

# MALATTIA RIETTI-GREPPI-MICHELI, ITTERO EMOLITICO CON RESISTENZE GLOBULARI AUMENTATE, ANEMIA MICROCITICA COSTITUZIONALE: IL PROBLEMA DELLA CARATTERIZZAZIONE DELLA TALASSEMIA INTERMEDIA NELLA RICERCA MEDICA ITALIANA

Stefano Canali  
Università degli Studi di Cassino  
email: s.canali@histmed.it

## SUMMARY

*RIETTI-GREPPI-MICHELI DISEASE, HEMOLYTIC JAUNDICE WITH AUGMENTED GLOBULAR RESISTANCE, MICROCYTIC CONSTITUTIONAL ANEMIA: THE PROBLEM OF CHARACTERIZATION OF THALASSEMIA INTERMEDIA IN ITALIAN MEDICAL RESEARCH*

*This paper reconstructs the investigation, and the debate on thalassemia intermedia in Italy from 1925 to the end of the forties. It examines particularly the contribution of the studies of Ezio Silvestroni and Ida Bianco to the individualization of clinical features and etiologic bases of thalassemia intermedia and consequently the nature of its relationships with Cooley's disease.*

*Key words: thalassemia intermedia, history of medicine, Ezio Silvestroni, Ida Bianco, Rietti-Greppi-Micheli disease, history of hematology*

## **In corso di Pubblicazione su Medicina nei Secoli**

### **Introduzione**

La talassemia intermedia rappresenta uno dei disturbi ematologici più complessi ed eterogenei. Legata a una moltitudine di difetti genetici diversi e compositi e conseguentemente contraddistinta da uno spettro straordinariamente vasto e variegato di manifestazioni cliniche, la talassemia intermedia è stata sino all'avvento della diagnosi molecolare sul genotipo, un'entità morbosa quanto mai problematica. La quasi totalità dei soggetti con sindromi beta-talasseemiche possono infatti essere classificati come affetti da talassemia *major* (morbo di Cooley o anche anemia mediterranea) o da talassemia *minor*, microcitemia. E circa nel 95% di questi soggetti si riscontra una correlazione diretta tra fenotipi e genotipi, rispettivamente: morbo di Cooley/omozigosi; microcitemia/eterozigosi. Esiste tuttavia una estesa serie di condizioni talasseemiche non riconducibili a questa semplice dicotomia. Sono stati Phillip Sturgeon e Harvey Itano a proporre nel 1955 il termine talassemia intermedia per indicare quei quadri clinici troppo gravi per essere diagnosticati come *minor*, cioè a dire come microcitemia, e troppo lievi per essere riferiti al morbo di Cooley<sup>1</sup>. La biologia molecolare ha successivamente messo in luce i tratti genetici discriminanti delle forme talasseemiche intermedie rispetto a quelle minime (o microcitemiche) e *major*<sup>2</sup>.

La natura complessa della talassemia intermedia ha a lungo impedito una sua corretta caratterizzazione, nonché la sua esatta correlazione al morbo di Cooley e alla condizione microcitemica. In ragione dell'elevata incidenza della malattia in Italia, la ricerca medica italiana è

quella che per prima a livello mondiale si è confrontata col problema della sua caratterizzazione e della comprensione della sua eziologia.

In questo lavoro ricostruiremo la tortuosa storia delle indagini su questa sindrome, nonché il vivace dibattito che tenne impegnata la comunità medica italiana tra il 1925 e la fine degli anni Quaranta dello scorso secolo. In particolare esamineremo il contributo dato dagli studi di Ezio Silvestroni e Ida Bianco al definitivo superamento degli ostacoli concettuali che avevano reso impossibile l'individuazione dei tratti clinici peculiari della talassemia intermedia, delle sue basi eziologiche e conseguentemente la natura dei suoi rapporti col morbo di Cooley.

Le difficoltà, i tentativi e gli errori di classificazione, gli scorretti accostamenti nosografici, le ipotesi eziologiche che andremo a esaminare costituiranno lo spunto per alcune analisi epistemologiche sui processi di caratterizzazione delle entità cliniche e sugli intricati rapporti tra i diversi piani di comprensione cui sono riferibili i fenomeni morbosi.

## **1. LA DEFINIZIONE DELLA MALATTIA RIETTI-GREPPY-MICHELI**

### **1.1 Ferdinando Rietti e l'anomalia delle resistenze globulari nell'ittero emolitico**

Tra il 1925 e il 1927, Thomas Benton Cooley descriveva la sindrome che poi prenderà il suo nome, proponendone l'inclusione nell'insieme più vasto delle anemie emolitiche atipiche<sup>3</sup>. Il carattere di atipicità di questo ittero emolitico secondo Cooley andava riportato al comportamento delle emazie nelle soluzioni ipotoniche. Nella casistica discussa le resistenze globulari osmotiche risultavano invariate o aumentate, mentre al contrario negli itteri emolitici generalmente si presentano diminuite.

Lo stesso anno in cui veniva caratterizzato il morbo di Cooley, Fernando Rietti allora medico all'Arcispedale di Ferrara, pubblicava una nota preventiva su tre casi atipici di ittero emolitico primitivo o costituzionale, anche detto ittero cronico acolorico<sup>4</sup>. Come nella casistica di Cooley, anche quella studiata da Rietti presentava un costante aumento delle resistenze globulari. Questa particolarità spingeva Rietti ad esaminare il significato della resistenza globulare. Egli infatti sottolineava come in letteratura la casistica delle forme di ittero emolitico con resistenze globulari aumentate fosse ormai non trascurabile e giustificasse *“i più gravi dubbi intorno alle idee dominanti sulla così detta fragilità globulare dell'ittero cronico acolorico”*<sup>5</sup>, dato che la diminuzione delle resistenze globulari era all'epoca considerata il segno cardinale per la diagnosi ed elemento fondamentale della patogenesi dell'ittero emolitico primitivo.

Con la sua nota Rietti aveva presentato e discusso per la prima volta una casistica di beta talassemia intermedia. La sua analisi fornisce lo spunto per alcune interessanti riflessioni epistemologiche.

Rietti non collegava la sua casistica alla malattia definita lo stesso anno da Cooley. È interessante invece rilevare il fatto che Rietti analizzò le possibili spiegazioni dell'anomalia da lui rilevata, con l'obiettivo di confutare il dogma dell'aumento della fragilità globulare nell'ittero emolitico costituzionale, ma comunque salvando la categoria nosologica e il suo impianto teorico sostanziale, tentando semplicemente di arricchirne la spiegazione etiopatogenetica.

### **1.2 Gli studi di Enrico Greppi**

Nel 1928, Enrico Greppi, direttore dell'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Catania, presentava una prima casistica di Ittero emolitico con aumento della resistenza dei globuli rossi in tre pazienti appartenenti alla stessa famiglia. I casi si caratterizzavano per un forte aumento del ricambio emoglobinico, splenomegalia precoce, ittero con reperto nel sangue di iperbilunemia, anemia ipocromica, aniso-poichilocitosi e microcitosi, resistenze globulari aumentate e segni di iperrigenerazione midollare<sup>6</sup>. La reazione di Wassermann risultava negativa, l'asportazione della milza, allora intervento di prima scelta nell'ittero emolitico, veniva eseguita senza successo.

Greppi si soffermava a discutere il carattere familiare dell'affezione, suffragato a suo parere dalla forte somiglianza dei segni clinici della casistica e dall'assenza di altre cause manifeste. Altro

elemento clinico lungamente descritto nel lavoro del 1928 è la microcitosi, la diffusa presenza di globuli rossi di diametro nettamente più piccolo degli altri.

Quindi passava ad analizzare la questione della resistenza globulare aumentata

*unico sintomo nettamente discorde dunque in una sindrome che per il resto offre tutte le note cliniche e funzionali dell'ittero emolitico primitivo*<sup>7</sup>.

A dispetto di questa singolarità clinica che peraltro contraddiceva la *ratio* definitoria centrale dell'ittero emolitico, Greppi non riusciva a rinunciare al richiamo della preesistente categoria nosologica ribadendo che

*il quadro dell'ittero emolitico primitivo risulta così completo, così aderente al concetto della malattia come sindrome costituzionale a carico del sistema 'emolito-poietico', che riesce quasi impossibile porre in questione un'altra diagnosi*<sup>8</sup>.

Contribuivano a mantenere il concetto diagnostico l'insieme dei segni clinici, l'ingrossamento della milza, il quadro ematologico, ma soprattutto in qualche modo l'assenza di un'altra classe nosologica affine e capace di contemplare queste note unitamente all'anomali della resistenza globulare aumentata. Greppi sembra chiaro a questo proposito quando scrive:

*veramente si può dire non esista malattia familiare siffatta, dall'anamnesi al quadro anatomico, all'infuori dell'ittero emolitico primitivo*<sup>9</sup>.

Greppi terminava la lunga discussione riflettendo sull'interpretazione del sintomo anomalo, concentrandosi sullo studio delle relazioni tra aumento delle resistenze e microcitosi: i segni clinici più evidenti nella sua prima casistica familiare.

La tesi guida che improntava questo particolare programma di indagine era che la resistenza dei globuli rossi fosse inversamente proporzionale al loro volume. L'accertamento di questa eventuale correlazione avrebbe permesso di spiegare il contegno degli eritrociti negli itteri emolitici anomali segnalati da Rietti e Greppi.

