3,28%. Hb ar 0,77%.
Eritrociti: lieve aniso-poichilocitosi ed ellipsocitosi.
- 5b Gr. Carmine, a. 36. Anomalia mediterranea. Hb g 15,4%. G. R. 6.000.000. v. gl. 0,80. Res. glob. (Viola) 0,26/0,44. (Simmel: 0,4) 81,1%.
Hb A₂ 3, 61%. Hb ar 1,62% (fig. 1). Vol. glob. 80 μ^3 . Eritrociti: lieve anisocitosi.
- 6b Gr. Biagio, a. 33. Normale. Hb A₂ 2,10%. Hb ar 1,34%. Eritrociti: normali.
- 7b Gr. Giuseppe, a. 17. Anomalia mediterranea. Hb A₂ 3,60%. Hb ar 1,37%. Eritrociti: lieve poichilo-ellipsocitosi; alcuni schistociti, numerose forme a bersaglio.
- 8b Gr. Pierino, a. 13. Anomalia mediterranea. Hb A₂ 3,62%. Hb ar 1,37%. Eritrociti: lieve poichilocitosi, discreta ipocromia e microcitosi, numerosi elementi a bersaglio.
- 9b Gr. Giovanna, a. 10. Normale.
- 10b Gr. Pasquale. Deceduto a sei mesi.
- 11b Gr. Franco, a. 11. Morbo di Cooley.

Nato a termine da parto eutocico, alla nascita appariva di aspetto normale. Allattamento materno per 6 mesi. Dentizione iniziata a 9 mesi, deambulazione e favella ad un anno. Sviluppo fisico precario, normale quello psichico. Accentuato pallore cutaneo. Continuando ad essere minorate le sue condizioni generali iniziò a frequentare la scuola all'età di 7 anni. Ad 8 mesi, visitato da un medico per disturbi dispeptici, fu riscontrata splenomegalia. All'età di 4 anni fu ricoverato in ospedale, dove furono praticati accertamenti (esame emocromocitometrico, puntura della milza), il risultato dei quali non è stato possibile conoscere con esattezza. Sporadicamente sono state trovate feci alquanto scure ed urine con abbondante sedimento rossastro. A 5 anni morbillo.

Nel 1955, nel corso di un nuovo controllo medico, venne eseguito un esame radiologico dello scheletro ed un esame emocromocitometrico e posta diagnosi di « anemia mediterranea ». Furono allora praticate 8 trasfusioni di sangue settimanali di 100 cc ed un trattamento a base di cobalto e ferro. Tali terapie non dettero risultati favorevoli e pertanto nel 1957 fu nuovamente sottoposto a controllo medico a Napoli, dove venne formulata diagnosi di Morbo di Cooley.

Essendo le condizioni generali ulteriormente scadute il p. è stato ricoverato il 27.9.1958 nel nostro Istituto.

ESAME OBIETTIVO.

Condizioni generali e stato di nutrizione discreti. Marcato stato di ipoevolutismo somatico. Altezza: m. 1.22; peso corporeo kg. 25. Cute pallida, con lieve sfumatura gialla. Mucose scarsamente irrorate. Muscolatura tonica, scarsamente sviluppata. Apparato scheletrico: alterazioni della conformazione delle ossa del cranio, del naso e dei mascellari (fig. 2) ed accentuato grado di lordosi del tratto lombare della colonna vertebrale. Apparato articolare indenne. Si palpano piccoli linfonodi in tutte le stazioni superficiali, non dolenti, di consistenza molle elastica, isolati.

Capo: dolicocefalo. I movimenti di lateralità, flessione ed estensione non provocano dolore. Le ossa frontali presentano una prominenza anteriore, quelle nasali sono appiattite ed allargate verso la base, con dorso a sella.

Globi oculari: bene mobili. Lieve subittero delle sclere. Pupille isocoriche, normoreagenti alla luce ed alla accomodazione. Non dolenti i punti di emergenza dei nervi cranici. Fondo dell'occhio normale.

Cavo orale: maleocclusione dell'arcata dentaria superiore per sporgenza anteriore dei processi dentari incisivi e canini. Inarcamento ogivale del palato duro. Denti sani. Retrobocca e faringe normali.

Collo: di forma e volume normali.

Torace: simmetrico, svasato alle basi, angolo xifoideo ristretto. Nulla alla palpazione.



Fig. 2. Caso 11b - Gr. Franco

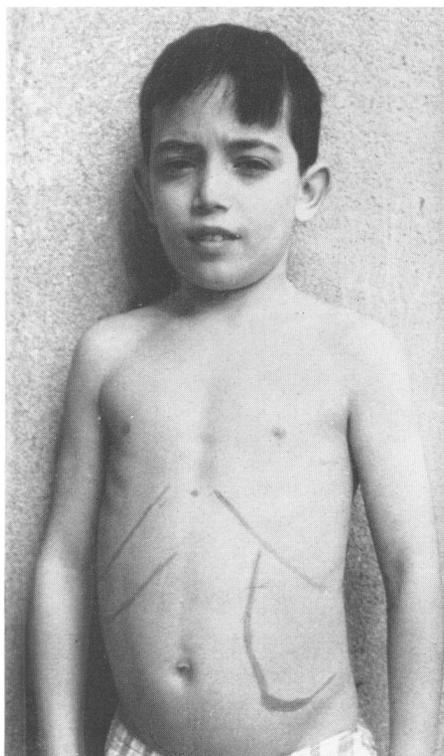


Fig. 3. Caso 11b - Gr. Franco

Alla percussione suono chiaro polmonare, basi mobili. All'ascoltazione murmure vescicolare su tutto l'ambito.

Cuore: aia cardiaca aumentata, debordante mezzo centimetro dalla marginosternale destra; itto della punta palpabile sulla mammillare al V spazio. All'ascoltazione, sulla punta, soffio sistolico dolce, che si rinforza sull'area mesocardica.

Addome: globoso, trattabile, non dolente. Cicatrice ombellicale appianata.

Milza: in alto al VII spazio, palpabile in basso a 5 cm oltre l'ombellicale trasversa e medialmente lungo il prolungamento dell'emiclaveare, di consistenza duro lignea, a superficie liscia, non dolente (fig. 3).

Fegato: in alto al V spazio, in basso deborda 3 cm e mezzo dall'arco, di consistenza molle elastica, non dolente, con bordo assottigliato ed a superficie liscia (fig. 3).

Testicoli: si palpino, normalmente discesi nella borsa scrotale, ipoplasici, della grandezza di un piccolo fagiolo.

Sistema nervoso: indenne.

ESAMI DI LABORATORIO

| <i>All'ingresso</i> | | <i>Formula leucocitaria %</i> | |
|--|-----------|-------------------------------|-------|
| Hb | g 9,4% | granulociti | n. 60 |
| Gl. rossi | 3.680.000 | granulociti | e. 4 |
| v. gl. | 0,76 | granulociti | b. 1 |
| Gl. bianchi | 7.100 | monociti | 4 |
| All'esame degli strisci di sangue periferico | | linfociti | 25 |
| notevole grado di anisopoichilocitosi degli | | metamielociti | n. 1 |
| eritrociti con numerosi anulociti, forme a | | eritroblasti | p. 1 |
| bersaglio e schistociti (fig. 4). | | eritroblasti | o. 4 |

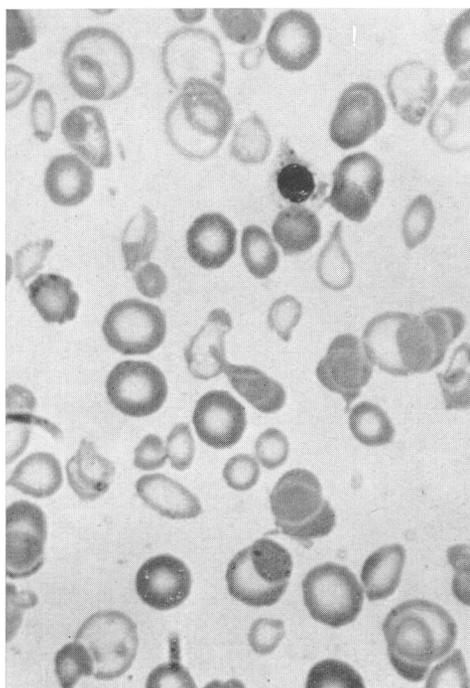


Fig. 4. Caso 11b - Gr. Franco: sangue periferico. Presenza di anisopoichilocitosi di alto grado e di un eritroblasto ortocromatico

Reticolociti: 16%. Ematocrito: 26%. Esame urine: si è rilevato soltanto urobilina ++ e pigmenti biliari +. Velocità di eritrosedimentazione: 1 ora 13; 2 ora 23 I.K. 12, 25.

