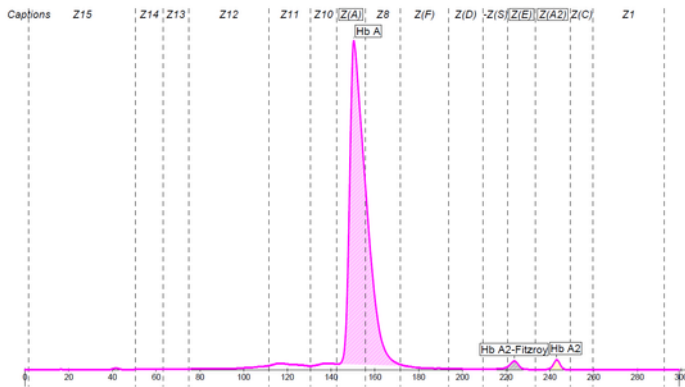
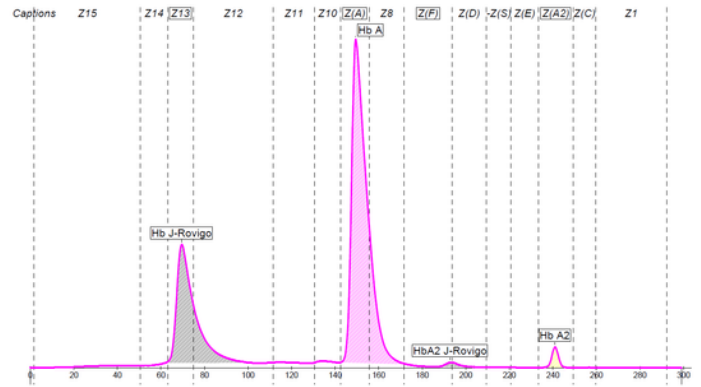


CASO 11

Hemoglobinopathies



PAZIENTE 1



PAZIENTE 2

ASSETTO EMOGLOBINICO

	PAZIENTE 1	PAZIENTE 2	VALORI DI RIFERIMENTO
Hb A2-X	1,5%	0,8%	-
Hb A2	1,2%	1,9%	2,5-3,2

DATI DEL PAZIENTE

	PAZIENTE 1	PAZIENTE 2	VALORI DI RIFERIMENTO
Età (sesso)	32 (F)	36 (F)	
RBC ($10^{12}/L$)	4,97	4,67	4,00-5,40
HGB (g/L)	147,0 >	139,0	120,0-140,0
HCT (L/L)	0,43	0,44	0,38-0,47
MCV (fL)	86,6	94,9	82,0-98,0
MCH (pg)	29,5	29,8	25,0-34,0
Assetto marziale	normale	normale	
Gravidanza	no	no	
Trasfusioni	no	no	
Origini	Italia	Italia	

PREMESSA

Questo «caso clinico» si focalizza sull'interpretazione appropriata dei valori dell'Hb A2 ($\alpha_2 \delta_2$) quando questi risultano inferiori alla norma, soprattutto in relazione alla possibile presenza di difetti globinici.

Il precedente «caso 10» di questo portale poneva in evidenza l'aumento abnorme dell'Hb A2 in presenza di difetti β -globinici e la relativa interpretazione. Ma nella pratica quotidiana si osservano casi con valori di Hb A2 sensibilmente più bassi rispetto a quelli di riferimento. Le raccomandazioni per la diagnostica di primo livello delle emoglobinopatie, anche nella recente revisione di prossima pubblicazione sul sito della Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE), indicano l'intervallo di normalità dell'Hb A2 compreso tra 2,5 e 3,2% (1).

La presenza di un valore ridotto di Hb A2 può rappresentare un utile indicatore per segnalare la presenza di difetti globinici e non solo, per cui in molti casi richiede ulteriori indagini biochimiche o molecolari.

È importante inoltre ricordare che la corretta interpretazione della misura dell'Hb A2 e del suo possibile significato clinico non può mai prescindere dalla conoscenza di altri parametri analitici fondamentali forniti dall'emocromo e dall'assetto marziale, come indicato dalle suddette raccomandazioni.