Greppi esaminava a questo proposito una serie di pazienti con diverse diagnosi ma tutti con anisocitosi. L'osservazione del comportamento del sangue in soluzione ipotonica sembrava dimostrare effettivamente la maggior resistenza dei microciti veri, cioè dei globuli rossi più piccoli del normale per forma e per volume<sup>10</sup>.

Greppi quindi poneva la correlazione tra microcitosi e aumento delle resistenze come possibile elemento definitorio di una specifica sindrome. Egli ipotizzava che la presenza di globuli con caratteri di veri microciti corrispondesse all'aumento delle resistenze osmotiche e che questo particolare fenomeno costituisse il segno clinico caratteristico di un quadro ematologico e insolito ma niente affatto raro:

*una varietà ematologica opposta al quadro tipico dell'ittero emolitico classicamente caratterizzato dalla microcitosi apparente con fragilità globulare*<sup>11</sup>.

La classificazione di un complesso nosografico è anche un processo di categorizzazione differenziale rispetto a identità simili. La reale natura della microcitosi rilevata costituiva secondo Greppi l'elemento differenziale per la distinzione di questo complesso patologico anomalo dall'ittero emolitico costituzionale. Quest'ultima condizione morbosa secondo la classificazione dell'epoca era caratterizzata da una microcitosi apparente e cioè dalla presenza di globuli rossi che per la loro conformazione a palla hanno un volume superiore a quelli normali pur avendo inferiore diametro. La maggiore grandezza in questa forma di apparente microcitosi si accordava così

all'ipotesi del rapporto inversamente proporzionale tra volume dei globuli rossi e loro resistenza osmotica.

Nel 1931 Greppi comunicava un altro caso atipico di ittero emolitico, insistendo sulla centralità dell'anomalia della microcitosi oltre a quella delle resistenze globulari aumentate:

*la presenza di microciti veri è dunque la caratteristica essenziale del quadro ematologico, che dà ragione dello speciale comportamento mostrato sia dagli indici morfologici e volumetrici, sia dalla resistenza osmotica. Così essendo, questo quadro si oppone nettamente al tipo considerato come classico e consueto per l'ittero emolitico primitivo<sup>12</sup>.*

Greppi citava, riunendoli, i casi analoghi riportati da Rietti e nel 1929 da Ferdinando Micheli (di cui diremo sotto), ritenendo che la letteratura fosse ormai sufficiente a giustificare la composizione di

*un gruppo ematologicamente ben definito nel campo dell'ittero emolitico primitivo, come varietà caratterizzata dalla microcitosi vera e dal conseguente speciale contegno della resistenza in vitro<sup>13</sup>.*

Greppi reputava comunque necessario parlare di quadro ematologico e non patognomonico per una data emopatia. Da un lato infatti la fisionomia clinica in questi casi anomali sembrava assolutamente sovrapponibile a quella propria dell'ittero emolitico costituzionale classico, come se paradossalmente la diversità dei tratti microscopici (in questo caso indagata e considerata come origine del processo patogenetico) non potesse esprimersi in condizioni cliniche distinguibili. Si noti a questo proposito la preponderanza data alla dimensione clinica nella caratterizzazione di una malattia rispetto a un piano ancora incerto di spiegazioni patogenetiche e di riduzioni al livello microscopico.

Quadro ematologico e non patognomonico, ancora, perché la microcitosi e l'aumento delle resistenze globulari non erano per nulla specifici in quanto presenti anche in casi di anemia secondaria di natura infettiva o nell'anemia primitiva di tipo clorotico.

Questi argomenti venivano ribaditi con forza in un altro lavoro del 1931 di Scotti-Douglas e Dondi, i due principali collaboratori di Greppi:

*Il quadro ematologico ora descritto: ipocromia, diametro medio ed indice volumetrico corrispondentemente piccoli, aumento della resistenza globulare (massima) ha il valore di una sindrome ematologica e non nosologica, infatti noi lo possiamo svelare nelle più diverse condizioni di alterata crasi sanguigna<sup>14</sup>.*

Veniva così stabilito il legame tra microcitosi e aumento delle resistenze globulari, riconosciuta una nuova entità abnorme a livello ematologico, ma significativamente non individuata una nuova entità clinica.

Isolati dal resto del complesso clinico-ematologico, questi tratti quindi, in quanto non in grado di fondare classificazioni differenziali, impedivano di giungere a una caratterizzazione univoca, di individuare cioè la singolarità del fenomeno morboso. L'incapacità di correlare o di ipotizzare correlazioni tra il piano dei fenomeni clinici, quello dei riscontri ematologici e la dimensione del comportamento ereditario è stata a lungo la principale debolezza del dibattito e della ricerca italiana sulle talassemie e probabilmente ha rappresentato il motivo determinante del ritardo con cui la ricerca italiana è giunta alla caratterizzazione dell'anemia mediterranea e delle altre forme di talassemia. Ciò suggerisce che la spiegazione della malattia si realizzi attraverso sistemi esplicativi in grado di porre in reciproco rapporto la dimensione dei sintomi con il piano dei fenomeni biologici concomitanti. Ed ancor più radicalmente può indicare che l'insieme stesso (natura e relazioni) dei fenomeni clinici rilevati e il complesso dei paralleli fenomeni di natura biologica si definiscano attraverso un processo di reciproca codificazione mediato dalle combinazioni delle

conoscenze disponibili – teorie, analogie, similitudini – con cui si tenta di concettualizzare una realtà ancora inesplicata come un quadro morboso sconosciuto. Quest'ultimo argomento potrebbe spiegare perché Greppi non associasse alla microcitosi e alle resistenze globulari aumentate alcuni evidenti tratti ematologici che pur rilevava. Greppi infatti continuava a ragionare clinicamente facendo riferimento all'ittero emolitico primitivo, il genere nosologico più prossimo a quello delle forme nuove che lui e Rietti avevano illustrato. Questo gli faceva notare al più gli elementi di contrasto e di similitudine con l'ittero emolitico ma gli impediva di formulare categorizzazioni per cui servivano prospettive e livelli di indagine e comprensione diversi.

### **1.3 Ferdinando Micheli e la splenomegalia emolitica con ovalocitosi e poichilocitosi**

Nel 1929, al XXXV congresso della Società Italiana di Medicina Interna, Ferdinando Micheli, direttore della clinica medica generale dell'Università di Torino, presentava una lunga relazione sulle splenomegalie emolitiche, proponendo una articolata revisione e sistemazione della moltitudine di forme cliniche e delle crescenti anomalie al quadro classico individuate a partire dagli inizi del Novecento<sup>15</sup>. Egli così avanzava una suddivisione delle splenomegalie emolitiche in primitive e sintomatiche, inquadrando tra le prime e sotto la denominazione di splenomegalia emolitica con ovalocitosi e poichilocitosi, il complesso di sintomi già descritto da Rietti e Greppi. Per illustrare la classificazione proposta, Micheli presentava il caso di un giovane di 20 anni caratterizzato da ipoevolutismo generale, senza precedenti ereditari, Wassermann e Meinicke negativo. Il quadro morboso del paziente era dominato dall'anemia con subittero e epatosplenomegalia. Il reperto ematologico si caratterizzava invece per la notevolissima ipocromia, l'alto grado di ellittocitosi associata a poichilocitosi, e spiccato aumento della resistenza osmotica dei globuli rossi.

Nel 1935, Micheli e collaboratori pubblicavano un lavoro in cui dettagliavano ulteriormente il quadro del paziente descritto nel 1929 e presentavano un nuovo caso di anemia ipocromica splenomegalica con poichilocitosi corredato dei dati sui familiari<sup>16</sup>. Le ricerche ulteriori aveva dimostrato la presenza di iperrigenerazione midollare nel primo paziente. Il nuovo caso di anemia emolitica era invece una donna di 40 anni, con pallore della cute con sfumatura giallognola, radice nasale appiattita e retratta, splenomegalia, anisocitosi e poichilocitosi con resistenze globulari aumentate. Condotte alcune ricerche nei familiari, si constatava che la figlia della paziente presentava un quadro clinico assimilabile a quello della madre anche se più lieve. Nella sorella della paziente veniva invece individuata microcitosi e notevole reazione reticolocitaria, sintomi di iperattività del midollo osseo.

In questo lavoro veniva prospettata un'ipotesi etiopatogenetica che metteva al centro del processo morboso una ancora sconosciuta alterazione costituzionale del midollo osseo. Accanto a questa persistente incapacità di individuare la natura e l'individualità del complesso di sintomi, di liberarsi dai pesanti condizionamenti teorici e pratici del concetto di anemia splenomegalica costituzionale, i tre studiosi facevano tuttavia per primi una importante constatazione. Nel completare dal lato familiare lo studio di un caso di Cooley essi rilevavano una serie di note ematologiche affini tanto nel padre che nella madre della piccola paziente, entrambi di famiglia sarda: microcitosi, aumento della resistenza globulare, anisocitosi, poichilocitosi, tinta subitterica, splenomegalia. Una serie di coincidenze su cui però il gruppo coordinato da Micheli non faceva nessuna ipotesi oltre a segnalare l'analogia di tali reperti e di una serie di sintomi del morbo di Cooley con le forme di ittero emolitico costituzionale atipico di cui in Italia all'epoca si iniziava a discutere accanitamente<sup>17</sup>.