Esame del midollo osseo prelevato alla cresta iliaca. Si raccoglie materiale midollare molto abbondante. Emomiogramma %: emocitoblasti 0,2; mieloblasti 0,9; promielociti 2,2; mielociti n. 7,9; mielociti e. 1,8; mielociti b. 0,1; metamielociti n. 10,2; segmentati n. 6,2; segmentati e. 1,4; linfociti 3,9; monociti 1,0; istiociti 1,9; plasmociti 1,2; megacariociti 0,1; mastociti —; proeritroblasti 8,1; eritroblasti b. 20,5; eritroblasti p. 21,3; eritroblasti o. 11,1. Rapporto leucoeritroblastico: 0,50. Numerose le cariocinesi della serie rossa. Sono presenti proeritroblasti voluminosi a due nuclei accanto ad elementi, soprattutto policromatici ed ortocromatici, di piccole dimensioni (microeritroblasti). Nella maggioranza degli elementi sono presenti varie alterazioni nucleocitoplasmatiche specialmente a carico della tingibilità citoplasmatica, e di asincronia di maturazione (fig. 5).

29. 9. 958. Hb g 8,2% G. R. 3.900.000 v. gl. 0,61 G. B. 4.700. Resistenze globulari: (Viola) 0,22/0,44; (Simmel: 0,4) 66%. Reticolociti 21%. Vol. glob. 49 μ 3. Hb A₂ 6,85%; Hb ar 12,9% (fig. 1). Sol. (2,58 M) 1,20%.

Esami radiologici: non si rinvencono alterazioni ossee a focolaio caratteristiche nè segni di reazione periostale. Si nota invece una condizione osteoporotica poco marcata degli arti. La colonna vertebrale presenta una trabecolatura a larghe maglie con trabecolatura

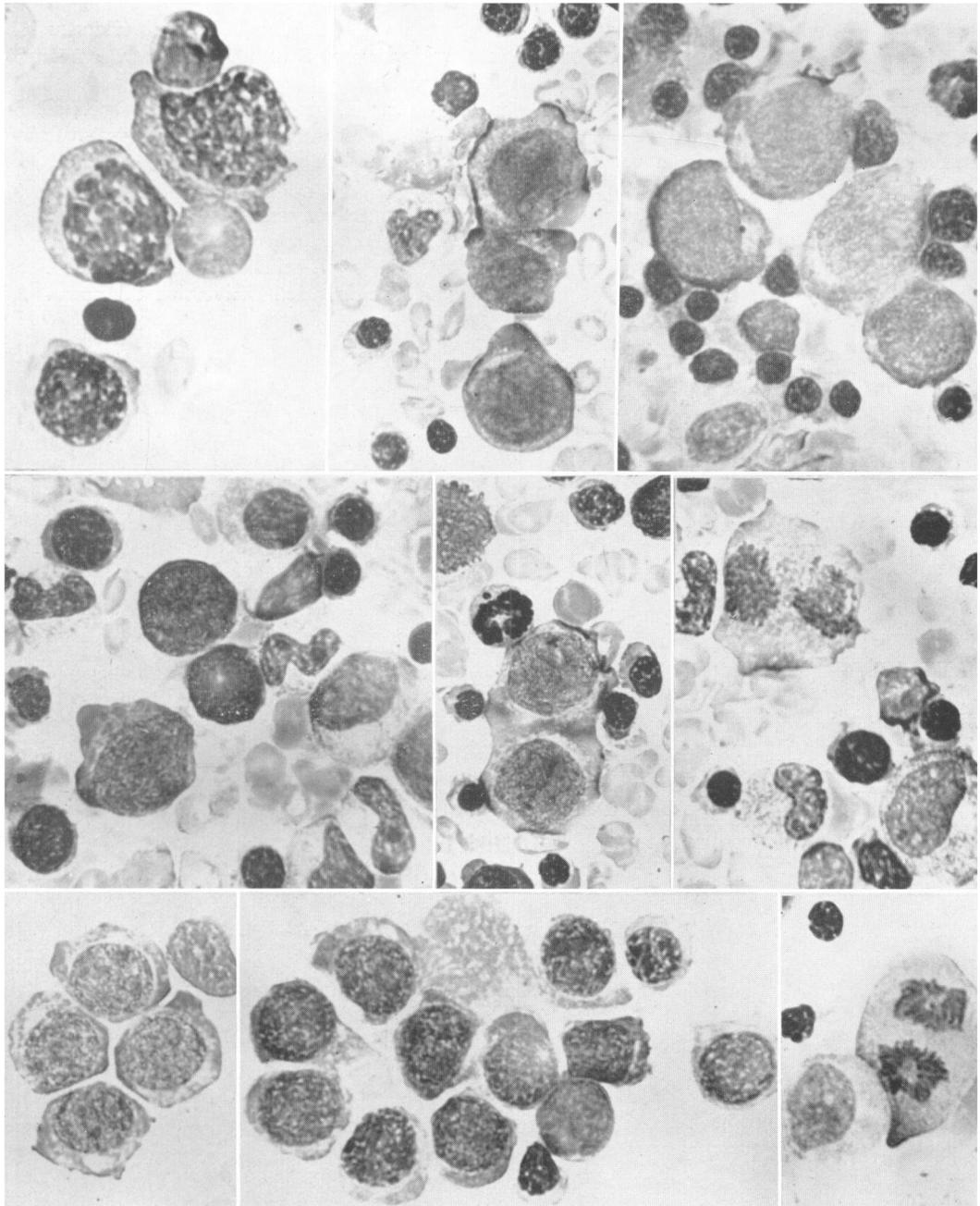


Fig. 5. Caso 116 - Gr. Franco: midollo osseo. Vari aspetti dell'intensa proliferazione eritroblastica

residua bene evidente, specie nel tratto lombare. Questa situazione, del resto riscontrabile in altri segmenti ossei piatti, è particolarmente evidente nel cranio ove la teca è notevolmente aumentata pur mantenendo l'osso un fine aspetto porotico.

Prove di emocoagulazione: Tempo di Howell 140 sec.; Tempo di Quick 19 sec.; Complesso protrombinico 68%; Protrombina residua —; Retrazione del coagulo + + +. Tromboelastogramma: tratto r mm 7; tratto k mm 11; tratto Ma mm 44.

Prova di Coombs: diretta ed indiretta negative.

Bilirubinemia: diretta pronta mg 0,12%; diretta ritardata assente; indiretta mg 1,40; totale mg 1,52%. Sideremia 117%. Bilinogeno fecale mg 149 pro die.

23. 10. 958. *Durata di vita dei globuli rossi marcati con Cr 51.* Metodo di Mollison e Veall (ricerca eseguita nell'Istituto di Patologia Speciale Medica dell'Università di Roma dai Dott. Campanacci L. e Tonietti G.).

| | | |
|--------------------------|-------|---------------------------------------|
| giornata 4 ^a | 80% | } Durata di vita media = 33,7 giorni. |
| giornata 8 ^a | 82,8% | |
| giornata 30 ^a | 35,4% | |
| giornata 37 ^a | 18,9% | |

1. 12. 958. *Studio dell'eritrocinetica con Fe⁵⁹.* Metodo di Sturgeon e Finch (Ricerca eseguita nell'Istituto di Patologia Speciale Medica dell'Università di Roma dai dott. Campanacci L. e Tonietti G.).

Clearance plasmatica del Fe⁵⁹:

| | | |
|-----------------|--------------|----------------------------|
| 10 minuti | 414 c/minuti | } Tempo medio = 51 minuti. |
| 1 ora 10 minuti | 171 c/minuti | |
| 3 ore 12 minuti | 44 c/minuti | |
| 4 ore 05 minuti | 14 c/minuti | |

Incorporazione del Fe⁵⁹ negli eritrociti:

| | | |
|--------------------------|--------|---|
| giornata 2 ^a | 5,7% | } Coefficiente di utilizzazione massimo = 16,64%. |
| giornata 5 ^a | 7,6% | |
| giornata 8 ^a | 11,1% | |
| giornata 13 ^a | 16,64% | |

Durante la degenza le condizioni generali e l'obbiettività sono rimaste invariate. Non è stata praticata alcuna terapia.

Il 17.12.958 il p. viene temporaneamente dimesso. Durante la permanenza a casa non vi è stato nulla di particolare da segnalare. Ha praticato una terapia con estratti di fegato ed ha iniziato, dietro nostro consiglio, un trattamento con Gonadotropina corionica e serica.

23. 2. 959. Il p. rientra in Istituto. Le condizioni generali sono rimaste invariate. La milza si palpa 2 cm. e mezzo sotto l'ombellicale trasversa, medialmente raggiunge il prolungamento dell'emiclaveare. Il fegato deborda 3 cm. e mezzo dall'arcata costale ed è modicamente dolente. Un nuovo controllo radiologico delle ossa non fa notare elementi nuovi. I vari esami di laboratorio, nuovamente praticati, hanno dato valori analoghi ai precedenti. Il 17.3.59 il p. viene trasferito nell'Istituto di Clinica Chirurgica dell'Università di Roma con l'indicazione alla splenectomia. Ivi vengono espletate le seguenti ricerche.

Splenoportografia: L'esame dimostra buona visualizzazione di tutto il tronco splenoportale. La vena splenica appare normale per calibro e profilo morfologico parietale, a decorso modificamente flessuoso. Il tronco principale della porta appare normale per decorso, calibro e pareti come normali appaiono i rami di divisione intraepatici. Non si osservano reflussi patologici nelle mesenteriche e nelle gastroesofagee.

