

MarB72/ 24
121-

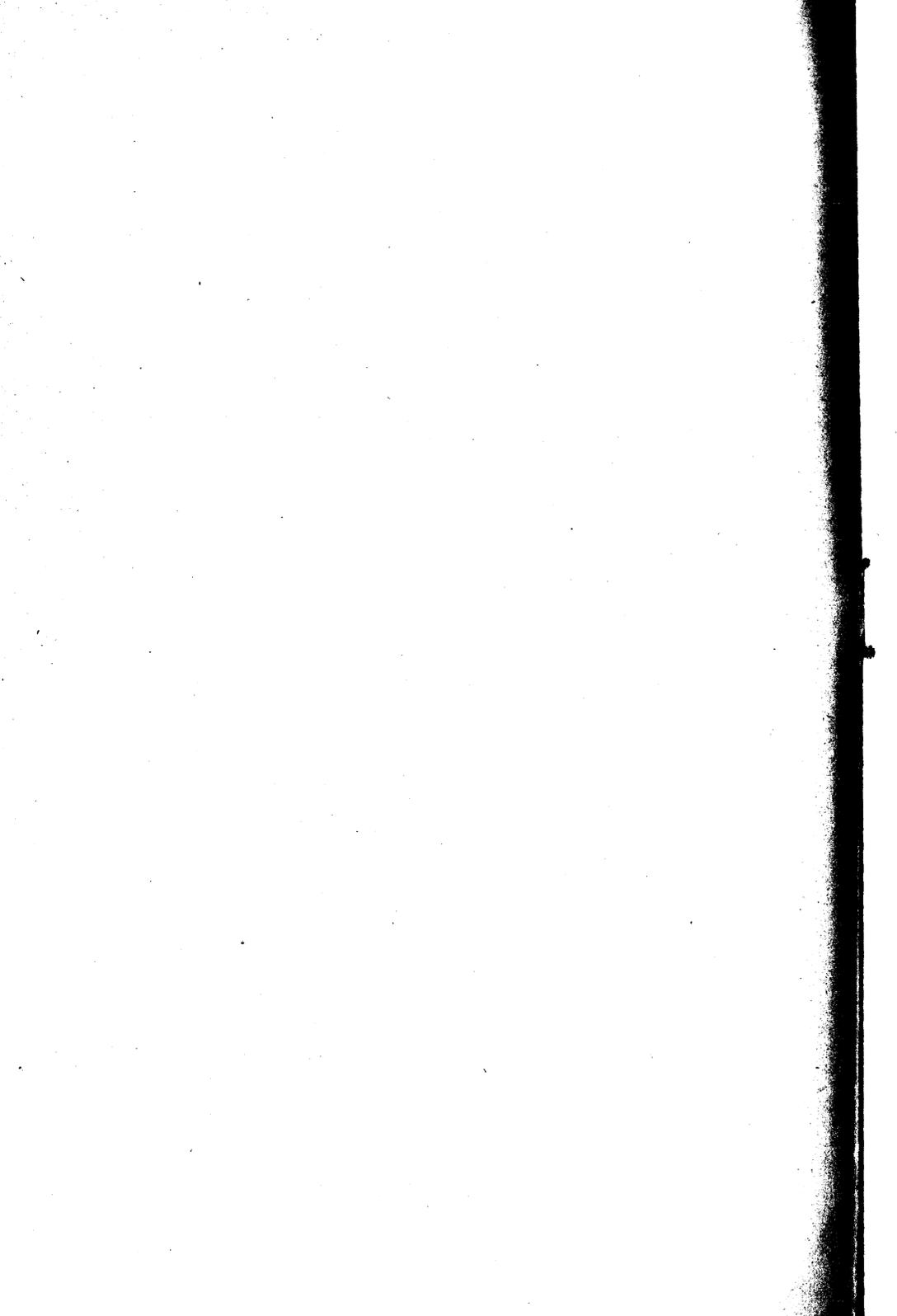
Dott. E. SILVESTRONI - Dott. I. BIANCO

PRIME OSSERVAZIONI DI RESISTENZE
GLOBULARI AUMENTATE IN SOGGETTI
SANI E RAPPORTO FRA QUESTI SOG-
GETTI E I MALATI DI COSIDETTO IT-
TERO EMOLITICO CON RESISTENZE
GLOBULARI AUMENTATE.