## **2. IL DIBATTITO ITALIANO SULL'ITTERO EMOLITICO CON RESISTENZE GLOBULARI AUMENTATE: 1933-1943**

Il problema interpretativo posto con la definizione della malattia Rietti-Greppi-Micheli o, dall'elemento clinico apparentemente più caratteristico, Ittero Emolitico con Resistenze Globulari

Aumentate (IERGA d'ora in poi), doveva impegnare per tutti gli anni Trenta la comunità medica italiana in un dibattito serrato quanto sterile. La ricerca sulla questione si concentrò infatti sul tentativo di spiegare l'origine delle anomalie di questa nuova condizione morbosa rispetto all'ittero emolitico, in particolare sulla natura e le cause dell'aumento delle resistenze globulari. Come vedremo questo condizionò fortemente la possibilità di costruire nuovi modelli interpretativi e di mettere in relazione l'IERGA, in realtà talassemia intermedia, con il morbo di Cooley, la beta talassemia major.

Nel 1933, Mario Testolin e Giovanni Angelini pubblicavano una casistica di 6 pazienti con sindrome anemico-emolitica splenomegalica con resistenze globulari aumentate, microcitosi e ipocromia, di cui però solo due studiati minuziosamente<sup>18</sup>. I due confermavano l'esistenza di una costante correlazione tra microcitosi vera e aumento delle resistenze globulari, ribadendo l'importanza di questo fenomeno ai fini della comprensione della natura dell'IERGA.

Nel 1936 Angelini pubblicava un lungo lavoro su un caso molto complesso di anemia con splenomegalia in una donna in cura al policlinico dell'Università di Padova dal 1932. La paziente presentava diversi aspetti atipici di ittero emolitico che assieme andavano a comporre il quadro ematologico peculiare che ormai andava delineandosi nella sempre più cospicua letteratura sull'IERGA: microcitosi vera, aumento della resistenza globulare, assenza di risposta terapeutica alla rimozione chirurgica della milza, evidente disposizione costituzionale, familiarità della condizione<sup>19</sup>.

Anche Testolin tornava sul problema lo stesso anno presentando il caso di una donna di 47 anni entrata all'Ospedale Civile di Padova il 2 agosto 1934<sup>20</sup>. La lunga discussione del caso che Testolin faceva seguire alla elencazione dei dati clinici ancora una volta era centrata sulla individuazione della microcitosi quale origine delle resistenze globulari aumentate, segno clinico col quale l'IERGA aveva assunto dignità di classificazione a sé nel sempre più contraddittorio campo delle anemie emolitiche.

La letteratura pubblicata sull'IERGA aveva ormai orientato l'attenzione dei clinici e degli studiosi verso la possibilità della forma atipica di ittero emolitico costituzionale, moltiplicando così anche le osservazioni di casi nuovi casi.

## **2.1 L'iperemolisi costituzionale con aumento delle resistenze osmotiche dei globuli rossi**

Nel 1934, Usseglio e Massobrio pubblicavano un nuovo contributo alla letteratura sull'IERGA illustrando il caso di un paziente di trentatré anni arrivato al policlinico universitario di Torino per persistenti dispnea e cardiopalmo nelle fatiche<sup>21</sup>. Il quadro ematologico concordava con quelli rilevati in precedenza e a partire da Rietti. Sospettando che la condizione clinica avesse un carattere costituzionale, i due conducevano una serie di ricerche sui familiari del paziente. La serie di esami clinici sui congiunti portava Usseglio e Massobrio a riconoscere una componente ereditaria del quadro clinico, pur considerandolo scorrettamente

*un'affezione sicuramente a tipo familiare trasmessa per linea materna quale carattere dominante*<sup>22</sup>.

Sulle base delle anomalie riscontrate i due abbozzavano una revisione della categoria nosologica di ittero emolitico costituzionale. Criticavano in primo luogo la dottrina splenica dell'ittero emolitico, che metteva la milza al centro della spiegazione etiopatogenetica. Il ripetuto riscontro dell'insuccesso terapeutico della splenectomia, in particolare nei casi di IERGA, sembrava infatti indicare che la milza non era l'organo responsabile del disturbo o quantomeno non era l'unico. Questa critica tuttavia non portava i due ad abbracciare la cosiddetta dottrina ematica, che considerava invece l'aumento della fragilità globulare e la pseudomicrocitosi o microcitosi apparente come fattori originari della malattia. Secondo Usseglio e Massobrio nel caso di ittero emolitico da loro seguito il "genio morboso costituzionale" era rappresentato dall'iperemolisi e cioè all'origine dello stato morboso rilevato in vari membri della famiglia del paziente andava posta una "costituzione emolitica".

Gli autori affrontavano anche il problema dell'eziologia del fenomeno delle resistenze globulari aumentate, contestando l'idea di Greppi di ricondurre a una medesima alterazione costituzionale dei globuli rossi le opposte variazioni di resistenza globulare dell'ittero emolitico comune e dell'IERGA. Tolta quindi l'ipotesi di una primitiva alterata formazione degli eritrociti, essi proponevano un'interpretazione fondata sulle osservazioni di casi di splenectomia e su alcune acquisizioni a proposito dei rapporti tra emopoiesi e milza. I due così ipotizzavano:

*specie per il costante reperto dei globuli rossi nucleati in circolo, che in questi pazienti esista una vivace attività eritropoietica del midollo osseo, insufficiente e scarsa rimanendo invece la facoltà di resintesi emoglobinica*<sup>23</sup>.

Concludevano quindi il lavoro proponendo una nuova nomenclatura per un inquadramento nosografico più rispondente alla figura ematologica di questo particolare ittero emolitico:

*iperemolisi costituzionale con aumento delle resistenze osmotiche dei globuli rossi*<sup>24</sup>.

In questo caso la nuova caratterizzazione veniva finalmente sviluppata contemplando anche il piano delle conseguenze dei trattamenti. L'osservazione degli effetti degli interventi terapeutici costituisce infatti un nodo centrale nella concettualizzazione delle reti causali con cui vengono spiegate e quindi ulteriormente definite le malattie. Dunque qui abbiamo un ordito teorico in cui i sintomi caratterizzanti vengono spiegati attraverso un network di cause e correlazioni, che traggono origine da un lato dalla dimensione clinica: quella legata alla pratica, dalle evidenze del trattamento, e quella teoretica, dai postulati clinici generali e dagli schemi interpretativi generali del costituzionalismo. E dall'altro lato vengono specificati a partire da categorie esplicative di carattere fisiologico a proposito dei rapporti funzionali tra due organi diversi.

Sempre nel 1934, Usseglio, in collaborazione con De Matteis, pubblicava un lavoro su un nuovo caso di IERGA osservato alla clinica di patologia speciale medica dell'Università di Pavia<sup>25</sup>. Anche in questo caso venivano condotte ricerche sui familiari che confermavano il comportamento ereditario della condizione morbosa, già rilevato da Usseglio e Massobrio nel lavoro precedente. I due confermavano anche il carattere dominante dell'iperemolisi nella trasmissione ereditaria e nel quadro clinico ed ematologico e concludevano sottolineando la centralità del comportamento delle resistenze globulari, vero tratto definente questa varietà distinta di ittero emolitico.

Nel 1935 Usseglio, Massobrio e De Matteis pubblicavano un lavoro su un terzo caso. Gli autori enfatizzavano nella comunicazione il carattere originario dell'iperemolisi nel quadro clinico ed ematologico e articolavano l'ipotesi del ruolo – peraltro ancora non chiaro nei meccanismi – del midollo osseo nella determinazione della conformazione delle emazie e quindi della loro resistenza osmotica<sup>26</sup>.

## **2.2 L'accertamento della familiarità dell'IERGA**

Nel 1935, Paolo Introzzi comunicava a Pavia durante la prima seduta della Società Italiana di Ematologia un ennesimo caso di IERGA<sup>27</sup>. Introzzi accertava la familiarità della sindrome, rintracciandone seppur in forma più lieve i sintomi nella sorella e nella nipote della paziente. Ribadiva il carattere costituzionale dell'IERGA, sottolineandone la microcitosi, l'aspetto ipocromico e il quadro morfologico eritrocitario ormai ampiamente caratterizzato e discusso dai precedenti autori. A suo parere queste evidenze, assieme al riscontro dell'inefficacia della splenectomia, erano ormai tali da imporre una definitiva revisione del nosografismo degli itteri emolitici costituzionali. I segni clinici e l'insuccesso nel trattamento infatti indicavano fortemente che la milza non fosse il centro del processo morboso e che quindi ci si trovava di fronte a forme di iperemolisi in cui i rapporti con la splenomegalia erano costitutivamente diversi da quelli che si credeva caratterizzassero l'ittero emolitico costituzionale. Così Introzzi concludeva che era necessario consolidare l'idea, già proposta da Micheli, che i casi sempre più numerosi di questa

sindrome costituissero dei quadri morbosi distinti in quanto per essi il fatto dominante sembrava rappresentato da una alterazione costituzionale dell'emopoiesi a livello del midollo osseo. E, al di là della questione nosografica, Introzzi riteneva di dover indicare nel fattore globulare l'origine del quadro sindromico che ormai si andava sempre più precisando.