Splenomanometria: 18 cc H₂O.

13. 4. 959. Intervento operatorio di splenectomia: viene asportata una milza notevolmente aumentata di volume, del peso di g 590 (fig. 6), libera da aderenze. La milza appare aumentata di volume in tutti i suoi diametri, specialmente in quello longitudinale (cm. 15). La superficie è rivestita da una capsula liscia, tesa, modificamente ispessita. Alla superficie di taglio, di colorito rosso scuro uniforme, con trabecolato fibroso evidente, non si apprezzano corpuscoli malpighiani. Polpa rossa, di aspetto carnoso, consistente al tatto.

Esame istologico: (fig. 7) per la colorazione delle sezioni istologiche si sono impiegate le colorazioni con Ematossilina-eosina, di Azan-Mallory e di Van Grieson per il connettivo, di Tibor-Pap per il reticolo e del bleu di Turnbull per il ferro.

La capsula splenica appare modificamente ispessita e costituita da scarse fibre elastiche e da connettivo fibroso, con superficie esterna priva di deposizioni. Il tessuto splenico è compreso in un trabecolato connettivale a larghe maglie. I cordoni di Billroth della polpa rossa sono costituiti da elementi di tipo istiocitario alquanto distanziati tra loro e da cellule allungate di aspetto fibroblastico. Con le colorazioni elettive per il connettivo si mettono in evidenza travate di fibre collagene. Alterato, ed in parte frammentato, è il reticolo argirofilo. Nei cordoni si osservano, con la colorazione per il ferro, granuli di pigmento ematico contenenti ferro, alcuni anche inglobati da cellule macrofagiche. Sono presenti pure fenomeni di eritrofagocitosi. Si notano qua e là, con discreta frequenza, focolai di cellule rotonde, di discrete dimensioni, con nucleo ipercromico e citoplasma basofilo, che possono interpretarsi come accumuli di elementi di tipo eritroblastico. Piccoli e scarsi sono i follicoli linfatici, con aspetti di diradamento dei linfociti, dispersi in una trama reticolare ispessita. I seni venosi sono alquanto dilatati e la parete è rivestita da endotelio continuo con

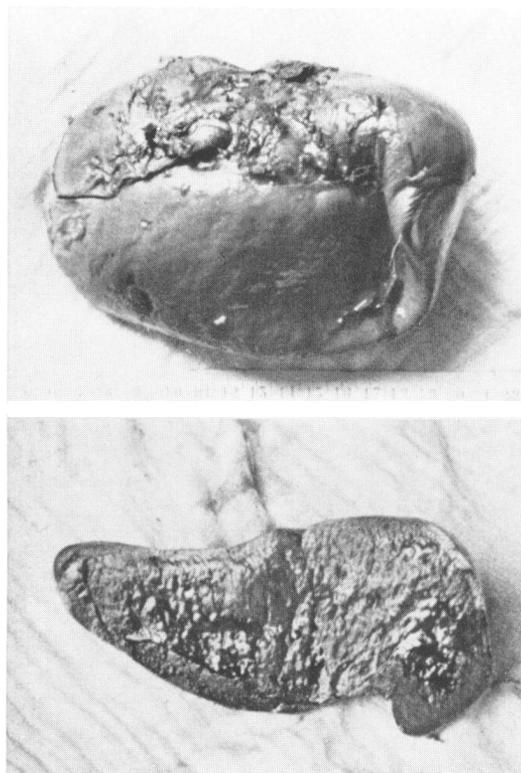


Fig. 6. Caso 11b - Gr. Franco: milza. Aspetto macroscopico

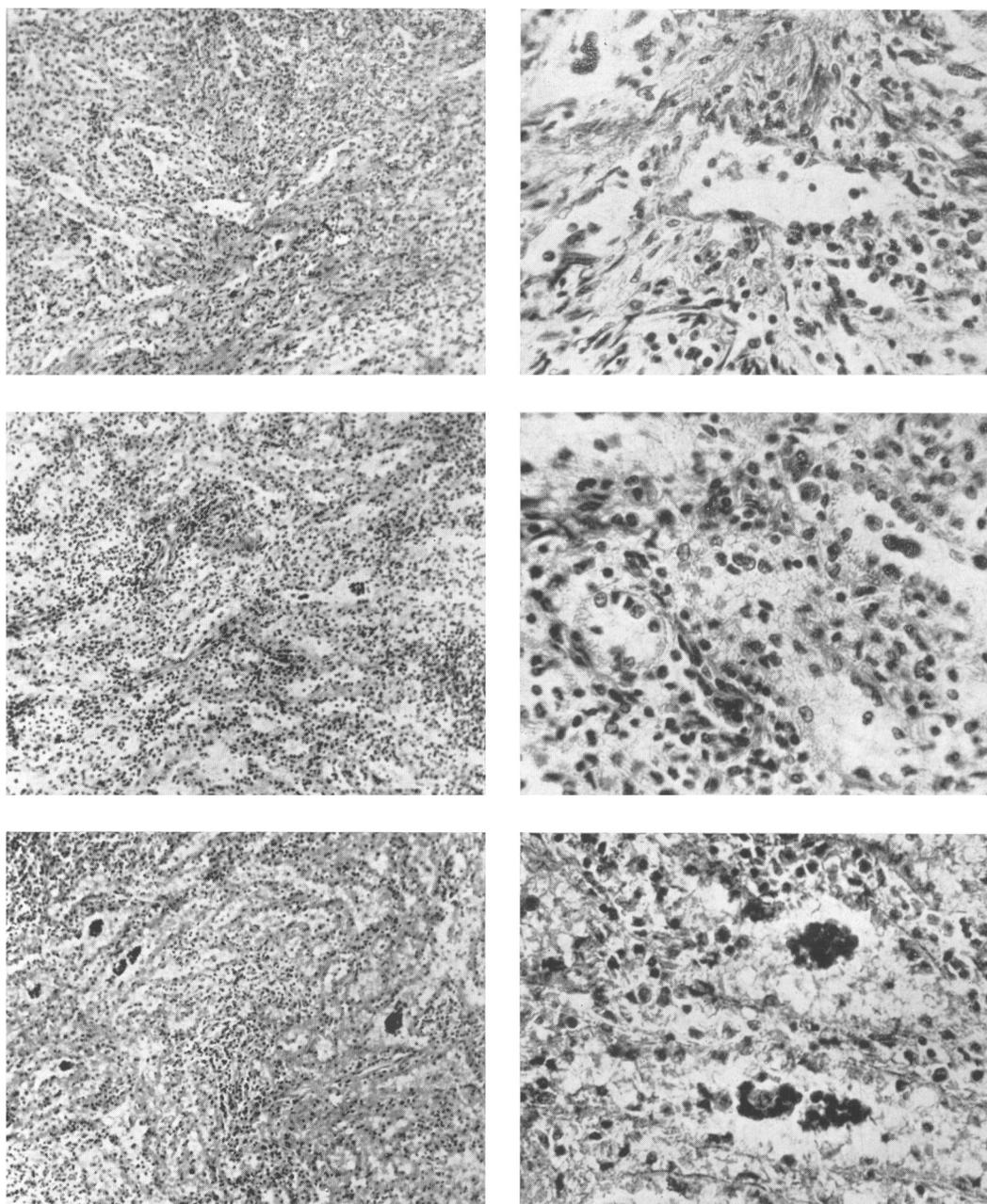


Fig. 7. Caso 11b - Gr. Franco: milza. Aspetti microscopici: a sinistra $\times 80$, a destra $\times 300$.
Col. ematossilina-eosina

cellule rilevate e sporgenti nel lume, che per lo più appare vuoto o con rari elementi figurati.

22. 4. 59. Hb 10, 8%; G. R. 5.510.000; v. gl. 0,58; G. B. 6.900; Piastrine 500.000. Formula leucocitaria % granulociti n. 53, monociti 9, linfociti 32, eritroblasti o. 6. Gli eritrociti mostrano notevole aniso-poichilocitosi ed intensa ipocromia. Reticolociti 150^o/₁₀₀. Ematocrito 37,6%. Vol. glob. 68 μ^3 . Resistenze globulari (Viola) 0,16/0,48.

25. 4. 959. G. R. 5.100.000; G. B. 6.400. Piastrine 690.000. Il 28.4 il p. viene trasferito di nuovo nel nostro Istituto. Il p. dichiara di sentirsi molto meglio, la cenestesi è assai migliorata. All'esame obbiettivo: condizioni generali buone, cute e mucose rosee, il colorito subitterico delle sclere è scomparso, il fegato in alto al VI spazio, in basso non è più palpabile. G. R. 4.710.000; G. B. 6.400.

1. 5. 959. Puntura sternale: si raccoglie ricco materiale midollare. Emomiogramma %: emocitoblasti 0,4; mieloblasti 0,8; promielociti 2,6; mielociti n. 9,8; mielociti e. 0,4; mielociti b. —; metamielociti n. 12,6; segmentati n. 15,7; segmentati e. 0,9; linfociti 5,2; monociti 0,6; istiociti 1,3; plasmociti 0,3; megacariociti —; mastociti —; proeritroblasti 2,4; eritroblasti b. 10,6; eritroblasti p. 21,5; eritroblasti o. 14,9. Rapporto leucoeritroblastico: 0,88. Le cariocinesi rosse sono in numero inferiore al precedente esame mentre sostanzialmente immutate sono le alterazioni nucleocitoplasmatiche (fig. 8).