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXIX (1943) - Fasc. 11



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA FACE, 35
1944



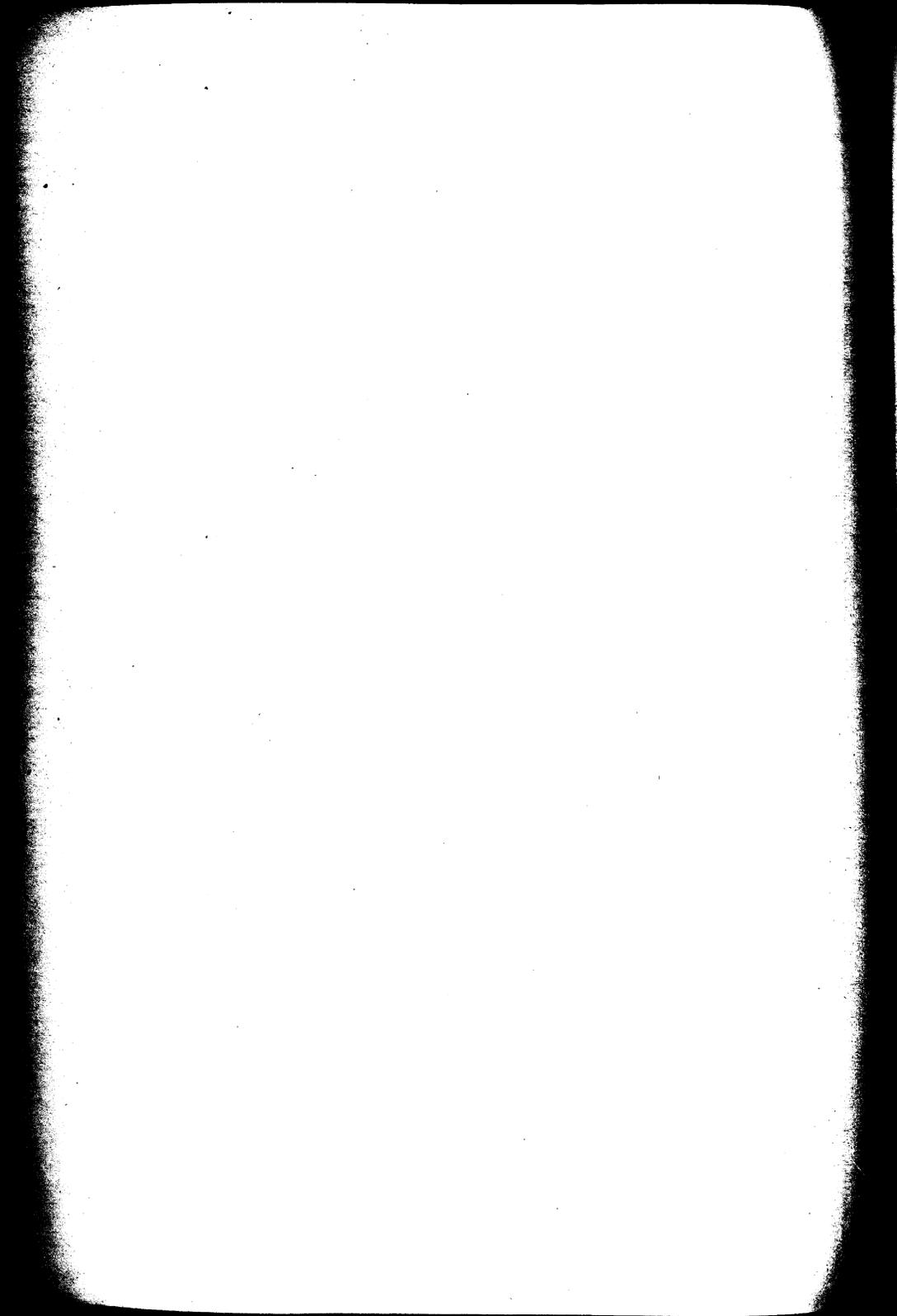
ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. C. FRUGONI

DOTT. E. SILVESTRONI
ASSISTENTE E DOCENTE

DOTT. I. BIANCO
MEDICO INTERNO

**Prime osservazioni di resistenze globulari
aumentate in soggetti sani e rapporto fra
questi soggetti e i malati di cosiddetto ittero
emolitico con resistenze globulari aumentate**

*Comunicazione alla Seduta del 26 novembre 1913
della Accademia Medica di Roma*



In ricerche precedenti (« Policlinico - Sez. Med. », 50, 47, 1943) sul comportamento delle resistenze globulari nei portatori di tumori maligni in confronto a soggetti normali, fu da noi osservata una grande variabilità delle resistenze globulari fra soggetto e soggetto e ciò non in rapporto allo stato di malattia, ma in dipendenza di fattori a noi sconosciuti.

Avevamo allora pensato che la variabilità dei reperti potesse esser legata a differenziazioni individuali biochimiche, a fattori costituzionali ecc. e si era supposto che potessero esistere dei gruppi d'individui con resistenze globulari uguali fra i componenti lo stesso gruppo e differenti dagli individui degli altri gruppi. Si pensò, in altre parole, all'esistenza non di un solo tipo di resistenze globulari, ma a più tipi e si avanzò l'ipotesi di una possibile classificazione delle resistenze osmotiche delle emazie in gruppi diversi. Avendo però allora sottomano i risultati di soli 50 soggetti normali non fu possibile trarre alcuna conclusione e ci ripromettammo di estendere le nostre indagini. Tale lavoro è stato ora da noi compiuto e ne riportiamo i risultati.

* * *

Abbiamo preso in esame le resistenze globulari di 400 soggetti normali, in parte maschi e in parte femmine, dell'età oscillante dai 16 ai 60 anni.

Il metodo utilizzato per queste indagini è stato quello proposto da Simmel (1923), per la cui tecnica rimandiamo al nostro sopracitato lavoro. Aggiungiamo soltanto alcuni particolari accorgimenti che il metodo esige e che noi abbiamo potuto stabilire nel presente lavoro dopo numerosi e pazienti tentativi. Volendo infatti renderci conto della grande variabilità di reperti da soggetto a soggetto, abbiamo potuto osservare che i valori

di emolisi, particolarmente nella soluzione 0,5, variano sensibilmente in rapporto a modificazioni anche minime di concentrazione della soluzione. Ad impedire quindi che l'evaporazione modifichi la normale concentrazione delle soluzioni è necessario anzitutto conservare queste ultime in recipienti a chiusura perfetta. E poichè l'evaporazione avviene più facilmente durante i prelevamenti tenendo più o meno a lungo scoperti i recipienti, ne consegue la necessità di rinnovare spesso le soluzioni preparandone ogni volta quantità non troppo grandi.