I quadri di seguito riportati rappresentano le circostanze più frequentemente associate a valori ridotti di HbA2 in soggetti adulti non trasfusi.

- Hb A2 e carenza di ferro. La sideropenia è una condizione dovuta a diverse cause ed è molto diffusa nella popolazione; essa può essere associata ad anemia (anemia sideropenica) quando la carenza di ferro è particolarmente marcata e si prolunga nel tempo (secondo l'OMS lo stato di anemia si intende per valori di Hb nel sangue inferiori a 120 g/L nella donna e 134 g/L nell'uomo). Una lieve carenza di ferro modifica poco l'MCV e l'Hb A2, ma quando subentra l'anemia i valori di questi parametri possono diminuire in modo significativo, in particolare l'Hb A2 può arrivare anche al di sotto del 2%. L'anemia sideropenica riduce anche i valori di Hb A2 in presenza di difetti talassemici; nel caso di β_0 talassemia, però ciò non avviene in modo significativamente marcato e tale da compromettere la diagnosi del portatore classico (2). L'anemia sideropenica potrebbe tuttavia condizionare negativamente l'interpretazione del valore dell'Hb A2 quando sono presenti difetti β^+ o β^{++} . Pertanto le linee guida prevedono in ogni caso la ripetizione degli esami dopo correzione del bilancio marziale.
- Hb A2 ed α talassemia. Non vi è un parametro eritrocitario o emoglobinico che può definire un tratto α -talassemico, così come accade invece per le forme classiche della β -talassemia. L'Hb A2 nel portatore di α talassemia si presenta variabilmente e lievemente ridotta, mentre l'MCV risulta diminuito in modo più significativo solo nelle forme con due geni α non funzionanti [α_0 talassemia ($--/\alpha\alpha$) o nell' α^+ omozigote $-\alpha/-\alpha$]. Si può osservare pertanto che l'Hb A2, nel portatore di α talassemia si presenta con valori che di solito rientrano tra quelli più bassi dell'intervallo di normalità. Quando però queste forme di α talassemia si associano alla carenza di ferro, lo scostamento dalla norma dei valori dell'Hb A2 e dell'MCV diventa significativo. Ma, in caso di emoglobinosi H, e cioè quando tre dei quattro geni α non funzionano ($--/-\alpha$) i valori dell'Hb A2 sono di solito inferiori a 1,5%, come ampiamente documentato nel «caso 3» di questo portale.

Hb A2 e presenza di varianti delle catene δ o di δ -talassemie. Quando uno dei due geni δ non consente la sintesi di catene utili alla formazione di Hb A2 (delta talassemia) o le produce mutate (varianti delta, $\alpha_2 \delta_2 X$), si avrà un valore di Hb A2 ridotto fino al 50%, rispetto alla norma. Le varianti delta possono essere quantificate dai sistemi separativi utilizzati, oppure potrebbero essere non quantificabili perché co-migranti con Hb A o altre varianti eventualmente presenti. Talvolta l'Hb A2 potrebbe essere invece sintetizzata in misura tanto ridotta da risultare in quantità inferiore alla sensibilità della strumentazione utilizzata. Nel caso di δ talassemia, si osserva sempre e solo una riduzione dell'Hb A2 pari a circa il 50% rispetto al valore di riferimento normale. Nei rari casi in cui i geni δ presentano difetti in omozigosi (δ -talassemia omozigote), l'Hb A2 risulterà assente. Di seguito viene riportato un esempio in eterozigosi con alcuni parametri in tabella (paziente 1) ed il profilo elettroforetico (figura 1) che mostra la separazione della variante Hb A2-Fitzroy.