Nel 1935, Gino Frontali, allora direttore della clinica pediatrica dell'Università di Padova, introduceva 11 casi con diagnosi per anemia splenica con ittero emolitico senza diminuzione delle resistenze globulari<sup>28</sup>. Per la prima volta, Frontali accostava questo tipo di sindrome al morbo di Cooley, lamentando la persistente assenza di lavori italiani sulla malattia. Accennava a una possibile spiegazione patogenetica di questo anomalo quadro ematologico ipotizzando l'esistenza di un fattore emolizzante nel plasma la cui azione, piuttosto che le specifiche proprietà dei microciti in rapporto alla resistenza osmotica, potesse essere alla base dell'iperemolisi tipica di questi casi. Le alterazioni dei globuli rossi perdevano in questo caso il carattere di primitività appena prefigurato da Introzzi e diventavano l'effetto di una dinamica fisiopatologica con al centro un agente e dei meccanismi ancora del tutto privi di una positiva connotazione.

Lo stesso anno, Frontali e il suo assistente Rasi presentavano il caso di due fratelli con ittero emolitico con eritroblastosi e con resistenza globulare aumentata alla Società medico-chirurgica di Padova<sup>29</sup>. Ne segnalavano la familiarità, la somiglianza con i casi descritti nella precedente letteratura sullo IERGA avviata da Rietti. Per spiegare il fenomeno delle resistenze globulari aumentate Frontali e Rasi ricorrevano a una sorta di interpretazione darwiniana. Essi ipotizzavano che, eliminando le emazie meno resistenti, l'azione costante sulla massa circolante del sangue di un non meglio specificato fattore iperemolizzante ma verosimilmente presente nella parte ultrafiltrabile del plasma, finisse per selezionare i globuli rossi dotati di resistenza maggiore<sup>30</sup>.

Ancora nel 1935, Crosetti e Bajardi, della clinica medica generale dell'Università di Siena, illustravano un caso di IERGA all'adunanza dell'Accademia dei Fisiocritici di Siena del 14 giugno<sup>31</sup>. L'interesse di questo caso, un ragazzo con note evidenti di ittero e anemia, arrivato in clinica per una visita ambulatoriale per astenia, ittero e malessere generale, sta nel fatto che i due eseguivano accurate ricerche cliniche e di laboratorio su nove famigliari del paziente. Da queste risultava chiaramente che la serie di note patologiche riferibili al quadro dell'IERGA erano comuni in tutti i componenti della famiglia indagati<sup>32</sup>.

Lo stesso anno Bettoni pubblicava uno studio sull'IERGA in giovane pugliese di 28 anni cura presso l'Ospedale Maggiore di Milano<sup>33</sup>. Ne appurava la familiarità riscontrando anomalie ematologiche simili in un fratello e in due sorelle del paziente.

Tra il 1935 e il 1936, Giulio Dondi seguiva due nuovi casi di IERGA in due bambine all'Ospedale Maggiore della Carità di Novara. Ne discuteva il significato in una serie di pubblicazioni in cui veniva compendiata e passata in rassegna la letteratura precedente sul tema<sup>34</sup> (Dondi, 1935, 1936, 1937).

Dondi rilevava l'ormai classico quadro ematologico e riportava la familiarità della condizione, precisando però che essa si palesava in maggior misura per l'iperemolisi piuttosto che le anomalie morfologiche dei globuli rossi. Per questa ragione egli proponeva di considerare l'IERGA come "sindrome iperemolitica costituzionale".

Sulla scorta dell'ipotesi di Frontali prima accennata, egli ricercava inoltre con esito negativo la presenza di fattori emolizzanti nel sangue, le emolisine. Dondi eseguiva una serie di prove incrociate, osservando in vitro il comportamento dei globuli rossi di soggetti sani nel plasma ottenuto da pazienti con IERGA dello stesso gruppo sanguigno e viceversa il contegno delle emazie dei soggetti con IERGA nel plasma di individui sani.

Sottolineava inoltre il valore del riscontro della splenectomia ai fini della classificazione differenziale dell'IERGA rispetto alle altre sindromi emolitiche. Egli riteneva che "alla base di questa emopatia vi fosse una compromissione costituzionale contemporanea e parallela del sistema eritropoietico midollare e del sistema eritrolitico"<sup>35</sup>

### **2.3 Verso l'accostamento dell'IERGA al morbo di Cooley**



Di grande interesse la casistica pubblicata nel 1935 da Alessandro Dalla Volta, direttore dell'Istituto di patologia speciale medica e semeiotica dell'Università di Modena, in quanto intorno ad essa vengono approfonditamente discussi gli elementi di continuità e somiglianza dell'IERGA con il morbo di Cooley. Ciò si deve al fatto che, affrontando le questioni nosografiche ed etiopatogenetiche sollevate dalle anomalie dell'IERGA rispetto all'ittero emolitico familiare, Dalla Volta faceva uso delle evidenze radiologiche e le confrontava con quelle che, con grave ritardo rispetto agli Stati Uniti, iniziavano a essere pubblicate in Italia<sup>36</sup>.

Dalla Volta riconosceva come “nucleo centrale della lesione” l'iperplasia del midollo osseo e i concomitanti fenomeni di assottigliamento e rarefazione della trabecolatura delle ossa e della corticale<sup>37</sup>. L'autore sottolineava come queste lesioni macroscopiche a livello istologico ed ematologico si rispecchiassero in una spiccata eritroblastosi. Segnalava quindi, in analogia col Cooley, le alterazioni scheletriche nella duplice e caratteristica espressione radiologica e fisionomica, quest'ultima riconoscibile nelle deviazioni della morfologia della faccia e della testa in senso di pseudo-mongolismo. Segnalava tuttavia che, rispetto ai malati di Cooley, il suo caso pur affetto da osteoporosi diffusa non presentava il reperto radiologico del cosiddetto “cranio a spazzola”.

Dalla Volta restava colpito dalla

*chiarezza delle rassomiglianze che il caso offre prima di ogni altro con la sindrome di Cooley, della quale riproduce in maniera suggestiva le fondamentali caratteristiche.” Evidenziava però nell'età dei malati un punto di differenza fondamentale: “nessuno degli esemplari della casistica pubblicata sino ad oggi ha potuto raggiungere neppure l'età puberale, per essere la malattia destinata fatalmente a conclusione nell'esito letale in breve volgere di tempo dal suo esordio clinico, dopo una fase di latenza post-natale che al massimo dura 4-5 anni<sup>38</sup>.*

Il caso di Dalla Volta invece aveva raggiunto i 30 anni di età ed era morto per cause accidentali.

Dalla Volta tuttavia riteneva che la durata eccessivamente lunga o il tardivo esordio della malattia nel suo caso non permettessero di rifiutare l'identità nosografica col morbo di Cooley.

Dal punto di vista epistemologico ci sembra interessare rilevare uno dei ragionamenti con cui Dalla Volta rigettava la possibilità di respingere nel suo caso il concetto diagnostico del morbo di Cooley:

*E se pur con la coscienza di compiere un artificio volessimo respingere il concetto di sindrome di Cooley, a quale entità morbosa si dovrebbe accostare il nostro caso? Evidentemente i fatti ci porterebbero ad orientare la diagnosi verso l'ittero emolitico familiare. In relazione a questa malattia abbiamo già annunziato elementi diagnostici di qualche rilievo [...] ma a questi si associano nel quadro del nostro soggetto alcuni altri sintomi che nella casistica di ittero emolitico abituale non si incontrano con sufficiente frequenza e regolarità da ritenerli sicuramente pertinenti alla malattia: la eritroblastosi persistente e pronunciata, la osteoporosi diffusa e conseguente pseudo-mongolismo, l'infantilismo vero<sup>39</sup>.*

Questa argomentazione dimostra come la caratterizzazione delle condizioni morbose ad un primo stadio sia un processo correlativo, differenziale. In questa procedura concettuale il *continuum* sfumato di segni e sintomi rilevabile in clinica diventa un complesso definito per successive separazioni di tratti clinici differenziali, distintivi, da generi nosologici prossimi.

Secondo Dalla Volta, la separazione dall'ittero emolitico poteva stabilirsi soprattutto per l'evidenza della eritroblastosi e attraverso il criterio “ex juvantibus” della splenectomia. Nel primo caso, l'estesa iperplasia del tessuto eritropoietico e la diffusa presenza di forme profondamente situate nella scala genetica eritrocitaria impediva di pensare alla eritroblastosi come a un processo reattivo, un fenomeno secondario e secondo l'autore indicava con forza la primitività del segno

clinico. Nel secondo caso, come già discusso da altri autori, era il riscontro dell'insuccesso terapeutico dell'asportazione della milza, invece efficace nel trattamento degli itteri emolitici costituzionali, a includere i casi di IERGA al di fuori dell'orbita nosografica dell'ittero emolitico e definiti assieme al morbo di Cooley come individualità morbosa a sé stante.

In verità un caso di morbo di Cooley in soggetti che avevano superato l'età infantile era stato descritto nel 1930 da Cataldo Cassano. Questi aveva seguito una ragazza di 13 anni, poi in seguito morta a 17 (notizia data da Chini, 1946), con facies mongoloide, anemia, ipoevolutismo, resistenze globulari aumentate, microcitosi e poichilocitosi, eritroblastosi circolante e alterazioni scheletrici sebbene non marcatamente osteoporotiche<sup>40</sup>. L'autore riscontrava talune delle anomalie ematologiche anche nella madre.