In queste esperienze noi abbiamo perciò adottato il seguente metodo, il quale ci ha dato dei risultati assolutamente costanti. Abbiamo tenuta la soluzione madre in permanenza in ghiacciaia (entro bottiglia perfettamente chiusa) ed abbiamo posto le singole soluzioni in vasetti a perfetta chiusura e le abbiamo rinnovate frequentissimamente. Sono state adoperate di solito soluzioni preparate alcune ore prima e solo qualche volta soluzioni preparate da 2 o 3 giorni, ma conservate in ghiacciaia in vasetti a chiusura perfetta. Il conteggio venne eseguito per ogni soggetto con due pipette per la soluzione 1 e per la soluzione 0,5 e con una pipetta per le altre soluzioni (1).

* * *

In base ai dati esistenti nella letteratura, in condizioni normali la massima parte dei globuli rossi si emolizza nelle soluzioni 0,5 e 0,4. Nella soluzione 0,5 secondo Simmel, si ha una quinta parte o la metà di emazie emolizzate e nella soluzione 0,4 ne rimangono integre solo una piccolissima parte (20.000-200.000 per mm^3). Dunque il punto critico per l'emolisi è rappresentato dalla soluzione 0,5. Solo in condizioni patologiche (es. ittero catarrale) un forte numero di emazie resiste ancora alla soluzione 0,4. Nei soggetti normali, solamente rari oppure nessun eritrocita è dimostrabile nella soluzione 0,3 (Simmel).

In queste esperienze noi abbiamo trovato che nella maggior parte dei soggetti (circa il 98 %) i globuli rossi si emolizzano in percentuale più o meno alta nella soluzione 0,5 e sono quasi totalmente distrutti nella soluzione 0,4; viceversa in una piccola parte di individui (circa il 2 %) le emazie non solo resistono in percentuale altissima nella soluzione 0,5, ma anche ed in numero ancora molto elevato nella soluzione 0,4.

(1) Maggiori dettagli di tecnica verranno dati nel lavoro *in extenso*.

A chiarimento diamo un esempio nel seguente specchio:

CASO 48.			CASO 31.		
Titolo delle soluzioni	Numero dei globuli rossi	Emazie emolizzate	Titolo delle soluzioni	Numero dei globuli rossi	Emazie emolizzate
1	5.000.000	—	1	5.900.000	—
0,7	4.300.000	14 ‰	0,7	5.600.000	5,08 ‰
0,6	4.100.000	18 »	0,6	5.000.000	15,25 »
0,5	1.100.000	78 »	0,5	4.400.000	25,42 »
0,4	50.000	99 »	0,4	2.000.000	66,1 »
0,3	20.000	99,60 »	0,3	200.000	96,61 »
0,2	—	100 »	0,2	20.000	99,60 »

Il caso 48 fa parte del primo gruppo di detti soggetti e presenta precisamente un'emolisi di alto grado già nella soluzione 0,5 in cui solo 1.100.000 globuli rossi (dei 5.000.000 della soluzione 1) resistono all'emolisi, senza poi dire che alla soluzione 0,4 l'emolisi è ormai quasi praticamente completa. Il caso 31 viceversa, il quale fa parte del secondo gruppo di soggetti, presenta una notevole resistenza all'emolisi non solo nella soluzione 0,5 (nella quale si conservano 4.400.000 globuli rossi dei 5.900.000 della soluzione 1), ma anche nella soluzione 0,4 nella quale resistono intatti ancora 2.000.000 di globuli rossi. E' da notare inoltre che anche nelle soluzioni 0,3 e 0,2 un numero più forte di emazie resiste all'emolisi nei soggetti del secondo gruppo in confronto a quelli del primo gruppo.

Tali soggetti con resistenze globulari aumentate sono stati da noi trovati nella proporzione di 7 su 400 e cioè, come si è detto, nella percentuale del 2 % circa (i dati di tutti i 400 soggetti saranno riportati nel lavoro *in extenso*). Essi si presentano clinicamente normali, se si eccettua che in alcuni il colorito della cute appare di tinta pallido-terrea. Non casi di ittero nè tare di affezioni epatiche figurano tra i loro ascendenti e collaterali. Nulla di patologico si trova inoltre nelle loro urine (ciò va inteso in particolar modo per l'urobilina e i pigmenti biliari): la bilirubinemia e la reazione di H. v. d. BERGH risultano normali e normale risulta anche la teca cranica all'esame radiografico (quest'ultimo esame venne praticato per escludere eventuali rapporti fra questi soggetti e i malati di morbo di Cooley). Viceversa l'esame emocromocitometrico rivela costante-

mente una diminuzione del tasso emoglobinico e un aumento del numero delle emazie, le quali risultano di diametro e di volume inferiore a quello di tutti gli altri individui facenti parte dell'altro gruppo di soggetti normali.

Studiando le resistenze globulari di questi soggetti col metodo di VIOLA si ottengono infatti i seguenti risultati :

Caso 31	resist. minima	0,42	resist. massima	0,24
» 62	»	»	0,40	»	»	0,22
» 131	»	»	0,42	»	»	0,24
» 197	»	»	0,42	»	»	0,24
» 248	»	»	0,42	»	»	0,26
» 344	»	»	0,42	»	»	0,24
» 375	»	»	0,42	»	»	0,24

cioè un aumento della resistenza minima e un aumento ancora maggiore della resistenza massima.

