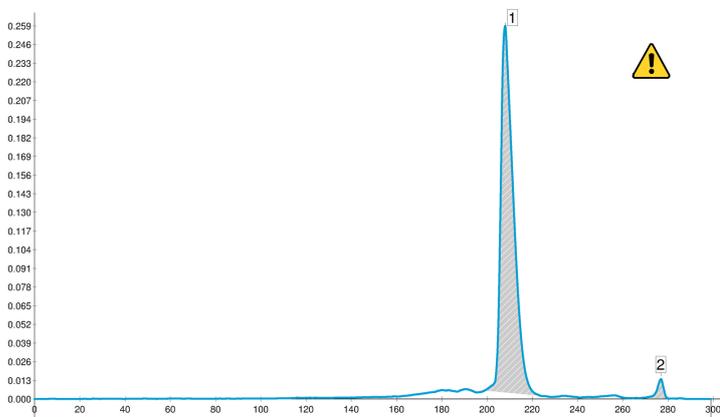
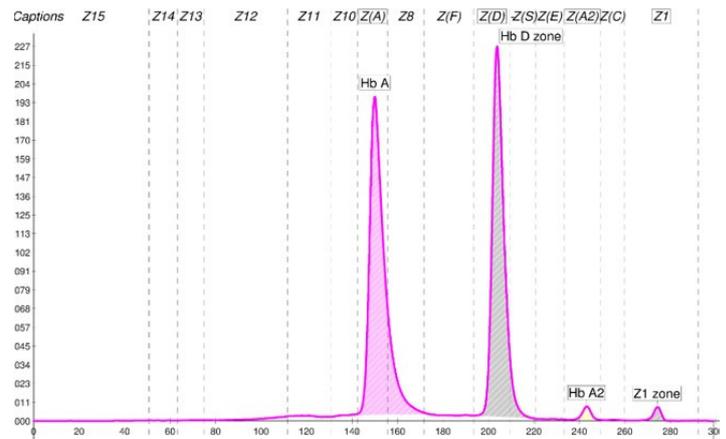


CASO 4

Hemoglobinopathies



PROFILO ORIGINARIO



PROFILO DOPO MISCELAMENTO DEL CAMPIONE CON SANGUE DI CONTROLLO COME PREVISTO DAL PRODUTTORE PER IL CORRETTO POSIZIONAMENTO DELLE FRAZIONI HB

ASSETTO EMOGLOBINICO

Frazione 1 -> Hb D zone (*)	97,5(**)	(*) Identificazione dopo mix con controllo
Frazione 2 -> Z1 zone (*)	2,5(**)	(**) Valori riportati dallo strumento prima del miscelamento con sangue di controllo

DATI DEL PAZIENTE

	PAZIENTE		VALORI DI RIFERIMENTO
Età (sesso)	26 (F)		
RBC ($10^{12}/L$)	4,69		4,00-5,40
HGB (g/L)	99,0	<	120,0-140,0
HCT (L/L)	0,31	<	0,38-0,47
MCV (fL)	66,3	<	82,0-98,0
MCH (pg)	21,1	<	25,0-34,0
Gravidanza	sì		
Trasfusioni	no		
Origini	Nigeria		

INTERPRETAZIONI

È questo il caso di una donna Africana in gravidanza della quale non abbiamo molte notizie anamnestiche: non conosciamo il tempo gestazionale, lo stato del ferro, eventuali terapie in corso o trasfusioni prima degli ultimi tre mesi (in questo caso abbiamo la certezza che recentemente non ne sono state eseguite in quanto l'Hb A è assente); anche la familiarità per emoglobinopatie, gli esami del partner o precedenti gravidanze non sono note.

E' presente una discreta anemia, probabilmente riconducibile a carenza marziale o alla gravidanza, e una marcata microcitosi. Tuttavia il caso si presenta raro e istruttivo: dal risultato dell'elettroforesi capillare osserviamo infatti che Hb A, Hb F e Hb A2 sono assenti. Sono invece presenti due sole frazioni «1» e «2» rispettivamente in «HbD zone» e in «Z1». Tali osservazioni ci aiuteranno a formulare comunque delle ipotesi e ad orientare la caratterizzazione molecolare che necessariamente dovrà essere eseguita.

IPOTESI

Quando l'Hb A risulta assente, dobbiamo sempre allarmarci e capire in tempi, possibilmente brevi, come può essersi prodotta tale condizione. È vero anche che nei soggetti non trasfusi e con Hb A assente è comunque sempre presente un meccanismo più o meno efficace di compenso al difetto Hb. Nei casi di talassemia major, ad esempio, in mancanza di catene β , è l'Hb F che in parte assolve a tale compito di compenso.

