

ASSETTO EMOGLOBINICO

	PAZIENTE 1		PAZIENTE 2
Hb H	27,3%	Hb H	4,7%
Hb A	72,2%	Hb A	94,0%
Hb A2	0,5%	Hb A2	1,3%

DATI DEL PAZIENTE

	PAZIENTE 1	PAZIENTE 2	VALORI DI RIFERIMENTO
Età (sesso)	38 (F)	25 (F)	
RBC ($10^{12}/L$)	4,37	4,65	4,00-5,40
HGB (g/L)	<79,0	<81,0	120,0-140,0
HCT (L/L)	<0,31	<0,29	0,38-0,47
MCV (fL)	<71,4	<63,4	82,0-98,0
MCH (pg)	<18,1	<17,4	25,0-34,0
Sideremia ($\mu g/dL$)	-	94	37-145
Ferritina ($\mu g/L$)	>450	>510	13-150
Transferrina (mg/dL)	<141	<138	200-360
LDH (U/L)	>573	-	135-214
Gravidanza	no	sì	
Trasfusioni	no	no	
Origini	Italia	Italia	

INTERPRETAZIONI

Vengono illustrati due quadri emoglobinici relativi a due giovani donne (Paziente 1 e Paziente 2). Gli assetti emoglobinici mostrano per entrambe la presenza di un picco anomalo in Z15, zona nella quale si sospetta in primis la presenza di Hb H. Ciò che appare evidente da subito è il diverso valore di tali frazioni emoglobiniche e il basso valore delle Hb A2.

IPOTESI

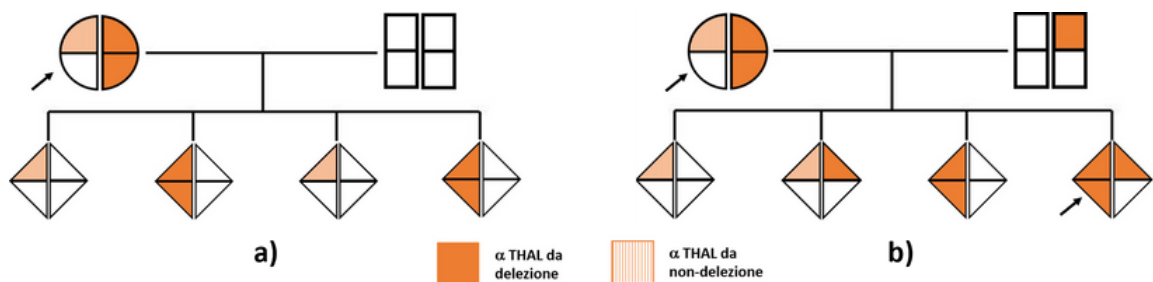
I dati disponibili e i risultati degli esami eseguiti, pur consentendo al laboratorio di poter concludere indicando la presenza di Hb H in entrambe le pazienti con pochi margini di incertezza, ci danno la possibilità di riflettere sulle ipotesi a favore di tali conclusioni e sui perché di alcune differenze.

L'Hb H si evidenzia normalmente con i diversi metodi separativi in quantità variabile, in relazione ai difetti talassemici presenti e alla denaturazione dell'Hb H.

IPOTESI

- La marcata instabilità dell'Hb H fa sì che si osservino caratteristiche proprie delle emoglobine instabili: si degrada facilmente ed in ambiente ossidante precipita a formare le tipiche inclusioni eritrocitarie con danno ossidativo alle membrane delle cellule eritroidi. Tali precipitati possono essere osservati «in vitro» mediante incubazione a 37°C con BCB. Risultano quindi alterati diversi parametri tipici delle anemie emolitiche (vd. Tabella).
- In presenza dell'Hb H l'emoglobina A2 è sempre molto ridotta e di solito lo è più significativamente quanto maggiore è la quantità di Hb H. Ciò è principalmente dovuto alla minore affinità delle catene δ , rispetto alle β , per le catene α . In carenza di catene α (α -talassemie) le catene β sono favorite nella formazione di un tetramero con le α (Hb A).
- L'Hb H è un tipo particolare di emoglobina costituita da un tetramero di catene β (β_4) che si forma quando tali catene risultano in eccesso, nelle cellule eritroidi, rispetto alle catene α . Tale situazione si determina quando vi è una α -talassemia con tre geni α non funzionanti contribuendo a produrre una condizione che prende il nome di emoglobinosi H (o malattia da Hb H). Ad essa si associa un fenotipo clinico molto simile alle forme di Talassemia Intermedia e, per questo, oggi tale fenotipo è compreso tra le condizioni definite non-trasfusione-dipendenti (NTDT), con espressioni cliniche più marcate quando sono coinvolti difetti α talassemici da non-delezione (1-3). I portatori di questa particolare condizione possono sviluppare episodi acuti di anemia emolitica in presenza di infezioni, esposizione a farmaci o a sostanze ossidanti.
- I casi qui documentati non sono stati confermati con la ricerca delle inclusioni eritrocitarie.
- Con l'analisi molecolare si sono ottenuti invece i risultati sotto riportati denominati secondo la nomenclatura tradizionale; vedere anche HbVar (4).
 - Paziente 1: IVSI-5nt sul gene A2 e la delezione --MED che comprende i due geni A1 e A2
 - Paziente 2: Delezione -3.7Kb e delezione --MED che comprende i due geni A1 e A2.

Si ha così la conferma di una condizione più marcata nella Paziente 1 che presenta su un allele un difetto assimilabile ad una non-delezione (IVSI-5nt) e sull'altro allele una delezione che coinvolge entrambi i geni alfa (Fig. a), mentre avrà una probabilità del 25% di avere figli con Hb H meno marcata, se il partner risulterà portatore di una delezione di tipo -3.7Kb (Fig. b).



CONCLUSIONI

Gli esami eseguiti e le poche informazioni anamnestiche disponibili hanno consentito di formulare ipotesi che poi si sono rivelate corrette. Da notare che, nel caso della paziente 2, lo stato di gravidanza ha accentuato la condizione di anemia rendendola più marcata di quella normalmente attesa. Viene ulteriormente dimostrata l'utilità di una consulenza genetica supportata da una caratterizzazione molecolare dei difetti coinvolti (5).

BIBLIOGRAFIA

1. Wajcman H, Traeger-Synodinos J, Papassotiriou I, et al. Unstable and thalassaemic alpha chain hemoglobin variants: a cause of Hb H disease and thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2008;32:327-49.
2. Higgs DR, Weatherall DJ. The alpha thalassaemias. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 1154-62.
3. Harteveld and Higgs, Alpha-thalassaemia *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010, 5:13
4. HbVar database for human hemoglobin variants and thalassemia mutations. <http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html> bx.psu.edu (ultimo accesso 29.10.2021).
5. Barberio G, & Ivaldi G. (2020). *Emoglobinopatie. Dalla diagnosi alle consulenze specialistiche* (Vol. 1). Piccin