Le stesse resistenze globulari studiate col metodo di SIMMEL danno questi altri valori :

EMAZIE NON EMOLIZZATE NELLE VARIE SOLUZIONI

Soluzioni	1	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2
Caso 31 ♀	5.900.000	5.600.000	5.000.000	4.400.000	2.000.000	200.000	20.000
» 62 ♂	5.800.000	5.200.000	5.000.000	4.800.000	2.000.000	220.000	150.000
» 131 ♂	5.500.000	5.000.000	4.700.000	4.000.000	1.500.000	180.000	40.000
» 197 ♀	5.000.000	4.700.000	4.400.000	3.900.000	2.000.000	230.000	30.000
» 248 ♀	5.400.000	5.000.000	4.400.000	4.200.000	1.500.000	150.000	30.000
» 344 ♀	5.000.000	4.800.000	4.600.000	3.600.000	1.600.000	150.000	40.000
» 375 ♀	5.200.000	4.800.000	4.400.000	3.800.000	1.600.000	100.000	30.000

Anche qui, il fatto che nelle soluzioni 0,7 e 0,6 solo pochissime emazie emolizzano e che viceversa nella soluzione 0,4 ne rimangono integre un forte numero, depone per un aumento della resistenza minima e della resistenza massima dei globuli rossi di questi soggetti.

Facendo separatamente le medie delle percentuali di emolisi ottenute col metodo di SIMMEL nei 393 soggetti con resistenze globulari non aumentate e dei 7 soggetti con resistenze globulari aumentate, si ottengono i seguenti dati :

PERCENTUALI DI EMOLISI
(VALORI MEDI) RICAVATE DALLO STUDIO DI 400 SOGGETTI

Soluzioni	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2
Soggetti (393) con resistenze globulari normali	8,74 %	16,22 %	69,22 %	97,30 %	99,22 %	99,86 %
Soggetti (7) con resistenze globulari aumentate . . .	7,08 %	13,92 %	24,15 %	67,68 %	96,74 %	99,10 %

A proposito delle percentuali di emolisi dei soggetti con resistenze globulari non aumentate accenniamo qui per inciso che esse risultano più elevate di quelle riferite nel nostro sopracitato lavoro. Daremo di ciò spiegazione nel lavoro *in extenso* che dedicheremo alle presenti ricerche.

Qui a noi interessa soprattutto far rimarcare la notevole differenza esistente nelle percentuali di emolisi fra i due gruppi di soggetti. Differenza che risulta oltremodo evidente specialmente nelle soluzioni 0,5 e 0,4 (vedi fig. 1) : di queste due soluzioni però quella che meglio evidenzia il fenomeno è la soluzione 0,4, perchè in essa mentre nei *soggetti con resistenze globulari non aumentate* si ha emolisi quasi totale (del 97,30 %), nei *soggetti viceversa con resistenze globulari aumentate* l'emolisi è soltanto parziale (del 67,95 %). Fra i due gruppi di soggetti vi è come suol dirsi uno slivellamento dei valori di emolisi nelle diverse soluzioni nel senso che, per esempio, le percentuali di emolisi (67,68 % e 96,74 %) delle soluzioni 0,4 e 0,3 del secondo gruppo, sono quasi sovrapponibili a quelle (69,22 % e 97,30 %) delle soluzioni 0,5 e 0,4 del primo gruppo. Il che appunto dimostra che le emazie del secondo gruppo di soggetti presentano un deciso aumento della resistenza globulare nei confronti a quelle dei soggetti del primo gruppo.

Riportiamo nella fig. 1 i tracciati ottenuti con i valori medi delle percentuali di emolisi dei 393 soggetti con resistenze globulari *non aumentate* (tracciato a linea continua) dei 7 soggetti con resistenze globulari *aumentate* (tracciato a linea tratteggiata) e di un soggetto (osserva-

zione personale) malato di cosiddetto ittero emolitico con resistenze globulari aumentate (tracciato a linea punteggiata). Il confronto fra questi vari tracciati mette in evidenza due fatti: 1) che la curva di emolisi dei soggetti con resistenze globulari non aumentate è praticamente sovrapponibile, data la somiglianza notevole dell'andamento, a quella dei soggetti

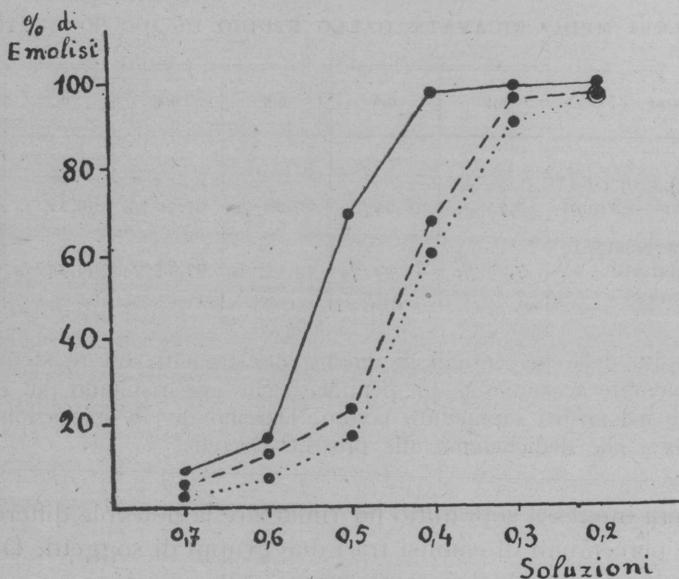


FIG. I.

