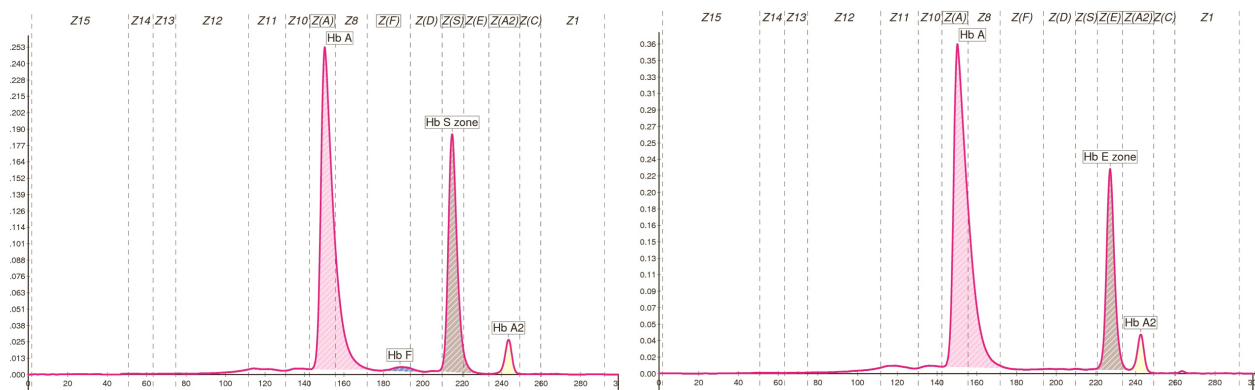


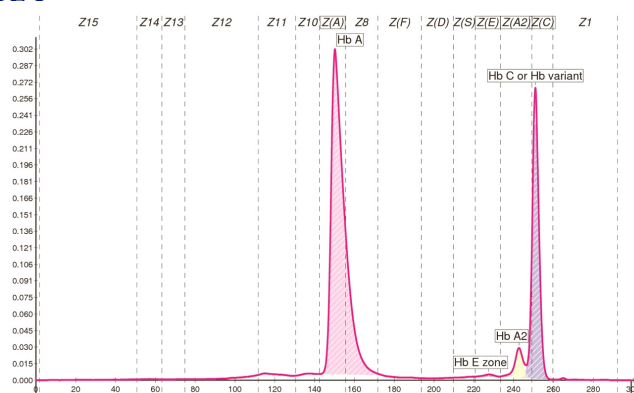
CASO 5

Hemoglobinopathies



PAZIENTE 1

PAZIENTE 2



PAZIENTE 3

ASSETTO EMOGLOBINICO

| | PAZIENTE 1 | PAZIENTE 2 | PAZIENTE 3 |
|-------|------------|------------|------------|
| Hb X | 34,1% | 22,7% | 31,7% |
| Hb A2 | 3,9% | 3,6% | 3,7% |
| Hb F | 0,5% | - | - |

DATI DEL PAZIENTE

| | PAZIENTE 1 | PAZIENTE 2 | PAZIENTE 3 |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| Età (sesso) | 22 (F) | 30 (F) | 34 (M) |
| RBC (10 ¹² /L) | 4,25 | 4,84 | <3,61 |
| HGB (g/L) | <107,0 | <118,0 | <96 |
| HCT (L/L) | <0,32 | - | - |
| MCV (fL) | <75,8 | <75,8 | <80,3 |
| MCH (pg) | 25,2 | <24,4 | 26,6 |
| Ferritina (µg/L) | 28 | <10 | 16 |
| Gravidanza | sì | sì | - |
| Trasfusioni | no | no | no |
| Origini | Africa | Asia | Africa |

INTERPRETAZIONI

Obiettivo di questo «caso clinico» è l'interpretazione appropriata del valore dell'Hb A2 e di altri parametri, in presenza di una variante beta, per evitare erronee conclusioni diagnostiche. Vengono considerati i risultati degli esami eseguiti su tre soggetti: Paziente 1 (Hb S), Paziente 2 (Hb E) e Paziente 3 (Hb C) riportati in tabella.

INTERPRETAZIONI

Le varianti sono state confermate, come previsto dalle linee guida per le emoglobinopatie, con metodi alternativi (test di sickling o 2° metodo separativo) (1). Le alterazioni dei parametri emocromocitometrici riscontrate e riportate in Tabella dipendono in parte anche dalle condizioni cliniche dei soggetti. Tali alterazioni non condizionano comunque il ragionamento deduttivo, sviluppato nel tentativo di riuscire a prevedere una eventuale condizione genetica associata alle singole varianti emoglobiniche. Le tre β -varianti portate in esempio sono le più osservate al mondo e riscontrate anche nella popolazione italiana con una certa frequenza in seguito ai cambiamenti prodotti dai flussi migratori.