11. 5. 959. Hb g 9,6%; G. R. 4.500.000; v. gl. 0,66; G. B. 6.400. Formula leucocitaria %: granulociti n. 56; linfociti 35; monociti 5; eritroblasti p. 2; eritroblasti o. 2. Piastrine 610.000. Reticolociti 180^o/₁₀₀. Resistenze globulari (Simmel: 0,4) 69%. Il p. viene dimesso dall'Istituto.

12 b Gr. Nella, a. 10. Anomalia mediterranea. Hb A₂ 3,79%. Hb ar 1,26%. Eritrociti: lieve aniso-poichilocitosi.

13 b Gr. Silvano, a. 4. Normale.

1 c Pu. Francesco, a. 32. Anomalia drepanocitica. Hb g 16,0%; G. R. 5.250.000; v. gl. 0,96. Res. glob. (Viola) 0,28/0,44 (Simmel: 0,4) 93%. Reticolociti 2^o/₁₀₀. Vol. glob. 96 μ^3 . Hb S 50,8%. Hb ar 0,70% (v. fig. 1). Solub. (2,24 M) 1,06^o/₁₀₀. Eritrociti: fenomeno falciforme presente (fig. 9).

2 c Pu. Filomena, a. 4 e mezzo. Anemia drepanocitica.

Nata a termine da parto distocico. Allattamento materno. Inizio della dentizione, deambulazione e favella in epoca fisiologica. Sviluppo fisico moderatamente ritardato, sviluppo psichico normale. Alvo e diuresi regolari.

A circa un anno di età primo episodio febbrile (39°-40°) della durata di 5 giorni. Da allora, ogni 3-4 mesi, tali episodi si sono ripresentati, accompagnati da artralgie, e si sono sempre esauriti in 5-6 giorni senza postumi. Le cure sintomatiche non hanno mai dato

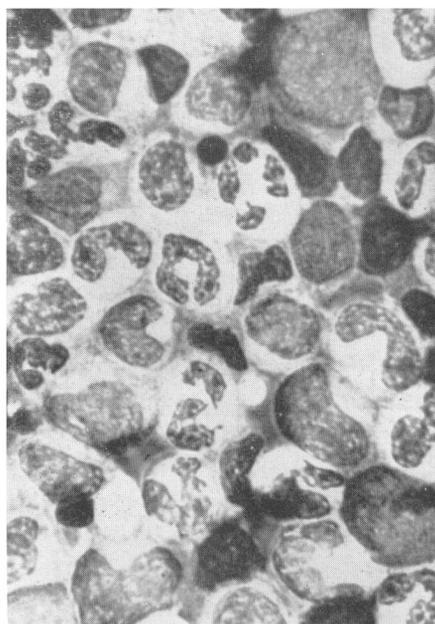


Fig. 8. Caso 11 b - Gr. Franco: midollo osseo dopo splenectomia. È evidente l'incremento della serie mieloide granulocitaria rispetto al midollo antecedente

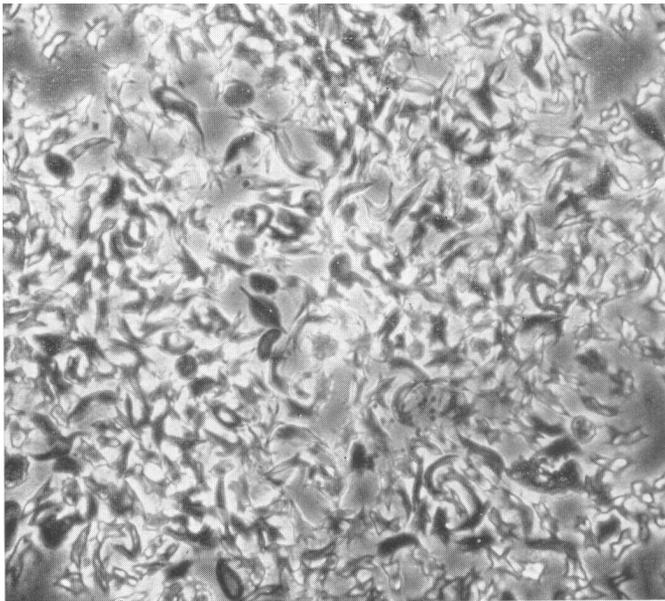
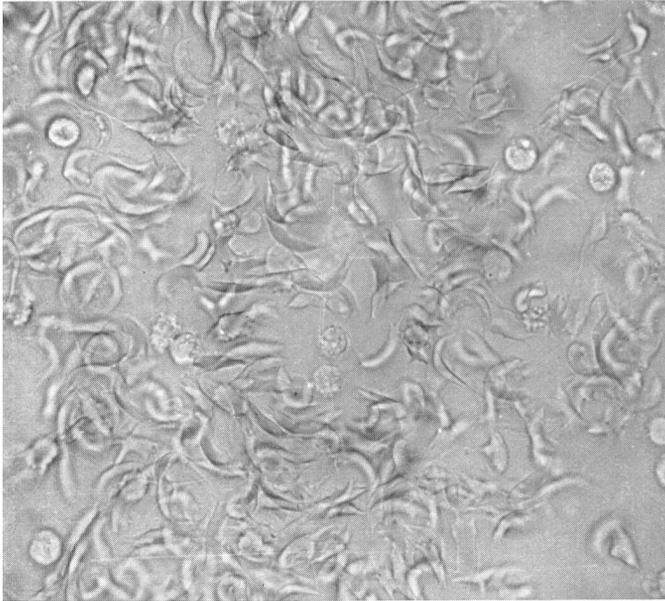


Fig. 9. Caso 1c - Pu. Francesco: sangue periferico. Drepanociti osservati a fresco (in basso con microscopio a contrasto di fase)

risultati favorevoli. Nel maggio 1956, durante un episodio simile ai precedenti, fu praticato esame ematologico che rivelò presenza di anemia e per la prima volta fu constatata splenomegalia. Durante il 1957 tali episodi febbrili divennero ancora più frequenti ed il pallore della cute si fece più manifesto per cui in ottobre venne ricoverata in una clinica pediatrica di Cosenza.

Quivi fu riscontrato: Hb g 8,4%; G.R. 2.910.000; v. gl. 0,89; G. B. 12.400. Formula leucocitaria %: granulociti n. 57; granulociti e. 5; linfociti 35; monociti 3. Piastrine 160.000.

Pertanto fu sottoposta ad un trattamento transfusionale con somministrazione di 50 cc di sangue, dapprima settimanale, in seguito ogni mese, per un complessivo di circa 15 trasfusioni. Da tale terapia la p. ha tratto discreto giovamento. In data 31.10.1958 viene ricoverata nel nostro Istituto per accertamenti.

E. O. Altezza m. 1,02; peso corporeo kg. 17. Condizioni generali discrete e stato di nutrizione modicamente scaduto. Colorito della cute pallido con sfumatura giallastra. Muscolatura ipotonica ed ipotrofica. Apparato osteoarticolare funzionalmente indenne. Si palpano alcuni linfonodi nelle regioni sottomascellari e laterocervicali, del volume di un piccolo pisello, di consistenza molle, isolati, non dolenti.

Capo: normocefalo. Le ossa frontali e le arcate zigomatiche sono lievemente prominenti, le ossa nasali slargate alla base e dorsalmente appiattite, con naso a forma di sella ed accenno a facies mongoloide (fig. 10).

Globi oculari: mobili, lievemente protrudenti. Lievissima sfumatura itterica delle sclere.



Fig. 10. Caso 2c - Pu. Filomena

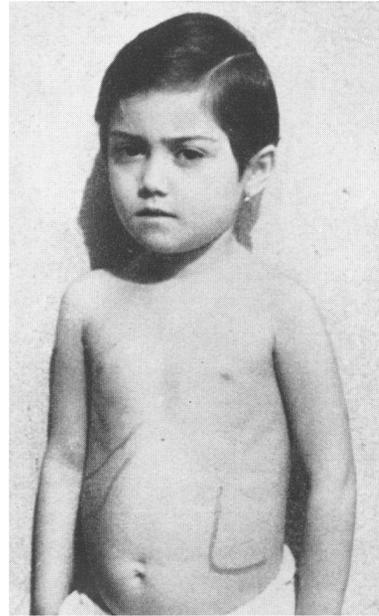


Fig. 11. Caso 2c - Pu. Filomena

Pupille isocoriche e normoreagenti. Punti di emergenza dei nervi cranici non dolenti. Fundus normale.

Cavo orale: arcate dentarie di curvatura lievemente accentuata, specie nella superiore: dentatura in gran parte guasta. Accenno alla forma ogivale del palato duro. Lingua umida, rosea: orofaringe indenne.

Collo: nulla di patologico.