In una comunicazione fatta a Pavia nella riunione della Società italiana di ematologia del 23 giugno 1935, Micheli, Penati e Momigliano Levi accostavano l'IERGA al Cooley per i comuni segni dell'eritroblastosi, delle resistenze globulari aumentate e per la comune inefficacia della splenectomia<sup>41</sup>. Nella comunicazione peraltro gli autori si interrogavano sulle ragioni dell'assenza dei casi di IERGA nella letteratura straniera, pur ricca ormai di descrizioni del morbo di Cooley e del riconoscimento del suo carattere geografico.

Nel 1936, Marino Ortolani e Giovanni Castagnari, rispettivamente del brefotrofio di Ferrara e dell'Istituto radiologico dell'Arcispedale di S. Anna di Ferrara, diagnosticavano il morbo di Cooley in un ragazzo di vent'anni<sup>42</sup>.

L'attenzione di Dalla Volta alle evidenze radiologiche e fisionomiche aveva finalmente indicato una prospettiva nuova per lo studio e la comprensione dell'IERGA, un punto di vista che aveva fatto emergere con evidenza la prossimità clinica col morbo di Cooley. L'esempio di Dalla Volta veniva seguito nel 1937 da Frontali e Rasi. Nelle indagini sul caso di due fratelli entrambi con IERGA gli autori si fermavano a considerare attentamente le caratteristiche scheletriche, somatiche e la fisionomia<sup>43</sup>. Nell'opinione di Frontali e Rasi, questi segni clinici, peraltro prontamente rilevabili con l'esame obiettivo ma colpevolmente trascurati dagli studiosi precedenti, indicavano l'opportunità di identificare l'IERGA col morbo di Cooley<sup>44</sup>.

Lo stesso anno Pontoni, un allievo di Di Guglielmo presso la clinica medica generale e terapia clinica dell'Università di Catania, pubblicava un lavoro su due casi conclamati di morbo di Cooley e di altri due casi "frusti" appartenenti alla stessa famiglia<sup>45</sup>. Le osservazioni rilevate nello studio servivano principalmente alla discussione della patogenesi del morbo di Cooley, nondimeno il raffronto dei segni clinici tra le forme conclamate e quelle benigne e a corso lento in soggetti della stessa famiglia contribuiva a indicare la sovrapponibilità dell'anemia mediterranea con i diversi gradi delle sindromi anemiche simili al Cooley negli adulti e a suggerire l'esistenza di un legame genetico tra di esse, di una comune eziologia ereditaria.

Qualche anno più tardi tuttavia Pontoni, pur ammettendo l'importanza delle similitudini cliniche tra anemia mediterranea conclamata e morbo di Cooley in adulti e il riscontro delle due forme nelle stesse famiglie da egli stesso rilevato, escludeva che allo stato della ricerca di allora si potesse parlare dell'esistenza del Cooley negli adulti per le casistiche ancora troppo limitate e per la scarsa conoscenza delle storie cliniche di questi pazienti e dei loro familiari che contraddistingueva la letteratura emergente sulla questione<sup>46</sup>.

Frattanto, studiando un caso di IERGA in un immigrato italiano in Argentina, Acuna aveva avanzato l'ipotesi che tale condizione potesse costituire un ponte di passaggio tra l'ittero emolitico classico e il morbo di Cooley<sup>47</sup>.

## **2.4 Continuità clinica e genetica tra IERGA e morbo di Cooley**

Il 19 maggio 1938, Virgilio Chini faceva una comunicazione alla Società medico-chirurgica di Catania su un uomo di 35 anni con diagnosi per morbo di Cooley<sup>48</sup>. Chini discuteva attentamente gli elementi che sembravano allontanare il caso dalle forme classiche dell'anemia mediterranea: l'assenza di massiccia eritroblastosi, le alterazioni scheletriche più lievi, una facies con solo una sfumatura mongoloide, l'assenza di osteoporosi costale. Segnalava tuttavia l'evidenza

dell'osteoporosi del bacino e il reperto del cranio a spazzola e sottolineava il fatto che pur meno netti, nel loro insieme i segni clinici individuati nel paziente non erano mai stati osservati all'infuori di casi di morbo di Cooley, dell'anemia falciforme e di alcuni rari casi di ittero emolitico familiari, in particolare di IERGA. Commentando i dati diagnostici del suo paziente e i casi già presentati in letteratura, Chini indicava *“la indeterminatezza dei confini tra il morbo di Cooley e l'ittero emolitico”*<sup>49</sup>.

L'anno successivo Chini pubblicava una rassegna sul tema, compendiando gli undici casi di diagnosi di Cooley negli adulti venuti alle stampe<sup>50</sup> dal primo pubblicato nel 1935 da Alessandro Dalla Volta<sup>51</sup>. Ne analizzava e ne comparava le caratteristiche cliniche, dal quadro ematologico alle alterazioni scheletriche. Evidenziava la centralità dell'eritroblastosi e delle alterazioni midollari, sottolineando come questi segni clinici non manchino mai anche nei casi in cui si riscontra scarsa accentuazione dell'attività emolitica.

Passava quindi ad esaminare alcune particolarità della sindrome di Cooley osservata negli adulti rispetto al quadro tipico osservato nei bambini. Indicava a questo proposito la benignità clinica di questa forma. Interessante la discussione sulla natura sfumata delle alterazioni scheletriche rispetto a quelle riscontrate nel Cooley in età pediatrica. Chini suggeriva che la differenza del grado e del tipo di queste modificazioni indicassero la natura secondaria delle alterazioni scheletriche rispetto al quadro ematologico.

Sulla base della casistica negli adulti, Chini affrontava infine il problema della separazione del morbo di Cooley dall'IERGA. Segnalava lo stato controverso della stessa nomenclatura, a dimostrazione della confusione che ancora regnava sul tema. Indicava la persistenza di lacune negli studi sulla questione, dato che l'analisi delle casistiche esauriva talora la ricerca sul versante ematologico, trascurando però lo studio delle modificazioni scheletriche e quando possibile nei casi con esame autoptico l'analisi dettagliata del tessuto midollare, talora al contrario approfondendo la ricerca sul versante radiologico sottovalutando l'indagine sul sangue. Nell'opinione di Chini, queste carenze nello studio erano peraltro l'origine delle incertezze nella sistemazione nosologica e negli indirizzi diagnostici e che eventualmente colmate avrebbero dimostrato i casi di IERGA essere non altro che casi di morbo di Cooley.

Il paziente di 35 anni con sindrome tipo Cooley illustrato da Chini nel 1938, rappresentava un caso allora unico. Era infatti il primo malato segnalato con anemia simile al Cooley che avesse avuto figli. Ciò permetteva a Chini e collaboratori di indagare il carattere familiare di questa nuova forma anche dal lato dei discendenti:

*Questa fortunata e singolare occasione, e il fatto anche di una qualche incertezza che si era affacciata e che forse tuttora persiste nella esatta interpretazione del caso, ci ha indotto ad estendere le nostre ricerche su un largo numero di familiari, studiandone alcuni elementi fondamentali in tre generazioni*<sup>52</sup>.

Sulla base della revisione della letteratura precedente, i tre autori affermavano che

*I dati forniti dalle ricerche di Angelini, Micheli, Caminopetros sono sufficienti per poter affermare l'esistenza negli ascendenti dei malati di morbo di Cooley di particolari tare morbose specie per quello che riguarda il contegno delle resistenze globulari [costante aumento nei trasmettitori sani e spesso in ambedue i genitori (!)]*<sup>53</sup>.

Le ricerche eseguite dagli autori riguardavano 11 soggetti di una stessa famiglia compreso il malato. Oltre allo studio diretto di questo gruppo di soggetti i tre portavano le indagini anamnestiche sugli ascendenti paterni e materni del malato. I risultati venivano organizzati in tabelle e schemi per la comparazione dei dati tra i diversi soggetti coinvolti nello studio. Le particolarità emerse dallo schema genealogico facevano erroneamente ritenere agli autori che il morbo di Cooley venisse ereditato in linea materna. Sottolineavano comunque il fatto che anche il

padre del malato presentasse una facies orientaleggiante senza caratteri mongoloidi “*ma tale da richiamare l’aspetto di un ‘vecchio cinese’*”<sup>54</sup>.

Dati nettamente patologici e caratteristici del Cooley erano presenti nella madre del malato tanto che gli autori si domandavano se per la donna andasse formulata una diagnosi simile a quella del figlio. Quattro componenti sugli undici studiati della famiglia presentavano facies mongoloide. In tutti i familiari spiccava un aumento delle resistenze globulari e una apprezzabile ipertrofia del midollo, in tutti i sei casi in cui veniva studiata si registrava un’ aumentata attività midollare, in 10 casi su 11 erano evidenti alterazioni radiologiche dello scheletro. Scrivevano i tre:

*La presenza di qualche alterazione scheletrica in tutti i membri della famiglia [...] è di singolare importanza, tanto più che diversi soggetti risultavano, come si è detto, ad un esame generale, apparentemente normali; e documenta, con gli altri dati, in maniera non altrettanto facilmente ritrovabile in altre malattie a carattere familiare ereditario, la vastità e l’intensità dell’impronta morbosa che viene trasmessa ai discendenti di coloro che posseggono tali stimate morbose; vastità che è anche documentata dalla costanza con cui abbiamo trovato nei nostri casi alterazioni delle resistenze globulari e dell’attività midollare (per quanto quest’ultima sia stata studiata solo in sei casi)*<sup>55</sup>.