- Curva dei valori medi di emolisi dei 393 soggetti con resistenze globulari *non aumentate*.
- Curva dei valori medi di emolisi dei 7 soggetti con resistenze globulari *aumentate*.
- Curva di emolisi di un soggetto malato di cosiddetto ittero emolitico con resistenze globulari *aumentate*.

con resistenze globulari aumentate e che la diversità fra le due curve consiste unicamente nella distanza di una soluzione nella loro posizione sul grafico; 2) che vi è un'assoluta identità di comportamento fra resistenze globulari di soggetti sani con resistenze globulari aumentate e soggetti malati di cosiddetto ittero emolitico con resistenze globulari aumentate. Vedremo più avanti quale significato può assegnarsi a questo fatto.

Il numero dei globuli rossi (come può vedersi dai dati riportati qui sotto) nei soggetti sani con resistenze globulari aumentate risulta superiore alla norma mentre il tasso emoglobinico è inferiore.

Caso	31	♀	globuli rossi	5.900.000	Hb.	83	v. gl.	0,68
»	62	♀	»	»	5.800.000	»	80	»	0,68
»	131	♀	»	»	5.500.000	»	80	»	0,72
»	197	♀	»	»	5.000.000	»	77	»	0,77
»	248	♀	»	»	5.400.000	»	80	»	0,74
»	344	♀	»	»	5.000.000	»	68	»	0,68
»	375	♀	»	»	5.200.000	»	78	»	0,75

Il numero dei globuli bianchi, la formula leucocitaria e i reticolociti di questi soggetti risultano normali.

L'anomalia riguarda pertanto esclusivamente le emazie, le quali oltre ad essere più resistenti, più numerose e meno ricche di Hb, sono anche di volume e di diametro inferiore a quello delle emazie di tutti gli altri soggetti normali. Noi infatti abbiamo determinato il volume dei globuli rossi col metodo dell'ematocrito di HEDIN ed avendo stabilito l'*indice volumetrico di CAPPS* (1) (il quale, come è noto, costituisce la misura del volume medio di ciascun eritrocita e normalmente è uguale a 1), abbiamo trovato che il detto indice risulta in tutti i casi di parecchio inferiore all'unità, mentre negli altri soggetti con resistenze globulari non aumentate è press'a poco uguale o leggermente superiore ad 1.

Ne riportiamo per confronto i dati ottenuti, tenendo presente che gli ultimi 5 soggetti con resistenze globulari aumentate, riguardano alcuni familiari dei casi 62, 197 e 344, dei quali diremo più sotto. (In uno dei familiari del caso 197 sono state esaminate le sole resistenze globulari e viene perciò riportato soltanto nello schema fig. 3).

SOGGETTI CON RESISTENZE GLOBULARI <i>aumentate</i>			SOGGETTI CON RESISTENZE GLOBULARI <i>non aumentate</i>		
Caso	31	Indice volumetrico di Capps 0,72	Caso	3	Indice volumetrico di Capps 0,90
»	62	» » 0,75	»	14	» » 1,04
»	131	» » 0,68	»	33	» » 0,90
»	197	» » 0,67	»	47	» » 0,96
»	248	» » 0,76	»	48	» » 0,98
»	344	» » 0,76	»	63	» » 1,02
»	375	» » 0,69	»	117	» » 0,96
A.A.	»	» » 0,70	»	211	» » 0,98
A.L.	»	» » 0,67	»	212	» » 0,90
A.G.	»	» » 0,66	»	213	» » 0,97
M.C.	»	» » 0,64	»	220	» » 1,03
P.L.	»	» » 0,81	»	389	» » 1,01

(1) L'indice volumetrico è stato calcolato considerando (CAPPS) come *valore medio ematocrito* 50,5 % per gli uomini e 46,5 % per le donne.

Il diametro delle emazie determinato negli stessi soggetti (obiettivo 100 × Fl Koristka, oculare 15 × Zeiss, tubo 160 mm.) su strisci di sangue fissati, dopo essiccamento completo, con alcool metilico per 3'-5' e colorati con soluzione acquosa all'1 % di eosina è risultato il seguente :

SOGGETTI CON RESISTENZE GLOBULARI *aumentate*

Diametro in μ		4,71	4,99	5,27	5,55	5,82	6,10	6,38	6,66	6,93	7,21	7,49	7,77	8,04	8,32	8,60	8,88
Caso	31 . emazie %	—	—	—	I	2	5	7	14	25	20	16	5	4	I	—	—
»	62 . »	—	—	—	—	—	2	3	22	22	25	10	9	2	2	2	I
»	131 . »	—	—	—	I	5	15	18	23	21	12	3	2	—	—	—	—
»	197 . »	—	—	—	I	I	2	6	22	28	21	9	5	3	2	—	—
»	248 . »	—	—	—	—	I	4	6	23	23	22	10	6	4	I	—	—
»	344 . »	—	—	—	—	—	I	6	16	20	24	17	11	4	I	—	—
»	375 . »	—	—	I	5	6	16	20	29	12	8	2	I	—	—	—	—
A. A. . . .	»	I	I	I	2	5	12	13	16	27	8	8	4	I	I	—	—
A. L. . . .	»	I	3	4	II	13	22	20	15	5	3	2	I	—	—	—	—
A. G. . . .	»	—	—	I	4	7	14	20	28	13	11	I	I	—	—	—	—
M. C. . . .	»	—	—	—	2	3	13	14	32	16	10	7	3	—	—	—	—
P. L. . . .	»	—	—	—	I	2	5	8	21	22	20	9	9	2	I	—	—