Torace: simmetrico, regolarmente conformato, con basi leggermente svasate. Respiro regolare, ritmico, a frequenza 18 atti al minuto. Polmoni: suono di percussione chiaro. Murmure vescicolare su tutto l'ambito; f. v. t. ben trasmesso. Basi mobili.

Cuore: aia cardiaca nei limiti con azione cardiaca ritmica e toni puri su tutti i focolai.

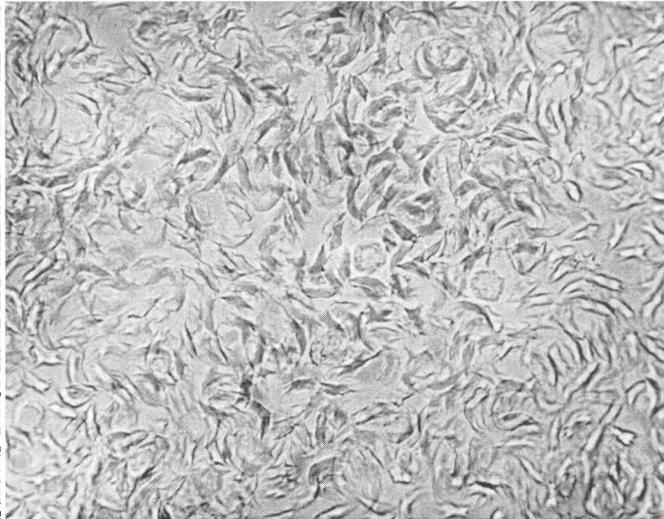
Addome: globoso, trattabile, non dolente.

Milza: in alto all'VIII costola, si palpa a 7 cm dall'arco, medialmente a 3 cm e mezzo all'interno della linea xifoombellicale, di consistenza dura, non dolente, a superficie liscia (fig. 11).

Fegato: in alto al V spazio, in basso si palpa a 3 cm e mezzo dall'arco, non dolente, a margine anteriore sottile, a superficie liscia, di consistenza molle (fig. 11).

Sistema nervoso: normale.

Esami di laboratorio. All'ingresso: Hb g 7, 2%; G. R. 2.280.000; v. gl. 1; G. B. 12.600; formula leucocitaria %: granulociti n. 50; granulociti e. 9; linfociti 34; eritroblasti p. 1; eritroblasti o. 1. All'esame degli strisci di sangue periferico anisocitosi e poichilocitosi degli eritrociti. Presenza di rari microciti, cellule a bersaglio, di schistociti e di eritrociti a forma di falce. Reticolociti 27‰.



Ematocrito 26%. Vol. glob. 96 μ^3 . La ricerca del fenomeno falciforme, sia a fresco che con soluzione al 2% di metabisulfito di sodio e con cultura di *Bacillus Subtilis*, ha dato risultati costanti e nettamente positivi (fig. 12). L'esame di urine è stato negativo.

Hb S 83,2%; Hb ar 12,5% (v. fig. 1). Solub. (2,24 M) 0,28‰.

Res. glob. (Viola) 0,18/0,38. (Simmel: 0,4) 59%.

Bilirubinemia: diretta pronta mg 0,10‰; diretta ritardata mg 0,96‰, indiretta mg 0,82‰; totale mg 1,88‰. Bilinogeno fecale: mg 534 pro die. Sideremia 44‰. Prova di Coombs: diretta ed indiretta negative.

Mielobiopsia per puntura sternale: si raccoglie abbondante materiale midollare ricco di frustoli. Emomiogramma%: emocitoblasti 0,1; mieloblasti 1,8; promielociti 4,0; mielociti n. 4,9; mielociti e. 4,1; mielociti b. —; metamielociti n. 2,8; segmentati n. 4,1; segmentati e. 4,2; linfociti 2,3; monociti 0,6; istiociti 0,3; plasmociti 1,4; megacariociti 1,4;

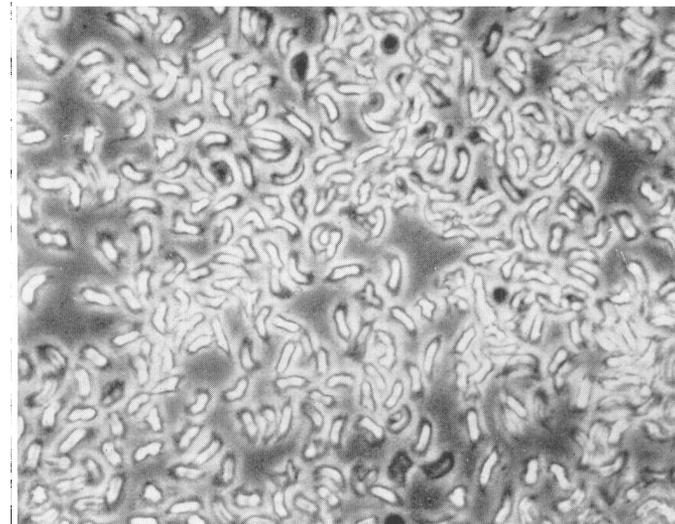


Fig. 12. Caso 2c - Pu. Filomena: sangue periferico. Completa drepanocitosi osservata a fresco (in basso con microscopio a contrasto di fase)

mastociti 0,2; proeritroblasti 11,7; eritroblasti b. 25,4; eritroblasti p. 17, 9; eritroblasti o. 12,8. Rapporto leucoeritroblastico: 0,38.

Sono presenti numerosissime cariocinesi della serie rossa in tutte la fasi del processo di divisione con atipie varie. I proeritroblasti ed un'alta percentuale di eritroblasti basofili presentano anche alterazioni del nucleo del citoplasma con presenza di elementi molto voluminosi e fenomeni di poliploidismo (fig. 13).

Esami radiologici: non si osservano alterazioni ossee a focolaio a carico del cranio. Anche sui segmenti scheletrici corrispondenti al torace, colonna vertebrale, arti superiori ed inferiori non si rilevano manifestazioni patologiche.

Prove di emocoagulazione: Tempo di Howell 98 sec.; Tempo di Quick 17 sec., Complesso protrombinico 88%; Protrombina residua 11%; Retrazione del coagulo ++++. Tromboelastogramma: tratto r mm 8; tratto k mm 6; tratto Ma mm 58.

7. 11. 958. Hb g 7,6%; G. R. 2.530.000; v. gl. 0,96; G. B. 5.200. Formula leucocitaria %: granulociti n. 46; granulociti e. 11; granulociti b. 1; linfociti 34; monociti 4; eritroblasti p. 1; eritroblasti o. 3. Reticolociti 15‰. Piastrine 250.000.

Durata di vita dei globuli rossi marcati con Cr⁵¹. Metodo di Mollison e Veall (Ricerca eseguita nell'Istituto di Patologia Speciale Medica dell'Università di Roma dai Dott. Campanacci L. e Tonietti G.).

T $1/2$ = 10 giorni. T $1/2$ corretto per l'eluizione = 11,5 giorni. Durata della vita media degli eritrociti = 16,45 giorni.

Durante la degenza la p. non è stata sottoposta a nessuna terapia. Le condizioni generali e l'obiettività sono rimaste invariate. Il 17.12.958 la p. viene temporaneamente dimessa.

23. 2. 959. La p. rientra in Istituto. È stata bene fino agli inizi del mese di febbraio, quando si è presentato episodio febbrile (38°-39°), accompagnato da dolori addominali e toracici, senza disturbi dell'alvo, della durata di 6 giorni. In seconda giornata di malattia è insorto ittero di modica entità, esauritosi in 4-5 giorni. In tale periodo sono stati riscontrati: Hb g 6,3%; G. R. 1.970.000; G. B. 9.600; Piastrine 100.000. Formula leucocitaria%: granulociti n. 55; granulociti e. 1; linfociti 41; monociti 3.

Dopo tale episodio la p. si è discretamente ripresa.

L'esame obiettivo, all'ingresso, è risultato invariato rispetto a quello riscontrato durante il precedente ricovero.

Esami di laboratorio: Hb g 7, 8%; G. R. 2.390.000; v. gl. 0,93; G. B. 9.200. Formula leucocitaria%: granulociti n. 61; granulociti e. 4; linfociti 21; monociti 6; mielociti n. 1; metamielociti n. 1; eritroblasti b. 3; eritroblasti p. 2; eritroblasti o. 1. Agli esami degli strisci di sangue periferico notevole aniso-poichilocitosi degli eritrociti, presenza di forme a bersaglio, di anulociti e di elementi falciformi.

L'esame delle urine ha dato reperti normali.

Ripetuti esami di sangue hanno dato valori numerici eguali al precedente, praticato il giorno del rientro in Istituto.

Durante il mese di ricovero la p. ha ricevuto 4 trasfusioni di sangue di 150 cc ciascuna ed è stata sottoposta a terapia con multivitamine e con estratti epatici e vit. B¹².

21. 3. 959. Hb g 8%; G. R. 2.600.000.; v. gl. 0,97; G. B. 10.400. Reticolociti 56‰. Formula leucocitaria %: granulociti n. 51; granulociti e. 6; granulociti b. 1; linfociti 32; monociti 5; eritroblasti p. 3; eritroblasti o. 2.