Gli autori quindi accennavano al frequente riscontro riportato nella letteratura sul tema della presenza di tratti patologici peculiari in ambedue i genitori dei malati. Come i precedenti studiosi italiani che avevano potuto fare osservazioni simili, i tre autori si dimostravano tuttavia del tutto incapaci di coglierne il significato, di trarne indicazioni per precise ricerche di genetica:

*Di oscuro significato, in tema di malattie familiari ereditarie, è la frequente constatazione della presenza di stimate morbose in ambedue i genitori dei malati; l’importanza che va assegnata a questo fatto è per ora mal precisabile; ma non sembra sia facile ammettere senz’altro una pura casualità [...]*<sup>56</sup>.

Le posizioni di Chini sull’identità sostanziale tra morbo di Cooley e IERGA veniva riproposte da altri studiosi che avevano incontrato casi di anemia mediterranea in adulti. Nel 1941, Chiti affermava la diversità clinica fra IERGA e morbo di Cooley rappresentasse in realtà una differenza di gravità di uno stesso processo morboso. Lo stesso anno Raoul Specie, aiuto presso l’Arcispedale Sant’Anna di Ravenna, si soffermava sulla possibile parentela tra le due forme, portando come argomento anche il fatto che la localizzazione geografica dei casi di IERGA coincideva con quella del morbo di Cooley<sup>57</sup>.

In una lunga discussione pubblicata su Clinica Pediatrica, Renato Pachioli, docente all’Università di Bologna, assumeva che le forme di morbo di Cooley negli adulti confinassero, attraverso un continuo di sfumature di segni clinici, con le anomalie ematologiche rilevate nei familiari sani dei malati di anemia mediterranea<sup>58</sup>.

Lo stesso anno, al Congresso italiano di Pediatria tenutosi a Napoli, Piero Fornara insisteva sugli stretti rapporti tra IERGA e morbo di Cooley, sostenendo che la prima condizione morbosa costituisse una forma attenuata e benigna della seconda e lamentando la scarsa attenzione nel programma verso il dibattito intorno questa forma di ittero emolitico costituzionale, allora uno dei più vivaci, anche se controversi, che animavano la comunità medica italiana<sup>59</sup>.

### **3. LA RICERCA SUI RAPPORTI TRA IERGA E MORBO DI COOLEY FUORI DALL’ITALIA**

Frattanto, intorno agli anni Quaranta, negli Stati Uniti si erano moltiplicate le osservazioni di sindromi assimilabili al Cooley negli adulti, soprattutto immigrati italiani: tra cui un discreto numero di casi di talassemia intermedia e cioè quello che in Italia veniva ancora chiamato IERGA.

Piuttosto varia, sebbene in misura nettamente minore rispetto all'Italia, risultava la concettualizzazione della sindrome, che così assumeva denominazioni diverse e tra le altre: anemia eritroblastica negli adulti<sup>60</sup>, disordine emopoietico familiare<sup>61</sup>, anemia a cellule a bersaglio<sup>62</sup>, anemia microcitica familiare<sup>63</sup>, tipo lieve del Cooley (*mild type*)<sup>64</sup> sindrome di Cooley lieve<sup>65</sup>. L'esame approfondito di questa letteratura e la sua comparazione con la corrispondente produzione italiana sarà oggetto di un altro lavoro. Ci basti qui sottolineare come negli USA, a differenza dell'Italia, il dibattito sia orientato soprattutto verso l'indagine sui rapporti con il morbo di Cooley e alla ricerca delle cause genetiche, piuttosto che esasperatamente concentrato sulle questioni nosografiche.

L'autarchia e poi la guerra impedirono agli italiani di conoscere gli studi americani sul tema, in quello stesso periodo tuttavia iniziavano le ricerche di Ezio Silvestroni e Ida Bianco, le quali tra il 1942 e il 1947 avrebbero portato non solo alla comprensione della reale natura dell'IERGA quale condizione talassemica, delle sue relazioni con le stigmate ematologiche e, attraverso esse, ai suoi rapporti con il morbo di Cooley, ma anche alla descrizione dei modi di trasmissione ereditaria delle talassemie.

#### **4. IL CONTRIBUTO DI EZIO SILVESTRONI E IDA BIANCO ALLA CARATTERIZZAZIONE DELLA TALASSEMIA INTERMEDIA**

Ezio Silvestroni e Ida Bianco incontravano casualmente le sindromi talassemiche nel corso di una serie di studi di verifica su un'ipotesi allora piuttosto discussa in letteratura e secondo la quale le emazie di soggetti affetti da cancro si caratterizzassero, all'esame della resistenza globulare, per un aumento della fragilità in soluzioni lievemente ipotoniche e viceversa una diminuzione nelle soluzioni più diluite. Partiti agli inizi del 1942, questi studi su 50 pazienti oncologici e 50 soggetti di controllo, non facevano risultare differenze nel comportamento dei globuli rossi in una serie di soluzioni a concentrazione salina scalare. I due trovavano tuttavia tra i soggetti di controllo 4 individui caratterizzati da un forte aumento della resistenza globulare osmotica, ipotizzando che *“l'aumento così notevole dei massimo-resistenti rappresentasse una stigmate ematologica di familiarità”*<sup>66</sup>.

Sulla base del riscontro di questa anomalia i due esaminavano 400 soggetti sani, in parte reclutati fra il personale della Clinica medica dell'Università di Roma già esaminato nello studio precedente e in parte fra i parenti dei malati ricoverati in Clinica e fra gli sfollati che quotidianamente si presentavano all'astanteria del Policlinico.

##### **4.1 La descrizione della microcitemia: 1943-1945**

Tra questi 400 individui 7 risultavano portatori di un aumento stabile della resistenza globulare. Il fatto ancor più significativo era che i 7 soggetti con aumento della resistenza globulare osmotica erano anche portatori di iperglobulia, ipocromia, microcitosi, alterata morfologia eritrocitaria. Il 26 novembre del 1943 Silvestroni e Bianco riportavano la casistica all'Accademia Medica di Roma<sup>67</sup>, segnalandone il carattere ereditario dominante:

*infatti in 3 dei 7 soggetti con resistenze globulari aumentate noi abbiamo seguito il modo di trasmissione di tale carattere nei discendenti e abbiamo trovato che quando uno dei genitori è affetto da detta anomali solo una parte dei figli resta immune, mentre l'altra ne risulta colpita*<sup>68</sup>.

A questo proposito Silvestroni e Bianco ricostruivano le genealogie per le famiglie studiate potendo così anche osservare 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*<sup>69</sup>.

In questo senso, Silvestroni e Bianco avevano immediatamente caratterizzato in modo netto il complesso di segni clinici della condizione che poi sarebbe stata chiamata microcitemia<sup>70</sup>, contrariamente alla confusione e ai contrasti sui reperti caratteristici da considerare nelle indagini sulle sindromi affini al morbo di Cooley che affliggevano la quasi totalità delle indagini che abbiamo illustrato in precedenza.

Significativo a tale proposito era anche il fatto che sin da questa prima pubblicazione sul tema, Silvestroni e Bianco notassero la sovrapponibilità dell'origine geografica dei portatori da loro individuati con quella ormai nota dei malati del morbo di Cooley.

#### **4.2 IERGA come entità clinica singolare. La definizione dell'anemia microcitemica familiare**

Estesamente documentati erano poi i legami con l'IERGA. Se ne sottolineavano i caratteri ematologici comuni e la comune familiarità delle due condizioni, si evidenziava in particolare

*il fatto che nei familiari dei malati di cosiddetto ittero con r. gl. A. (l'IERGA nell'abbreviazione scelta da Silvestroni e Bianco nd.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.<sup>71</sup>*

Questa singolarità secondo Silvestroni e Bianco corroborava l'ipotesi che i portatori di questo anomalo insieme di segni ematologici costituissero

*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.<sup>72</sup>.*

e rendeva altresì verosimile

*pensare che quell'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 restar 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<sup>73</sup>.*

L'accostamento dell'anomalia ematologica individuata all'IERGA aveva portato i due ad allargare le ricerche di tipo clinico ematologico, tanto che nel 1944 avevano esaminato altri 1100 soggetti e individuato complessivamente una trentina di portatori; ma anche ad affrontare in pochi mesi un formidabile lavoro di rassegna della letteratura sul tema. Il risultato di quest'ultimo sforzo era compendiato in una lunga pubblicazione del 1944 di Silvestroni sul Policlinico<sup>74</sup>.

Riportando le casistiche e le considerazioni su di esse fatte dai vari autori che avevano studiato l'IERGA, Silvestroni evidenziava

*le difficoltà non lievi incontrate dagli Autori sia nella definizione che nella sistemazione patogenetica di questa forma. A parte infatti le diverse denominazioni con cui venne indicata, oltremodo fluttuanti furono anche i giudizi su di essa emessi<sup>75</sup>.*

Successivamente Silvestroni passava in rassegna i lavori in cui erano già state segnalate le anomalie ematologiche descritte nel 1943 con Ida Bianco e rilevata la loro familiarità. La sua analisi dimostrava la grande varietà dei sintomi presi in considerazione e il costante disaccordo tra i vari studiosi, dimostrando che sino ad allora non si fosse riusciti a individuare l'elemento costituzionale e veramente essenziale della malattia.