PREMESSA

Hb A2 e varianti delle catene α . Altra circostanza nella quale possiamo riscontrare un valore sensibilmente ridotto dell'Hb A2 è la presenza di una variante delle catene α globiniche. Ciò è dovuto al fatto che anche le catene α contribuiscono a formare l'Hb A2 e quindi il tetramero globinico risentirà della presenza di tale mutazione ($\alpha 2\delta$). Vi sono circostanze in cui non è possibile osservare l'Hb A2 mutata (A2-X); ciò può accadere quando la variante α co-migra con l'Hb A o quando la variante è particolarmente instabile. Di converso occorre sottolineare che una eventuale contemporanea presenza di α talassemia, così come contribuisce ad incrementare la quantità relativa della variante α , incrementerà anche il valore relativo di Hb A2-X riducendo quello dell'Hb A2 normale. Viene qui riportato un esempio con alcuni parametri in tabella (paziente 2) ed il profilo elettroforetico (figura 2) da cui risulta la presenza dell' Hb J Rovigo (variante α) e dell'Hb A2 Rovigo secondaria alla variante α .

CONCLUSIONI

I valori di Hb A2 inferiori a 2,5% devono essere valutati considerando le possibili cause di decremento sopra esposte. Tuttavia, altre cause più rare possono essere presenti. Per queste si rimanda alle raccomandazioni per la diagnostica di 1° livello (1).

È opportuno ribadire che l'intervallo di normalità dell'Hb A2 indicato dalle citate raccomandazioni rappresenta l'insieme dei valori normali riscontrabili nel 95% della popolazione. Tuttavia, così come si conoscono valori normalità «borderline alti», che occorre tenere presente, confermare e caratterizzare nel corso degli esami di prevenzione della beta talassemia, esistono valori «borderline bassi» che possono rientrare nella normalità ma senza presentare significato clinico. La variabilità dell'Hb A2 nel formare il tetramero ($\alpha 2 \delta 2$) può anche essere in relazione alla competizione e alla conseguente diversa affinità reciproca di tutte le catene prodotte nel soggetto adulto (α , β e δ normali o mutate), così come accade per le varianti Hb in generale (3).

Nella pratica di laboratorio occorre considerare che:

- Valori bassi (da 2,0 a 2,5%) di Hb A2 in assenza di microcitosi, carenza marziale o anemia, non hanno mai significato clinico.
- Osservando o sospettando lo sdoppiamento dell'Hb A2 (dovuto alla presenza di varianti δ o α) occorre sempre verificare che la somma (Hb A2 + Hb A2-X) risulti sempre inferiore a 3,2%, con o senza microcitosi. Questa operazione è importante per poter riconoscere l'aumento relativo delle catene δ ed evitare il rischio di non diagnosticare la presenza di una eventuale β talassemia (5).
- La presenza di Hb A2 inferiore a 1,5-1,6%, in condizioni di sideremia normale e in assenza di microcitosi, anemia e varianti deve far sospettare il coinvolgimento di un difetto dei geni δ . In questi casi l'approfondimento molecolare non è ritenuto essenziale ma opzionale.
- Valori dell'Hb A2 inferiori a 2,4% associati ad anemia e microcitosi, devono sempre essere valutati alla luce dell'assetto marziale e possono prevedere approfondimenti molecolari per escludere difetti α talassemici, soprattutto in gravidanza o in età fertile.

BIBLIOGRAFIA

1. www.site-italia.org: Diagnostica di I e II livello delle Emoglobinopatie Buone Pratiche SITE, 2022.
2. Denic S, Agarwal MM, Al Dabbagh B, et al. Hemoglobin A2 Lowered by Iron Deficiency and α -Thalassemia: Should Screening Recommendation for β -Thalassemia Change? *ISRN Hematology*. 2013;2013:858294.
3. Mavilio F, et al. Post-translational control of human hemoglobin synthesis: the role of the differential affinity between globin chains in the control of mutated globin gene expression. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1980 Dec;610(2):339-351.
4. Barberio G, Ivaldi G. (2020). Emoglobinopatie. Dalla diagnosi alle consulenze specialistiche. Piccin.
5. Ivaldi G, Barberio G, Hartevelde C, et al. HbA2 measurements in beta-thalassemia and in other conditions. *Thalassemia Rep* 2014; 4:45-8.