La p. viene dimessa in migliorate condizioni generali e con obiettività invariata.

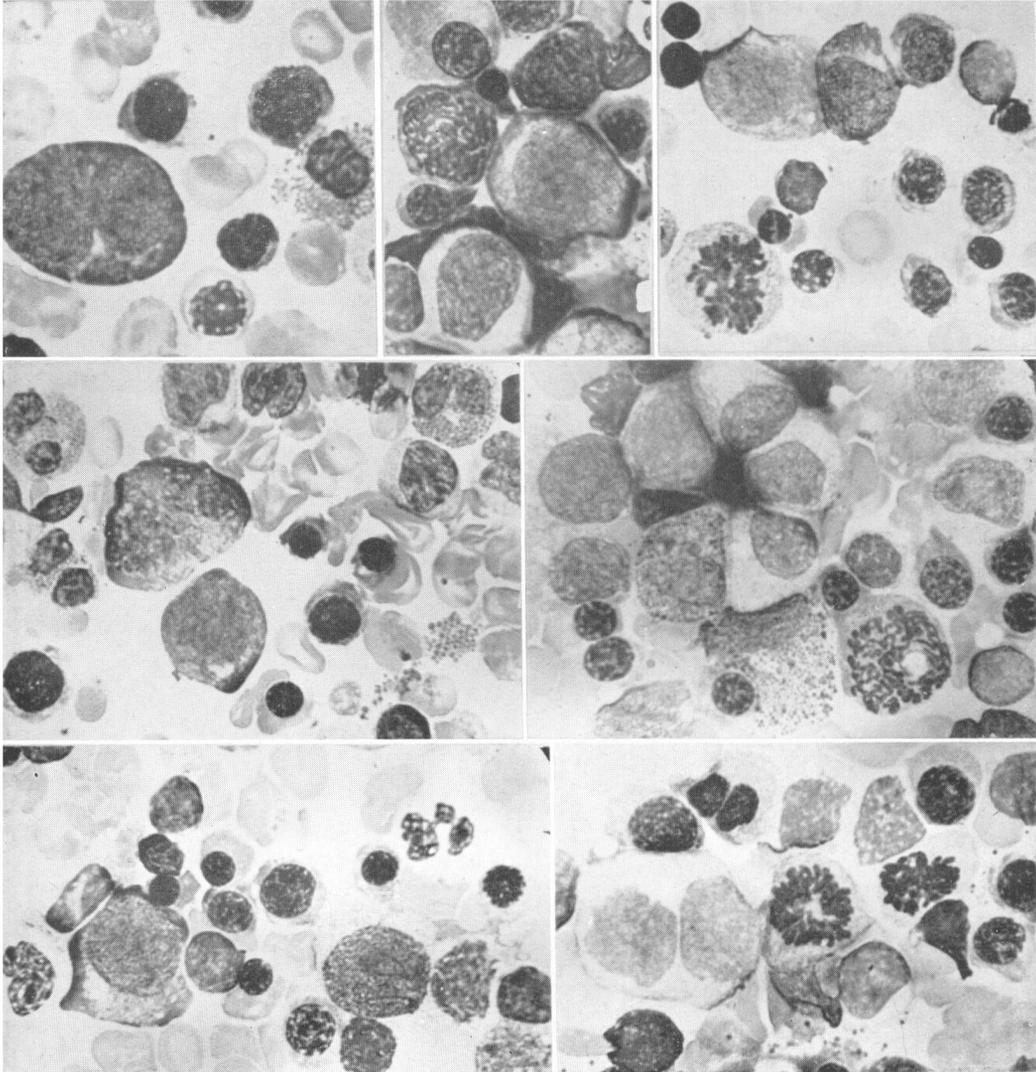


Fig. 13. Caso 2c - Pu. Filomena: midollo osseo. Campi diversi che dimostrano l'iperplasia eritroblastica con atipie nucleari, le numerose figure mitotiche e l'intensa eosinofilia

Discussione

I nostri studi riguardano tre gruppi familiari, imparentati fra loro, comprendenti, come indicato nell'albero genealogico, portatori clinicamente sani sia dell'anomalia mediterranea che di quella drepanocitica, documentate mediante ricerche ematologiche, prevalentemente elettroforetiche.

Abbiamo potuto poi osservare l'eccezionale evenienza della unione di due soggetti falcemici e quella, meno rara almeno in Italia, di due portatori dell'anomalia mediterranea. Da queste combinazioni sono risultati due malati, rispettivamente, di anemia drepanocitica e di morbo di Cooley, che presentano alcuni aspetti clinici ed ematologici di particolare interesse.

Nel nostro caso di anemia mediterranea si tratta della forma più grave, quella del morbo di Cooley, caratterizzata dalle alterazioni somatiche cospicue, dal notevole ipoevolusmo, dal colorito itterico permanente delle sclere, dalla splenomegalia di alto grado e dalla epatomegalia. Il quadro ematologico è definito dalla intensa oligocitemia con oligocromoemia, dal marcatissimo grado di anisopoichilocitosi degli eritrociti con le deformazioni da Freudenberg ed Esser definite « assurde », dalla eritroblastosi periferica, dal netto aumento delle resistenze osmotiche dei globuli rossi e dal midollo osseo che presenta una spiccata proliferazione eritroblastica con alterazioni varie, atteggiamento microeritroblastico e numerose mitosi. Sono poi risultati aumentati la bilirubinemia e il bilinogeno fecale, la sideremia, il ricambio emoglobinico e l'indice emolitivo.

L'indagine radiologica ha messo in evidenza un diffuso grado di osteoporosi con diradamento ed allargamento delle trabecole, descritti in questa malattia da Della Volta e da Maggioni e Ascenzi.

Le ricerche con il Cr^{51} hanno dimostrato che la vita media degli eritrociti è notevolmente più breve e lo studio della eritrocinetica con Fe^{59} ha rivelato la scomparsa dal plasma del ferro marcato in un tempo nettamente inferiore a quello normale di 70-120 min., indizio dell'esaltato assorbimento marziale da parte del midollo osseo iperplastico per la serie rossa, mentre l'incorporazione del ferro marcato negli eritrociti è stata fortemente ridotta, rispetto ai valori normali di 83-100%. Ciò è espressione di una vivace attività proliferativa midollare la quale però non porta ad una corrispondente produzione di elementi maturi (Smith e coll., Larizza e coll., Marinone, Sturgeon e coll.). In proposito ricordiamo che Astaldi e Mauri con il « test statmocinetico » hanno dimostrato la proliferazione degli eritroblasti attiva sino alla fase basofila (Bayley e Prankerd).

L'aumento della percentuale di HbF alcaliresistente è risultato modico, come del resto è stato osservato anche da altri autori (Silvestroni e coll.), mentre la frazione elettroforetica HbA₂ è apparsa alquanto elevata, ancor più se la si considera in rapporto alla sola HbA, sec. Silvestroni e Bianco e coll., Carcassi, Ceppellini e coll., raggiungendo valori di 8,53%, quindi tra i più alti segnalati per questa malattia.

I genitori di questo nostro paziente presentano aumento delle resistenze globulari, un volume globulare leggermente diminuito e percentuali di HbA, aumentate.

Da un punto di vista genetico quindi questo caso si può considerare omozigote, se si tiene presente il valore dell'HbA₂, in ambedue i genitori superiore al 3%, considerato da molti autori (Gerald e Diamond, Kunkel e coll.) come stigmata fondamentale della anomalia mediterranea, ancor più significativa delle altre caratteristiche ematologiche.

Non vi è ancora accordo, nella letteratura, sulla opportunità della splenectomia in questo gruppo di anemie emolitiche, poichè i risultati sono, nella grande maggioranza dei casi, di modesta entità (Bufano, Chini, Silvestroni, Greppi, Cassano e Tronchetti), pur non mancando le segnalazioni di malati che hanno conseguito un parziale giovamento (Penati e coll., Doan, Singer e coll., Fusco e Bouroncle), senza raggiungere, ovviamente, un effetto curativo, specialmente per quel che riguarda l'alleviamento dell'iperemolisi (Lichtman e coll., Smith e coll.) ed il miglioramento dell'infantilismo (Cabibbo).

Pertanto ci siamo indotti all'intervento anche perchè il cospicuo ingombro splenico, nel nostro paziente, arrecava notevoli disturbi: non possiamo però pronunciarci sui risultati dato il breve tempo trascorso.

Il caso di anemia falcemica che, come abbiamo detto, geneticamente appare omozigote per il gene HbS, è da considerare molto raro in Italia dove al riguardo sono circa un centinaio di segnalazioni (Ferrata e Storti).