Da questa minuziosa rassegna critica e in accordo con l'accertata e completa inefficacia del trattamento con ferro, Silvestroni riteneva, che l'IERGA non poteva essere annoverata tra le malattie emolitiche primitive e non costituiva una semplice varietà dell'ittero emolitico costituzionale, essendo piuttosto *“un'entità a se, ben definita ed indipendente da altre forme morbose che a lei si avvicinano per alcuni caratteri”*<sup>76</sup>. Per quanto riguarda i rapporti col morbo di Cooley, Silvestroni ricordava la forte somiglianza del quadro ematologico, la comune diffusione geografica e certi tratti ematologici e la comune inefficacia della rimozione della milza. Ma ribadiva ancora la necessità di tenere distinte le due sindromi a causa della presenza di evidenti caratteri differenziali tra cui spiccava soprattutto il decorso (rapido e infausto nel Cooley, cronico e benigno nell'IERGA).

Silvestroni indicava come dal lato ematologico la malattia presentasse costantemente l'alterazione complessa a carico dei globuli rossi già descritta con Ida Bianco e concludeva affermando che tale sindrome ematologica costituiva

*il cardine fondamentale della malattia non solo perché di essa è un segno caratteristico e patognomonico, ma soprattutto perché rappresenta il fattore costituzionale ed ereditario attraverso il quale unicamente si concreta la trasmissione della malattia*<sup>77</sup>.

Ciò perché il carattere essenziale che dava impronta tipica e inconfondibile a questa forma morbosa era secondo Silvestroni

*dato appunto dalla presenza in più membri della stessa famiglia sia fra gli ascendenti che fra i discendenti e i collaterali, in soggetti sani o clinicamente malati, della suddetta sindrome ematologica che rappresenta il substrato indispensabile su cui secondariamente può svilupparsi la malattia*<sup>78</sup>.

In considerazione di questo particolare comportamento e dei caratteri dell'anomalia ematologica tra cui spiccava la microcitosi, Silvestroni riteneva corretto denominare l'IERGA col titolo di “anemia microcitica costituzionale”, in quanto appunto entità morbosa del tutto indipendente dall'ittero emolitico costituzionale, per il fatto di essere impiantata sul terreno della microcitemia e perché clinicamente ed ematologicamente caratterizzata da vera e propria anemia.

#### **4.3 La comprensione dei meccanismi ereditari delle sindromi talassemiche<sup>79</sup> e la natura del rapporto tra morbo di Cooley e anemia microcitica costituzionale**

In due lavori immediatamente successivi, il primo presentato il 24 dicembre 1944 all'Accademia Medica di Roma<sup>80</sup> e il secondo, a causa della guerra, pubblicato solo nel 1946<sup>81</sup>, i due presentavano i risultati sulla nuova casistica di portatori di anemia microcitica ottenuta con le indagini su altre 1100 persone. Dal 1943 avevano complessivamente esaminato 1500 persone individuando 31 portatori dell'anomalia ematologica da loro descritta. Con l'inclusione dei familiari, il numero dei portatori incontrato saliva a 88. Lo studio corroborava l'idea dell'ereditarietà dell'anomalia come carattere mendeliano dominante e segnalava che l'incidenza dell'anomalia era più alta fra i soggetti originari della Sicilia, della Sardegna, della Campania.

Gli anni successivi coincidevano con un periodo di studio estremamente intensi e di numerose pubblicazioni. Intanto in una breve comunicazione all'Accademia Medica di Roma fatta il 29 dicembre 1945 i due introducevano importanti discriminazioni concettuali nell'ampio e continuo spettro dell'intensità dei segni clinici comunque legato al complesso di anomalie ematologiche da loro descritto<sup>82</sup>. L'anomalia ematologica veniva denominata microcitemia. Nell'ampio spettro clinico della manifestazione così la microcitemia poteva non risultare espressa, come nei soggetti della casistica senza alcun sintomo, ovvero dare origine all'anemia microcitica costituzionale. Conseguentemente, partendo dall'osservazione delle analogie ematologiche, familiari e razziali esistenti fra l'anemia microcitica costituzionale e il morbo di Cooley, i due si iniziavano finalmente

a domandarsi se la microcitemia fosse in una qualche relazione con lo stesso morbo di Cooley. A tale scopo nel 1945 esaminavano i familiari di 26 bambini con diagnosi di Cooley e riscontravano che la microcitemia era presente in uno o entrambi i genitori<sup>83</sup>. Silvestroni e Bianco studiavano anche i genitori di 6 casi di bambini con diagnosi di anemia pseudoleucemica di Jaksch rilevando la microcitemia nei genitori dei due soli bambini deceduti tra i 6. Passavano in rassegna la loro già cospicua casistica di IERGA e Cooley riscontrando nelle genealogie la ricorrenza della microcitemia nelle famiglie con soggetti malati di uno dei due morbi. Mettevano infine in rilievo il fatto che le famiglie dei malati di Cooley provenivano dalle stesse aree geografiche in cui avevano constatato la presenza della microcitemia e in cui erano stati rilevati i meno numerosi casi di IERGA.

Tra il 1944 e il 1945, Silvestroni e Bianco avevano così dimostrato che sia i malati di morbo di Cooley che i soggetti affetti da ciò che veniva chiamato IERGA, la loro anemia microcitica costituzionale, venivano da genitori portatori di microcitemia. La questione se queste due sindromi rappresentassero gradi diversi di una stessa condizione morbosa o due entità patologiche diverse tra loro veniva quindi ora posta non più, come abbiamo visto in precedenza solo a partire dal piano clinico, ma soprattutto sulla base di evidenze genetiche. In questo senso, allora, il problema indicava la necessità di indagini volte a chiarire conclusivamente i meccanismi di trasmissione ereditaria delle due condizioni morbose.

Nel 1946, Silvestroni e Bianco iniziavano una formidabile serie di campagne di screening ematologico in provincia di Ferrara e nella zona di Rovigo, aree geografiche con una delle più elevate incidenze di anemia mediterranea in Italia. Marino Ortolani, Direttore dell'Istituto Provinciale per l'Infanzia di Ferrara, stava da qualche tempo diffondendo un appello alla comunità scientifica sulla necessità di realizzare indagini sul morbo di Cooley in quelle zone, data l'elevata mortalità che vi si registrava.

I risultati della prima campagna ferrarese venivano presentati il 30 novembre 1946 all'Accademia Medica di Roma<sup>84</sup> e poi pubblicati sulla rivista *Minerva Medica* in un numero che però per le difficoltà del dopoguerra uscì solo nel 1948<sup>85</sup>. I due studiosi esaminavano 1790 soggetti nel Ferrarese e 603 soggetti nelle aree limitrofe, nella provincia di Rovigo, Ravenna e Bologna.

In 38 famiglie su 40 Silvestroni e Bianco rilevavano la presenza di microcitemia in entrambi i genitori dei malati e in 2 famiglie in uno solo. Ad eccezione di questa anomalia che sarebbe stata in parte spiegata solo più tardi nell'era della biologia molecolare, i due erano arrivati alla dimostrazione della presenza di microcitemia in entrambi i genitori dei malati a partire da casistiche vaste come mai prima. Commentando i risultati inoltre Silvestroni e Bianco sottolineavano come queste conoscenze e le metodiche di accertamento della microcitemia da loro sviluppate<sup>86</sup> permettessero finalmente di prevenire l'insorgenza del morbo di Cooley con misure di prevenzione prematrimoniale dei portatori.<sup>87</sup>

Il dato teoricamente atteso dei figli portatori restava tuttavia significativamente distante da quello effettivamente calcolato e dal quale si ricavava un'eccedenza di microcitemici. E come per i due autori statunitensi, l'eccedenza misurata dei figli portatori dell'anomalia dipendeva dall'inclusione nel calcolo del probando, cioè il malato di morbo di Cooley che era servito a individuare la famiglia con microcitemici e che era ovviamente anch'egli un figlio portatore. Seguendo l'esempio di Valentine e Neel<sup>88</sup>, Silvestroni e Bianco utilizzavano su una casistica ulteriormente allargata (346 famiglie microcitemiche di cui 44 con entrambi i genitori microcitemici) il metodo di correzione di Weinberg che esclude appunto dal numero totale dei figli il probando, e come i due americani trovavano finalmente risultati esattamente in accordo a quelli attesi in base all'ipotesi eterozigote-omozigote e alla legge mendeliana della dominanza.<sup>89</sup>

Definitivamente dimostrato nel 1947 lo schema di trasmissione della morbo di Cooley, Silvestroni e Bianco affrontavano immediatamente la questione del rapporto dell'anemia mediterranea con l'IERGA, l'anemia microcitica costituzionale, cioè a dire la talassemia intermedia, in due successivi lavori<sup>90</sup>.



Maggiormente rara e geneticamente più articolata e complessa del morbo di Cooley, la talassemia intermedia poneva un problema interpretativo impervio alla genetica e alla fisiopatologia del tempo. Sul piano clinico, infatti, le condizioni talassemiche si presentano come uno spettro continuo di quadri clinici tra la semplice e asintomatica condizione eterozigotica di portatore alla grave - e allora mortale - omozigosi. Conseguentemente, come abbiamo visto, la prospettiva clinica suggeriva di considerare l'IERGA come una forma attenuata di morbo di Cooley.

Al livello genetico, invece, la talassemia intermedia è espressione di una varietà di costellazioni geniche invisibile al semplice esame delle genealogie e che sino all'avvento dell'era della biologia molecolare rendevano inspiegabili sia certe forme cliniche intermedie, sia certi schemi apparenti di trasmissione ereditaria all'interno delle famiglie microcitemiche.