Per interpretare al meglio il valore dell'Hb A2, degli indicatori eritrocitari e della quantità di variante presente occorre considerare che:

- Il valore relativo di Hb A2 è il parametro utilizzato per conoscere l'eventuale presenza di un tratto β -talassemico e, quindi, nella prassi di laboratorio rappresenta un riferimento fondamentale che consideriamo «normale», cioè non associato a β -talassemia, quando è inferiore a 3,2% (1).
- Esistono numerose cause, genetiche e no, che possono alterare parzialmente il valore di tale parametro (2).
- La ricerca della β -talassemia, anche associata ad altri difetti globinici, rappresenta sempre il principale obiettivo dei percorsi di prevenzione nella popolazione italiana (1).
- Nella normalità, i geni deputati alla sintesi di catene β -globiniche sono due, uno per ciascun cromosoma 11. Quando uno dei due alleli è «talassemico», il prodotto che deriva dall'unico gene β capace di tradurre l'informazione contribuisce a produrre la totalità o quasi (a seconda del tipo di mutazione) delle catene globiniche che potranno andare a formare il tetramero funzionante di emoglobina.
- Quando è presente, oltre ad un difetto qualitativo (es. Hb S), anche un difetto quantitativo (β -talassemia), l'emoglobina S avrà una percentuale compresa in genere tra il 50% e il 90%. Ciò vale per gran parte delle β -varianti co-ereditate con un difetto β -talassemico. La variabilità della percentuale relativa di composto Hb S/ β -Tal dipende dall'estrema eterogeneità dei difetti strutturali e di quelli β -talassemici; questi ultimi saranno caratterizzati da una mancanza di sintesi delle catene β -normali (β 0-Tal) o da una sintesi diversamente presente (β + -Tal, β ++ -Tal, β +++ -Tal).
- Le β -varianti presentano generalmente una percentuale relativa che può dipendere anche dalla loro diversa affinità nei confronti delle catene α . Di solito tale affinità è minore rispetto a quella delle catene β normali. Anche nel caso di contemporanea presenza di α -talassemia, si riducono le percentuali relative sia della variante sia dell'Hb A2 (1).
- Nei composti eterozigoti formati da β -varianti con β -talassemie si ha quasi sempre la presenza di Hb F in quantità molto variabile (3).
- L'eventuale presenza di β -varianti instabili, comunque rare, deve essere sempre valutata.

CONCLUSIONI

Il laboratorio che esegue esami di 1° livello per le emoglobinopatie, se è in grado di confermare le β -varianti più frequenti con metodi alternativi, potrà commentare i risultati ottenuti (4,5) considerando che in un soggetto adulto non trasfuso:

- Una percentuale borderline o aumentata dell'Hb A2 (di solito non superiore a 4,0%) non è necessariamente prodotta dalla presenza di un tratto β -talassemico.
- Una microcitosi, anche importante, può essere dovuta a numerose cause (tra cui α -talassemia, carenza marziale, caratteristiche simil-talassemiche, instabilità delle varianti).
- Una percentuale della variante emoglobinica inferiore a 45-50% informa, nella maggior parte dei casi, che una variante β non è presente in associazione con il difetto β -talassemico.
- I tre pazienti qui considerati sono pertanto risultati rispettivamente portatori di Hb S, Hb E e Hb C e non è presente alcun difetto β -talassemico, pur presentando valori di Hb A2 al di sopra della norma.

BIBLIOGRAFIA

1. Raccomandazioni per la diagnostica di primo livello delle emoglobinopatie-SITE 2012.
2. Valdi G, Barberio G, Hartevelde C, et al. HbA2 measurements in beta-thalassemia and in other conditions. *Thalassemia Rep* 2014; 4:45-8.
3. Mosca A, Paleari R, Leone D, et al. The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies. *Clin Biochem* 2009;42(18):1797-801.
4. Valdi G, Barberio G, Carta M, et al. Diagnosi di laboratorio e prevenzione delle emoglobinopatie: considerazioni e proposte sulla comunicazione del risultato degli esami di primo livello. *Biochim Clin* 2010;34:277-82.
5. Barberio G, & Ivaldi G. (2020). *Emoglobinopatie. Dalla diagnosi alle consulenze specialistiche* (Vol. 1). Piccin.