L'emoglobina di questa malata, i cui genitori presentano alla analisi elettroforetica una composizione di HbS e di HbA, è costituita in gran parte da HbS e da Hbar, con una piccola percentuale di HbA, che può essere di provenienza trasfusionale. La presenza di quantità di Hbar, in soggetti che appaiono omozigoti per il gene HbS, è ancora di non chiara interpretazione, poichè i rapporti fra queste due entità genetiche appaiono essere più stretti che non quelli che regolano le combinazioni di altri tipi di emoglobine anomale. A questo proposito ricordiamo che vari autori (Gillian e Rapper, Neel e coll.) hanno osservato la possibilità che soggetti omozigoti per il gene HbS, senza stigmata dell'anomalia mediterranea fra gli ascendenti, abbiano avuto figli che presentano eritrociti con alto contenuto di Hbar, anche talora senza tracce di HbS. Queste osservazioni ci sembrano quindi deporre per una certa interdipendenza fra i geni dell'anomalia drepanocitica e di quella mediterranea. Ricordiamo al riguardo che Alexandrides avanza l'ipotesi che ambedue queste anomalie siano dovute a mutazioni genetiche provocate dal paludismo cronico e che Caminopetros ritiene l'anomalia falciforme e quella mediterranea una unica entità genetica, a diversa espressione fenotipica.

Un'attenta ricerca di antenati di razza negra, nei nostri casi, è stata del tutto negativa e ciò in accordo con coloro che non considerano più la falcemia come peculiare caratteristica di questa razza (Choremis, Ogden, Dunlop).

La nostra paziente presenta un quadro morboso di discreta gravità con alterazioni del cranio, splenomegalia di grado cospicuo ed epatomegalia, intensa anemia con le crisi emolitiche caratteristiche di questa malattia, esaltato ricambio emoglobinico ed elevata eliminazione del bilinogeno fecale. Nel nostro caso non erano invece presenti segni di ipertrofia cardiaca o di ipertensione del piccolo circolo

(Klinefelter, Sproule e coll.) e ulcere malleolari (Cummer e La Rocco), segnalati nell'anemia drepanocitica. Imponente è apparsa l'iperplasia eritroblastica del midollo con numerosissime figure di cariocinesi e varie alterazioni nucleari e citoplasmatiche; relativamente elevata anche l'eosinofilia, come è stato pure segnalato da Wintrobe in questa anemia. Il tempo medio di sopravvivenza degli eritrociti, studiato con Cr⁵¹, è risultato marcatamente accorciato, come si osserva in questa emopatia (Weinstein), quando la condizione emolitica intraglobulare non venga complicata da cause extraglobulari.

Nel nostro caso vi erano percentuali altissime di HbS, ma, come è noto, non vi sono stretti rapporti di interdipendenza tra questo dato e la gravità clinica del processo morboso, come hanno sottolineato Singer e Goldberg, che hanno descritto casi di anemia drepanocitica in cui, pur superando l'HbS il 70%, la sintomatologia consisteva unicamente in una lieve anemia. D'altra parte uno zio della nostra paziente, pur presentando all'esame elettroforetico un'elevata percentuale di HbS, non ha mai accusato disturbi al riguardo, benchè svolga un'attività lavorativa particolarmente gravosa.

Dall'esame della distribuzione dei caratteri patologici, nei tre gruppi familiari da noi studiati, risulta che la famiglia Gr. è portatrice dell'anomalia mediterranea e la famiglia Pu. di quella falcemica, mentre legata a queste due vi è la famiglia Pa., nei componenti della quale si trovano ambedue queste anomalie. Infatti, di quest'ultima famiglia, due donne, portatrici dell'anomalia mediterranea, si sono coniugate con due componenti della famiglia Gr., anche essi con la stessa anomalia; mentre un'altra, portatrice di drepanocitosi, si è sposata con un membro della famiglia Pu., portatore della medesima anomalia, rendendo quindi possibile la realizzazione della condizione omozigotica per ciascuna delle due anomalie.

Di rilievo è l'alta incidenza, nella famiglia Gr., dell'anomalia mediterranea, presente in tre dei quattro figli, con percentuali di HbA₂ superiori al 3%. D'altra parte questa aumentata percentuale di HbA₂, accanto all'aumento delle resistenze osmotiche, è stata da noi riscontrata in tutti i casi di anemia e di anomalia mediterranea, in accordo, come ripetiamo, con le osservazioni di altri autori (Kunkel e coll., Cohen e coll., Gerald e Diamond) che hanno trovato valori di HbA₂ aumentati in almeno il 95% dei portatori di razza caucasica dell'anomalia mediterranea, mentre Cohen e coll. hanno osservato che nei portatori di razza negra, di questa anomalia, questo aumento non è presente in modo costante.

Nella famiglia Pu. è presente l'anemia drepanocitica che, come abbiamo detto, in Italia è rara, come risulta anche da ricerche sistematiche su estesi gruppi di popolazione.

La famiglia Pa. presenta singolarità evidenti; il padre è portatore dell'anomalia drepanocitica e, dei cinque figli, tre sono portatori dell'anomalia mediterranea e due di quella drepanocitica. Purtroppo non abbiamo potuto osservare la madre perchè deceduta, ma si presume fosse portatrice dell'anomalia mediterranea. Comunque nei figli questi caratteri si sono distribuiti con aspetti genetici di semplice eterozigosi, senza mai dare il quadro della doppia eterozigosi per la falcemia e l'anoma-

lia mediterranea. Pertanto in questa famiglia non si è verificata la proporzione distributiva dei caratteri prevista dalle leggi mendeliane. Quindi, dal punto di vista genetico, anche sulla scorta delle osservazioni di altri autori (Silvestroni e Bianco), si deve ritenere che i geni di queste anomalie siano ciascuno su un distinto cromosoma e si possano perciò distribuire in modo indipendente, in maniera che in questa famiglia si è verificata una completa divergenza dei caratteri patologici e ognuno dei figli è risultato perciò portatore di una sola distinta anomalia.

Non abbiamo invece osservato soggetti normali e malati di anemia microdrepanocitica, come è stato notato dagli Autori che hanno descritto combinazioni analoghe. Infatti, ad esempio, casi di anemia microdrepanocitica accanto a portatori dell'anomalia mediterranea, di quella falciforme ed a soggetti normali sono presenti negli alberi genealogici illustrati da Silvestroni e Bianco, nelle famiglie studiate da Powell e coll., da Cohen e coll., da Romeo ecc.

Dall'insieme delle acquisizioni sulle emoglobine abnormi e delle loro varie combinazioni risalta il particolare comportamento del gene responsabile dell'anomalia mediterranea che appare essere un'entità morbosa più complessa che non una semplice emoglobinopatia (Cohen e coll.). Queste osservazioni, d'altra parte, possono spiegare le diverse varianti sia genetiche che cliniche delle forme morbose legate al gene dell'anomalia mediterranea solo o in combinazione con quelli di altre emoglobinopatie. Inoltre le segnalazioni di Eddington e Lehman relative a casi con i caratteri ematologici ed elettroforetici dell'anomalia mediterranea tra i discendenti di soggetti con le caratteristiche pure della drepanocitosi, documentano la possibilità che il gene dell'anomalia mediterranea non sempre si rivela nei portatori, cosa che appare contraddistinguere ancor più questa dalle altre emoglobinopatie. Nello studio della famiglia Pa. la mancata osservazione della madre ci impedisce di approfondire l'indagine in questa direzione.

In conclusione il nostro studio sulla famiglia Pa. ci ha consentito di rilevare una distribuzione delle anomalie mediterranea e drepanocitica così singolare da non trovare esempio nella letteratura. Questo rilievo d'altra parte acquista maggior interesse nel complesso delle osservazioni sulle altre due famiglie con essa imparentate e ci sembra possa portare un contributo alla interpretazione dei meccanismi genetici ed alla conoscenza dei fattori ereditari delle emoglobinopatie.

Riassunto

Sono state studiate tre famiglie calabresi, fra loro imparentate, nella prima delle quali era presente l'anomalia mediterranea e drepanocitica, separatamente nei suoi membri, nella seconda l'anomalia mediterranea e nella terza quella drepanocitica.

Dall'unione di soggetti con anomalia mediterranea della prima e della seconda famiglia è derivato un caso di malattia di Cooley; da quella di soggetti falcemici della prima e della terza famiglia si è avuta una malata di anemia drepanocitica.

Vengono riferite le particolarità cliniche, ematologiche e genetiche dei 19 componenti di queste famiglie e ne è discussa la distribuzione dei caratteri patologici.