SOGGETTI CON RESISTENZE GLOBULARI *non aumentate*

Diametro in μ		5,82	6,10	6,38	6,66	6,93	7,21	7,49	7,77	8,04	8,32	8,60
Caso	3 . emazie %	I	2	3	6	12	16	34	18	5	2	I
»	14 . »	—	2	3	10	10	16	22	30	3	2	2
»	33 . »	—	—	4	7	13	20	35	18	2	I	—
»	47 . »	—	—	—	2	10	25	29	25	7	2	—
»	48 . »	—	—	I	9	14	21	24	17	9	3	2
»	63 . »	—	—	2	9	14	25	25	14	9	2	—
»	117 . »	—	3	5	16	20	24	20	11	I	—	—
»	211 . »	—	—	3	8	12	23	26	20	7	I	—
»	212 . »	—	3	4	8	10	20	23	18	10	2	2
»	213 . »	—	—	3	12	23	30	19	8	5	—	—
»	220 . »	—	—	—	4	8	17	27	25	10	6	3
»	389 . »	I	3	6	9	16	25	21	13	5	I	—

Analizzando questi dati si ricava anzitutto che le classi tipo da noi trovate risultano nei soggetti con resistenze globulari aumentate costituite da emazie di diametro inferiore (μ 6,66- μ 6,93) a quelle (μ 7,21- μ 7,49) che formano le classi tipo dei soggetti con resistenze globulari non aumentate. Si constata poi che il numero delle classi delle emazie nei soggetti con resistenze globulari aumentate è maggiore (9-14) di quelle (7-11) dei soggetti con resistenze globulari non aumentate. Il che rivela un certo grado di anisocitosi nei soggetti con resistenze globulari aumentate. Va notato che le emazie di questi soggetti presentano anche una modesta poichilocitosi e nella maggior parte dei casi un'ovalocitosi di grado variabile.

Calcolando il diametro medio delle emazie in μ nei vari soggetti si ottengono i seguenti valori :

SOGGETTI CON RESISTENZE GLOBULARI <i>aumentate</i>				SOGGETTI CON RESISTENZE GLOBULARI <i>non aumentate</i>					
Caso 31	Diametro	medio	in μ	7,02	Caso 3	Diametro	medio	in μ	7,35
62	»	»	»	7,14	» 14	»	»	»	7,38
» 131	»	»	»	6,64	» 33	»	»	»	7,32
» 197	»	»	»	7,00	» 47	»	»	»	7,47
» 248	»	»	»	7,01	» 48	»	»	»	7,41
» 344	»	»	»	7,15	» 63	»	»	»	7,35
» 375	»	»	»	6,49	» 117	»	»	»	7,11
A.A.	»	»	»	6,70	» 211	»	»	»	7,36
A.L.	»	»	»	6,18	» 212	»	»	»	7,36
A.G.	»	»	»	6,52	» 213	»	»	»	7,19
M.C.	»	»	»	5,69	» 220	»	»	»	7,57
P.L.	»	»	»	6,96	» 389	»	»	»	7,20

Dai dati qui sopra riferiti è evidente come le emazie dei soggetti con resistenze globulari aumentate posseggano un volume ed un diametro inferiore a quello delle emazie di soggetti con resistenze globulari non aumentate.

Esistono cioè dei soggetti assolutamente sani i quali si differenziano dagli altri soggetti normali per un'anomalia ematologica caratterizzata da: aumento delle resistenze globulari, iperglobulia, ipocromemia e microcitosi vera.

Questa anomalia ematologica è a sua volta ereditaria e si trasmette nei discendenti come un carattere dominante. Infatti in 3 dei 7 soggetti con resistenze globulari aumentate noi abbiamo seguito il modo di trasmissione di tale carattere nei discendenti ed abbiamo trovato che quando uno dei genitori è affetto da detta anomalia solo una parte dei figli resta immune, mentre l'altra parte ne risulta colpita. Così nel caso 62,

del quale abbiamo studiata l'intera famiglia e la famiglia di un fratello (quest'ultimo immune) abbiamo trovato (vedi schema fig. 2) che dal fratello immune coniugato con donna pure immune sono nati figli im-

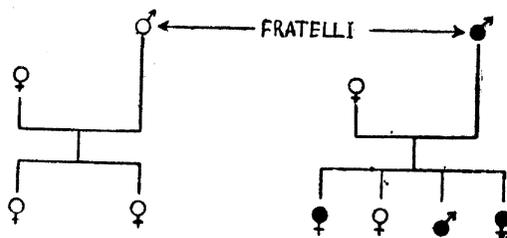


FIG. 2.

- Soggetti con resistenze globulari aumentate.
- Soggetti con resistenze globulari non aumentate.

muni, mentre viceversa dal caso 62 affetto da detta anomalia e coniugato con donna immune è nato un figlio immune e tre colpiti dalla detta ano-

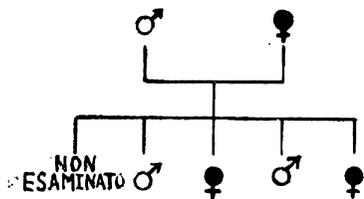


FIG. 3.

- Soggetti con resistenze globulari aumentate.
- Soggetti con resistenze globulari non aumentate.