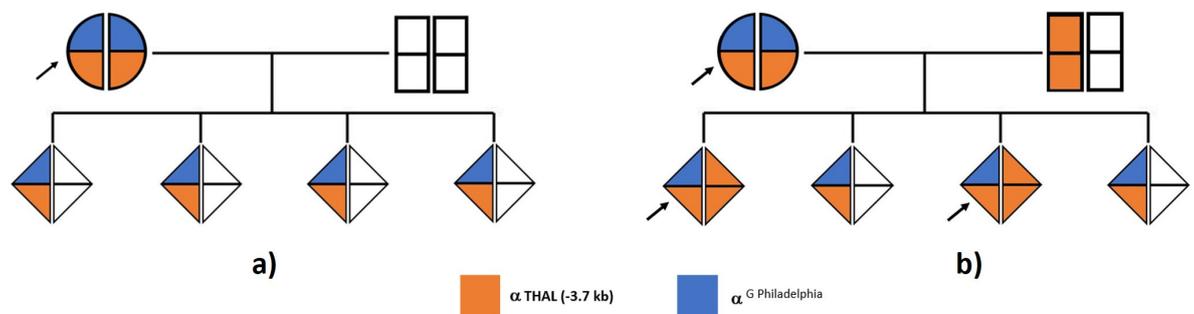
Il caso qui documentato è molto diverso dal solito e ci induce ad alcune considerazioni:

- Al fine di una corretta identificazione delle frazioni si procede nei casi come questo al miscelamento del campione con sangue di controllo, come previsto da metodica del Produttore.
- In mancanza sia dell'Hb A che dell'Hb A₂ (assenza segnalata anche dalla presenza di un triangolo di allerta giallo) si può supporre l'assenza delle catene comuni alle due emoglobine, cioè le catene α normali.
- Naturalmente non possiamo ritenere che le catene α siano assenti in assoluto, altrimenti saremmo in una condizione non compatibile con la vita (idrope).
- Dobbiamo pertanto ipotizzare, in questo caso, la sola presenza di catene α mutate che contribuiranno a formare verosimilmente la frazione in «Hb D zone» e quella in «Z1 zone».
- In mancanza di altri picchi nell'elettroferogramma dobbiamo ritenere che tutte le catene α sintetizzate risultino anomale. I quadri ipotizzabili sono due:
 1. variante α su entrambi gli alleli, stato omozigote;
 2. variante α su un allele, stato eterozigote.

In entrambi i quadri i restanti geni si devono supporre non funzionanti (talassemici).

- La paziente è in gravidanza, l'anemia presente non è marcata e apparentemente la presenza di difetti globinici non comporta un fabbisogno trasfusionale.
- I risultati degli esami molecolari dei geni alfa, ottenuti sono i seguenti:
 1. HBA2:c.[207C>G]; a68(E17) Asn>Lys (Hb G-Philadelphia) allo stato omozigote
 2. NG_000006.1:g.34164_37967del3804 (delezione -3.7kb) allo stato omozigote.

La condizione omozigote risulta dal fatto che questa donna ha ereditato da entrambi i genitori la variante G-Philadelphia con in cis un gene α deletato. Tali risultati confermano le ipotesi iniziali. L'Hb G-Philadelphia costituisce la stragrande maggioranza dell'emoglobina prodotta (97,5%) e sopperisce in modo efficace alla mancanza di Hb A. Il picco in «zona Z1» (2,5%) rappresenta l'Hb A₂ con le catene α mutate. La variante Hb G-Philadelphia è stata descritta soprattutto in Africa, negli Stati Uniti e anche in Italia, in molti casi associata in vario modo all'alfa talassemia (1-3).



CONCLUSIONI

I figli della probanda saranno tutti portatori obbligati del doppio difetto G-Philadelphia/-3.7kb su un solo allele se, e solo se, il padre, partner della paziente, possiede geni alfa normali (Fig. a). Può essere interessante osservare che se il partner fosse portatore di due geni alfa deleti sullo stesso allele (es. alfa --MED), il 50 % dei figli potrebbe avere una malattia da Hb H associata alla Hb G-Philadelphia allo stato eterozigote (Fig. b). In tal caso ne risulterebbe un assetto Hb molto simile a quello della madre ma con la presenza di un picco in «Z15 zone» (Hb H) e Hb A2 molto ridotta; l'anemia con ogni probabilità risulterebbe più importante (vedere Caso clinico 3). Una consulenza genetica appropriata dovrà quindi basarsi sulla caratterizzazione dei difetti globinici presenti nella probanda e nel partner (3,4).

BIBLIOGRAFIA

- 1.Sciarratta GV, Sansone G, Ivaldi G, Felice AE, Huisman TH. Alternate organization of alpha G-Philadelphia globin genes among U.S. black and Italian Caucasian heterozygotes. Hemoglobin 1984;8(6):537-47
- 2.Pardoll DM, Charoche S, Hjelle BL, Jones R, Phillips JA, et al. Homozygous a Thalassemia/HB G Philadelphia. Hemoglobin 1982;6(5):503-15.
- 3.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).
- 4.Barberio G, & Ivaldi G. (2020). Emoglobinopatie. Dalla diagnosi alle consulenze specialistiche (Vol. 1). Piccin.