Bibliografia

- ALEXANDRIDES C.: Conferenza tenuta presso la soc. It. di Emat. Sez. Romana, il 28 aprile 1959.
- ASTALDI G. MAURI C.: La valutazione sull'attività proliferativa delle cellule midollari. Studio di un « statmoci-netico ». *Haematologica*, 33, 583, 1949.
- BAYLEY I. S., PRANKERD T. A.: Studies in thalassemia. *Brit. J. Haemat.*, 4, 150, 1958.
- BUFANO M.: Sindrome eritremica intervenuta dopo splenectomia in un caso di anemia emolitica splenomegalica. *Folia Med.*, 22, 387, 1936.
- CAMINOPETROS J.: The sickle cell anomaly as a sign of Mediterranean anemia. *Lancet*, 1, 687, 1952.
- CARCASSI U., CEPPELLINI R., SINISCALCO M.: Il tracciato elettroforetico delle emoglobine per una migliore discriminazione delle talassemie. *Haematologica*, 42, 1635, 1957.
- CABIBBO S.: La splenectomia nell'anemia mediterranea. *Gazz. Internaz. Med. Chir.*, 64, 991, 1959.
- CASSANO C., TRONCHETTI F., FIASCHI E.: Odierni orientamenti in tema di splenectomia. *Relaz. 55° Congr. Soc. It. Med. Int.*, 1954.
- CHINI V.: Emopatie mediterranee. *Rec. Prog. Med.*, 14, 4, 1954.
- CHOREMIS C., ZERVOS N., CONSTANIDES V., ZANNOS L.: Sickle cell anemia in Greece. *Lancet*, 1, 1147, 1951.
- COHEN F., ZUELZER W. W., NEEL J. V., ROBINSON A. R.: Multiple inherited erythrocyte abnormalities in an american negro family: Ereditary Spherocytosis, Sickling and Thalassemia. *Blood*, 14, 816, 1959.
- CUMMER C. L., LA ROCCO C. G.: Ulcers of legs in sickle cells anemia. *Arch. Dermat. Siph.*, 42, 1015, 1940.
- DALAND G. A., CASTLE W. B.: A simple and rapid method for demonstrating sickling of red blood cells. The use of the reducing agents. *Am. Lab. Clin. Med.*, 33, 1082, 1948.
- DALLA VOLTA A.: Splenomegalia emolitica familiare eritremica (Sindrome di Cooley) *Arch. Pat. e Clin. Med.*, 15, 34, 1935.
- DOAN C. A.: Hypersplenism. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 25, 625, 1949.
- EDDINGTON G. W., LEHMAN H.: Expression of sickle cell gene in Africa. I e II. *Brit. Med. J.*, 1308 e 1328, 1955.
- FERRATA A., STORTI E.: Le malattie del sangue. Ed. Vallardi, Milano, 1958.
- FREUENBERG E., ESSER M.: Zur pathogenese der Cooley anaemie. *Ann. Paed.*, 158, 128, 1942.
- FUSCO F. A., BOURONCLE B. A., DOAN C. A.: Considerazioni su cinque casi di morbo di Cooley e uno di malattia talasso-drepanocitica sottoposti a splenectomia. *Min. Med.*, 49, 185, 1958.
- GERALD P. S., DIAMOND C. K.: The diagnosis of thalassemia trait by starch block electrophoresis of the hemoglobin. *Blood*, 13, 61, 1958.
- GILLIAN F. J., RAPER A. B.: Hereditary persistence of foetal hemoglobin production, and its interaction with the sickle cell trait. *Brit. J. Haemat.*, 4, 138, 1958.
- GREPPI E.: Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli. *Min. Med.*, 8, 1, 1928.
- KUNKEL H. G., CEPPELLINI R., MULLER E. U., WOLF J.: Observation on the minor basic hemoglobin component in the blood of the normal individuals and patients with thalassemia. *J. Clin. Invest.*, 36, 1615, 1957. — Methods of biochemical analyses. Interscience New York, 1, 141, 1954.
- KLINEFELTER H. F.: The Heart in the sickle cell anemia. *Am. J. Med. sc.*, 203, 34-51, 1942.
- LICHTMAN H. C., WATSON R. J., FELDMAN F., GINSBERG V., ROBINSON J.: Studies of Thalassemia. *J. Clin. Invest.*, 32, 1229 e 1233, 1953.
- LIQUORI A. M., BERTINOTTI F.: Ricerche chimico-fisiche sull'emoglobina del morbo di Cooley. *Ricerca scientifica*, 21, 1200, 1951.
- LARIZZA P., VENTURA S., MATTIOLI G., SULIS E., ARESU G.: Contributo alla conoscenza dell'anemia talassemica. Ricerche condotte con l'ausilio di Fe 59. *Haematologica*, 43, 517, 1958.
- MAGGIONI G., ASCENZI A.: Morbo di Cooley. *Abruzzini ed.*, Roma, 1948.
- MARINONE G.: Problemes anciens et acquisitions recents sur une erythropatie congénitale singulière: la thalassémie. *Bull. Soc. Vaud Sc. Nat.*, 67, 109, 1959.
- MOLLISON P. L., VEALL N.: The use of the isotope Cr51 as a label for red cells. *Brit. J. Haemat.*, 1, 62, 1955.
- NEEL J. V., HIERNAUX J., LINHARD J., ROBINSON A. R., ZUELZER W. W., LIVINGSTONE F. R.: Data on the occurrence of hemoglobin C and other abnormal hemoglobins in some African populations. *Amer. J. Hum. Genet.*, 8, 138, 1956.
- ODGEN M. A.: Sickle cell anemia in the white race. *Arch. Int. Med.*, 71, 164, 1943.
-

- PENATI F., LOVISETTO P., TURCO G. L.: Patogenesi e inquadramento nosografico delle emoglobinopatie ereditarie. *Atti XIV Congr. Naz. Soc. Ital. Ematol.*, Roma, 1956.
- POWELL W. N., RODARTE J. G., NEEL J. V.: The occurrence in a family of Sicilian ancestry of the traits for the both sickling and thalassemia. *Blood*, 5, 887, 1950.
- ROMEO F.: Anemia microdrepanocitica. *Haematologica*, 39, 1, 1955.
- SILVESTRONI E., BIANCO I.: La malattia microdrepanocitica. Il pensiero scientifico ed. Roma, 1955.
- — Su alcuni nuovi reperti elettroforetici dell'emoglobina umana e microcitica. *Progr. Med.*, 13, 225, 1957.
- — MUZZOLINI M., MODIANO G., VALLISNERI E.: Studio biochimico, elettroforetico e spettrofotometrico dell'emoglobina di malati di anemia microcitica costituzionale e di morbo di Cooley. *Progr. Med.*, 13, 705, 1957.
- SINGER K., CHERNOFF A. J., SINGER L.: Studies on the abnormal hemoglobins; I Their demonstration in sickle cell anemia and other hematologic disorders by means of alkali denaturation.
- II Their identification by means of the method of alkali denaturation. *Blood*, 6, 413, 1951.
- MILLER E. B., DAMESHEK W.: Hematologic changes following splenectomy in man, with particular reference to target cell, hemolytic index, and lysolecithin. *Am. J. Med. Sc.*, 202, 171, 1941.
- SINGER L., GOLDBERG S. R.: Studies on abnormal hemoglobins XI Sickle cell-thalassemia disease in the negro. *Blood*, 10, 405, 1955.
- SMITH C. H., SCULMAN I., ANDO R. E., STERN G.: Studies in mediterranean (Cooley's) anemia. I Clinical and hematologic aspects splenectomy, with particular reference to fetal hemoglobin synthesis. *Blood*, 10, 582, 1955.
- II Suppression of hematopoiesis by transfusions, *Blood*, 10, 707, 1955.
- SPOULE B. J., HALDEN E. R., MILLER W. F.: A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants. *J. Clin. Invest.* 37, 486, 1958.
- STURGEON P., FINCH C. A.: Erythrokinetics in Cooley's anemia. *Blood*, 12, 64, 1957.
- WEINSTEIN I. M., SPURLING C. L., KLEIN H., NECHELES T. F.: Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells III The abnormal hemoglobin syndromes. *Blood*, 9, 1155, 1954.

RÉSUMÉ

On a étudié trois familles de la Calabre dont les membres étaient apparentés entre eux. Dans la première il y avait eu la tare thalassémique et la drépanocytaire séparément dans ses membres; dans la deuxième la tare thalassémique et dans la troisième, la drépanocytaire. De l'union d'individus avec tare thalassémique de la première et de la deuxième famille est issu un individu avec maladie de Cooley; de celle de sujets avec sicklémie de la première et de la troisième famille on a eu une malade d'anémie drépanocytaire.

L'Auteur rapporte les particularités cliniques, hématologiques et génétiques des 19 membres de ces familles et en discute la distribution des caractères pathologiques.

SUMMARY

Three families from Calabria, whose members were related to each other have been studied. In the first there were both the thalassemic and the drepanocytic traits separately in its members; in the second the thalassemic trait and in the third the drepanocytic trait. From the marriage of individuals with thalassemic trait from the first and the second family a child was born with Cooley's disease, from the marriage of drepanocytic individuals from the first and the third family a drepanocytic girl was born.

The clinical, hematologic and genetic characteristics of the 19 members of these families are reported and the distribution of the pathologic features is discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Werke werden drei kalabrische Familien untersucht, die unter sich verwandt sind. Die erste ist mit Thalassaemie und drepanozitischer Anaemie behaftet, die sich in den Familienmitgliedern getrennt finden. Die zweite leidet an Thalassaemie und die dritte an drepanozitische Anaemie.

Aus der Verbindung, der mit Thalassaemie behafteten Mitgliedern der ersten und zweiten Familie, entstand ein Fall von Cooley-Krankheit; aus derjenigen von drepanozitischen Mitgliedern der ersten und dritten Familie ging eine Kranke mit drepanozitischer Anaemie hervor. Der Verfasser gibt die klinischen, haematologischen und genetischen Einzelheiten der 19 Familienmitglieder an und bespricht die Verteilung der pathologischen Einzelheiten.