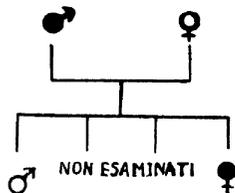


FIG. 4.

malia. Lo stesso fatto si è verificato anche nei riguardi delle famiglie dei casi 197 e 344. La 197 discendeva (vedi schema fig. 3) da genitori di cui uno immune (il padre) ed uno (la madre) affetto da detta anomalia. Di 4 figli esaminati 2 risultarono immuni e 2 affetti dalla medesima anomalia. La 344 discendeva (vedi schema fig. 4) da madre immune e da padre affetto dalla detta anomalia. Di 2 figli esaminati uno risultava immune ed uno colpito dalla medesima anomalia.

Va detto che tale anomalia non ha preferenza di sesso e che risulta sempre completa, cioè, come si è detto, costituita da resistenze globulari aumentate, iperglobulia, ipocromemia e microcitosi vera (si vedano i dati sopra riferiti). I soggetti colpiti (intendiamo qui parlare anche dei familiari dei 7 casi riferiti) per tutto il resto risultano assolutamente normali.

Detta anomalia è stata da noi riscontrata in soggetti provenienti da regioni diverse dell'Italia centrale, meridionale e insulare e precisamente dal Lazio (caso 62), dalle Marche (caso 131), dalla Calabria (casi 31 e 197), dalla Sardegna (caso 248) e dalla Sicilia (casi 344 e 375). Non possiamo dire se essa manchi nell'Italia settentrionale o se vi sia egualmente diffusa, non avendo noi esaminato dei soggetti provenienti da queste regioni. Così non sappiamo se esista anche in altri paesi oppure costituisca un vero carattere regionale.

Non va a tal proposito dimenticato che alcune delle regioni di provenienza di questi soggetti con resistenze globulari aumentate, forniscono anche il massimo contingente di individui affetti dalla cosiddetta *anemia mediterranea o morbo di Cooley*, malattia con la quale i nostri soggetti hanno in comune anche il carattere di familiarità. Ma non è certo il caso di parlare per questo di eventuali rapporti fra i nostri soggetti ed i malati di morbo di Cooley. Non esistono infatti nei nostri soggetti nè i caratteri somatici, scheletrici e fisionomici nè l'eritroblastosi, l'epato-splenomegalia e il grado notevole di anemia che sempre si trovano nei malati di morbo di Cooley. Abbiamo invece voluto ricordare questa sindrome, perchè da parte di qualche Autore (FRONTALI e RASI, 1937) si è tentato di unificare detta malattia col cosiddetto *ittero emolitico con resistenze globulari aumentate*. Non staremo qui ad entrare su una simile questione: vogliamo invece far rimarcare come molti punti di contatto esistano fra i nostri soggetti e i soggetti malati di cosiddetto ittero emolitico con resistenze globulari aumentate.

Fra i caratteri in comune ricordiamo anzitutto l'aumento delle resistenze globulari (vedi fig. 1), l'ipocromemia, la microcitosi vera e diciamo pure l'iperglobulia (infatti anche nei malati di cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. si trovano spesso cifre di globuli rossi superiori alla norma: si veda il III caso di RIETTI, 1925; il II e III caso di GREPPI, 1928 e 1931; il caso di USSEGLIO e DE MATTEIS, 1934). Da aggiungere, quale altro dato importantissimo, il carattere di familiarità che domina sia nei nostri soggetti sani che negli individui affetti dal cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a.

A tal proposito riportiamo, perchè meglio studiati fra tutti dal lato *familiarità*, il caso di USSEGLIO e MASSOBRIO (1934) e il caso di USSEGLIO e DE MATTEIS (1934).

Il caso di USSEGLIO e MASSOBRIO si riferisce ad un soggetto malato di cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a., dei cui familiari furono studiati: la madre, una sorella e due figlie della sorella. La madre e una figlia della sorella, le quali non presentavano resistenze globulari aumentate, risultavano anche per il resto normali ad eccezione di tracce di urobilina e di una bilirubinemia indiretta di mgr. 0,7 % nella madre e di una bilirubinemia indiretta di mgr. 0,5 % nella figlia della sorella. La sorella viceversa, la quale aveva resistenze globulari aumentate, presentava iperglobulia (5.700.000), ipocromemia (Hb. 65 con v. gl. 0,57), prevalenza di emazie a medio e piccolo diametro, splenomegalia, bilirubinemia a reazione indiretta mgr. 0,7 % e urobilina + +. L'altra figlia della sorella, la quale aveva anch'essa resistenze globulari aumentate, presentava un numero di globuli rossi normale, ipocromemia (Hb. 50 con v. gl. 0,55), numerose emazie a diametro medio e piccolo, epato-splenomegalia, bilirubinemia a reazione indiretta mgr. 0,6 %.

Il caso di USSEGLIO e DE MATTEIS si riferisce ad un soggetto malato di cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. dei cui familiari furono studiati i genitori, un fratello e 3 sorelle. La madre e il fratello avevano resistenze globulari aumentate mentre il padre e le 3 sorelle no. La madre presentava inoltre ipocromemia (Hb. 55 con v. gl. 0,61), notevole aumento delle emazie a diametro di μ 6,56-5,75, bilirubinemia a reazione indiretta mgr. 0,5 % e lievissime tracce di urobilina. Il fratello presentava lieve aumento del numero dei globuli rossi (5.500.000), ipocromemia (Hb. 55 con v. gl. 0,50), alta percentuale di emazie a diametro di μ 6,56-5,75 e bilirubinemia a reazione indiretta mgr. 0,3 %. Il padre e una delle 3 sorelle erano perfettamente sani, un'altra aveva soltanto una bilirubinemia a reazione indiretta di mgr. 0,8 % e tracce di urobilina e la terza sorella presentava solo un numero di globuli rossi un po' superiore alla norma (5.000.000) e bilirubinemia a reazione indiretta di mgr. 0,5 %.

Cioè tutto sommato si ritrovano in questi casi (naturalmente associati ad altri dati patologici) i caratteri fondamentali che contraddistinguono i nostri soggetti con la suddescritta anomalia ematologica, dagli altri soggetti normali. Si ha infatti anche qui associazione di resistenze globulari aumentate con ipocromemia, microcitosi (GREPPI, 1928-1931; TESTOLIN e ANGELINI, 1933) e talora iperglobulia. E questa stigmata ematologica risulta trasmissibile nei discendenti come un carattere dominante.

USSEGLIO e Collaboratori non pensano però alla possibilità di trasmissione di un'anomalia ematologica, quale noi abbiamo descritto, ma ritengono piuttosto che sia trasmissibile in queste famiglie quella che loro chiamano « *costituzione emolitica* » la cui manifestazione clinica è quella di un'esagerata distruzione di globuli rossi. Carattere dominante, essi dicono, è l'iperemolisi o la tendenza alla medesima, che attraverso il padre o la madre, viene trasmessa a gran

parte o pressochè tutti i figli. L'iperemolisi è contenuta tuttavia, secondo i ricordati Autori, in limiti assai modesti, modestissimi anzi per taluni componenti della famiglia, quale solitamente si osserva nei casi di ittero emolitico *latente o compensato* come si suole anche dire.

GREPPI (1931) pensa viceversa esser dovuta la caratteristica di questi casi ad una struttura atipica dei globuli rossi (probabilmente costituzionale, ma forse accentuabile in condizioni di stimolata emopoiesi da emolisi morbosa cronica) che si esplica nel senso di una piccolezza notevole di volume con conseguente minore capacità di contenuto emoglobinico e maggiore resistenza all'emolisi nelle soluzioni ipotoniche.

Qualunque però debba essere l'interpretazione patogenetica del cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. e tornando alle nostre ricerche, un fatto risulta assolutamente certo e di indiscutibile importanza: l'aver trovato in soggetti del tutto sani quello stesso carattere ematologico che nel cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. costituisce insieme ad un corteo di altri sintomi nettamente patologici il quadro della ricordata malattia. Ed importante è inoltre il fatto che nei familiari dei malati di cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. si possano riscontrare tutte le gradazioni di sintomi morbosi che dal cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. vanno alla semplice anomalia ematologica da noi descritta.

Tutto ciò, non vi è dubbio, è quanto mai suggestivo a favore dell'ipotesi che i portatori di tale anomalia ematologica costituiscano il terreno indispensabile su cui ad un dato momento per l'intervento di un fattore scatenante si sviluppa col suo quadro morboso completo la già ricordata malattia, nota, il più comunemente, sotto il nome di *ittero emolitico con r. gl. a.* E accettando tale ipotesi, si può anche pensare che quella ereditarietà generalmente ammessa nel campo del cosiddetto ittero emolitico con r. gl. a. si racchiuda e si concreti esclusivamente nella trasmissione della suddetta anomalia ematologica che a sua volta può restare tale e passare inosservata per tutta la vita od essere viceversa il punto d'origine da cui, per cause sconosciute, scaturisce ad un certo punto la sopra ricordata malattia.

RIASSUNTO. — Gli Autori hanno ripreso in esame il comportamento delle resistenze globulari secondo il metodo di Simmel nei soggetti normali ed hanno trovato che esistono dei soggetti del tutto sani con resistenze globulari aumentate. Questi soggetti sono nella proporzione di 7 su 400 e si distinguono da tutti gli altri individui normali per una anomalia ematologica caratterizzata, oltreché dall'aumento delle resistenze globulari, da iperglobulia, ipocromemia e microcitosi vera. Detta anomalia è a sua volta ereditaria e si trasmette nei discen-

denti come un carattere dominante. La stessa anomalia si ritrova, associata ad altri caratteri patologici, nei malati di cosiddetto ittero emolitico con resistenze globulari aumentate ed anche qui è trasmissibile nei discendenti come un carattere dominante. Tale fatto è ritenuto dagli Autori quanto mai suggestivo a favore dell'ipotesi che i portatori di detta anomalia possano costituire il substrato su cui, per cause ancora sconosciute, può venire ad impiantarsi quel quadro morboso il più comunemente noto sotto il nome di *ittero emolitico con resistenze globulari aumentate*.

BIBLIOGRAFIA

- FRONTALI e RASI, « Min. Med. », (vol. II), 349, 1937.
GREPPI, « Min. Med. », (vol. II), 1, 1928, e (vol. I), 189, 1931.
RIETTI, « Atti Accad. Sc. Med. e Nat. di Ferrara », 1924-1925.
SILVESTRONI e BIANCO, « Policlinico - Sez. Med. », 50, 47, 1943.
SIMMEL, « Deut. Arch. f. Klin. Med. », 142, 252, 1923.
TESTOLIN e ANGELINI, « Osp. Maggiore di Milano », 21, 275, 1933.
USSEGLIO e MASSOBRIO, « Min. Med. », (vol. I), 603, 1934.
USSEGLIO e DE MATTEIS, « Min. Med. », (vol. I), 861, 1934.

351001