Il ragionamento di Silvestroni e Bianco partiva dal lato clinico ed ematologico per raccordarsi alle evidenze genetiche accertate per il morbo di Cooley. I due rilevavano la presenza di una scala intera di quadri morbosi intermedi tra l'eterozigosi e l'anemia microcitica costituzionale, osservando al contrario la differenziazione netta tra quest'ultima sindrome e il morbo di Cooley.<sup>91</sup> In particolare rilevavano l'esito allora sempre infausto del morbo di Cooley, contro il carattere benigno o asintomatico proprio dell'anemia microcitica costituzionale e della microcitemia. Essi ritenevano erroneamente che questa contrapposizione clinico-ematologica fosse in rapporto alla somiglianza e alla diversità del substrato genetico: eterozigosi nell'anemia microcitica costituzionale e nella semplice condizione di portatore della microcitemia, omozigosi nel morbo di Cooley. La premessa scorretta portava però i due a distinguere l'anemia microcitica dal morbo di Cooley come effettivamente si dà sul piano clinico e genetico<sup>92</sup>. Così, i quadri clinici intermedi fra le presentazioni classiche delle due malattie, per taluni prova della continuità tra anemia microcitica costituzionale e morbo di Cooley, secondo Silvestroni e Bianco rappresentavano soltanto forme o estremamente gravi di anemia microcitica costituzionale o particolarmente lievi di morbo di Cooley, le quali riproducevano però in ogni caso l'impronta propria e caratteristica loro attribuita dalla rispettiva base genetica<sup>93</sup>.

Ben presto, tuttavia, Ezio Silvestroni, rivedeva parzialmente questa formulazione con una suggestiva ipotesi che prefigurava per molti versi la moderna spiegazione della variabilità clinica delle talassemie e della specificità della talassemia intermedia rispetto alle altre sindromi talassemiche.

#### **4.4 Le prime ipotesi sui meccanismi genetici della variabilità clinica delle sindromi talassemiche**

Nel 1949 a Roma, in occasione del Cinquantesimo congresso della Società italiana di Medicina Interna, Silvestroni presentava una relazione estremamente dettagliata sullo stato dell'arte degli studi sulle malattie a substrato microcitemico, dalla microcitemia al morbo di Cooley<sup>94</sup>. Al di là della precisione con cui esaminava praticamente l'intera letteratura prodotta sino ad allora sul tema, va segnalato uno spunto suggestivo e anticipatore a proposito del problema della variabilità delle manifestazioni nelle sindromi a base microcitemica. Silvestroni ipotizzava che tale varietà si originasse per l'intervento di complessi di geni modificatori capaci in qualche modo di modulare l'espressione fenotipica del gene principale della microcitemia.

Scriveva Silvestroni:

*Questi dati mettono dunque in evidenza che la condizione genetica della microcitemia ha valore assoluto nel determinare la gravità delle manifestazioni fenotipiche: la condizione omozigotica ha carattere di estrema gravità ed è letale a più o meno breve scadenza, mentre la condizione eterozigotica consente di regola la vita.*

*Quest'ultima condizione si accompagna però, come i dati su esposti dimostrano, a manifestazioni fenotipiche di diversa intensità che vanno da uno stato di perfetta salute ad una forma morbosa discretamente grave. Questo fatto non reca sorpresa né difficoltà d'interpretazione dal lato genetico, poiché è ben nota ai genetisti la variabilità di espressione dei caratteri ereditari: si può*

*interpretare verosimilmente il fenomeno come dovuto al gioco di una 'costellazione' di geni modificatori, che si ereditano e si combinano indipendentemente dal gene principale della microcitemia*<sup>95</sup>.

## **Conclusioni**

La corretta impostazione della questione nosografica ed eziologica della talassemia intermedia aveva così richiesto in Italia circa vent'anni di ricerche e dispute teoriche. Dal 1925, l'accostamento iniziale all'ittero emolitico aveva pesantemente condizionato gli studi successivi, focalizzando l'attenzione sui processi di emolisi e quindi sull'anomalia clinica delle resistenze globulari aumentate ed impedendo di conseguenza di apprezzare adeguatamente il significato del quadro microcitemico, pur costantemente rilevato. Altro elemento da considerare è il ritardo con cui la caratterizzazione del morbo di Cooley venne recepita in Italia. In particolare, la scarsa attenzione per le indagini radiologiche impedì l'accostamento dei segni ematologici alle tipiche alterazioni scheletriche della talassemia, sintomi questi ultimi che invece negli Stati Uniti hanno costituito tratti clinici differenziali per staccare le sindromi talassemiche da diversi altri tipi di anemie. Le incongrue classificazioni cliniche, inoltre, rendevano impossibili ricerche mirate sui familiari ovvero studi genetici razionali, ritardano così ulteriormente la comprensione della sindrome.

Con la caratterizzazione della microcitemia da parte di Silvestroni e Bianco, finalmente, veniva definito il sintomo patognomonico delle sindromi talassemiche ed emergevano di conseguenza da un lato l'inappropriatezza del riferimento all'ittero emolitico e dall'altro gli elementi di continuità e discontinuità col morbo di Cooley.

La complessità delle basi genetiche della talassemia intermedia era inaccessibile alla ricerca di quegli anni e ciò giustifica le imprecisioni di Silvestroni e Bianco su questo tema. Ma la definizione e la delimitazione dell'entità patologica a livello clinico-ematologico da loro proposte sono state cruciali ai fini della determinazione degli oggetti di indagine e degli indirizzi di ricerca sulla natura molecolare della talassemia intermedia.

## **Ringraziamenti**

La mia più viva e affettuosa riconoscenza alla Professoressa Ida Bianco per avermi dato la possibilità di lavorare per primo sul suo formidabile archivio sulla storia delle talassemie, per la generosità con cui ha sempre messo a disposizione la sua conoscenza e la sua memoria.

Un ringraziamento particolare alla sezione di Storia della Medicina dell'Università di Roma "La Sapienza", diretta dalla Professoressa Luciana Rita Angeletti, per il sostegno dato all'acquisizione, alla conservazione e all'ordinamento dell'archivio Silvestroni e Bianco e degli altri importanti e collegati archivi conservati in biblioteca sulla storia della medicina italiana nel Ventesimo secolo.

**Indirizzo per la corrispondenza:** s.canali@histmed.it

---

## **BIBLIOGRAFIA E NOTE**

<sup>1</sup> STURGEON P., ITANO H.A., BERGREN W.R. *Genetic and biochemical studies of intermediate types of Cooley's anemia*. British Journal of Haematology, 1955, 1: 264-277.

<sup>2</sup> Talassemia intermedia è una definizione usata generalmente per indicare una condizione clinica causata dall'omozigosi o dall'eterozigosi composta per geni lievi beta-talassemi, ovvero dall'omozigosi per geni gravi, associata a difetti talassemici sui geni globinici alfa che mitigano lo squilibrio nella sintesi della catene emoglobiniche. Esiste in realtà anche una forma di alfa talassemia intermedia, causata da difetti a carico dei complessi dei geni globinici alfa per cui è assente l'attività di 3 geni alfa su quattro. I soggetti con talassemia intermedia sono così in grado di produrre quantitativi di emoglobina sufficienti a evitare regolari trasfusioni.

<sup>3</sup> COOLEY T.B., LEE P. *A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes*. Transaction of the American Pediatrics Society, 1925, 37: 29-30. COOLEY T.B., LEE P. *A series of cases of*

- 
- splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes*. American Journal of Diseases of Children, 30: 447-448. COOLEY T.B., WITWER E.R., LEE P. *Anemia in Children with Splenomegaly and Peculiar Changes in Bone: Report of Cases*. American Journal of Diseases of Children, 1927, 34: 347-363.
- <sup>4</sup> RIETTI F. *Sugli itteri emolitici primitivi (nota preventiva)*. Atti dell'Accademia di Scienze Mediche e Naturali di Ferrara, 1925, 2: 14-19.
- <sup>5</sup> Ib.
- <sup>6</sup> GREPPI E. *Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli*. Minerva Medica, 1928, 8, 27: 1-11.
- <sup>7</sup> Ib., p. 7.
- <sup>8</sup> Ib., p. 7.
- <sup>9</sup> Ib., p. 7.
- <sup>10</sup> GREPPI E., SCOTTI DOUGLAS R., DONDI G. *Dimostrazione del rapporto esistente fra microcitosi ed aumento della resistenza globulare*. Pathologica, 1930, 22, 470, 15: 638-640.
- <sup>11</sup> Ib.
- <sup>12</sup> GREPPI E. *L'iperglobulia microcitica (microcitosi vera) con aumento della resistenza osmotica massima, come varietà ematologica del quadro dell'ittero emolitico primitivo*. Minerva Medica, 1931, 189, 1.
- <sup>13</sup> Ib., p. 6.
- <sup>14</sup> SCOTTI-DOUGLAS R., DONDI G. *Studio sistematico dei rapporti tra volume e resistenza osmotica dei globuli rossi. L'aumento di resistenza dei microciti*. Clinica Medica Italiana, 1931, 62: 254-269, p. 269.
- <sup>15</sup> MICHELI F. *Le splenomegalie emolitiche*, Atti del XXXV congresso della Società Italiana di Medicina Interna - Genova, 23-26 ottobre 1929.
- <sup>16</sup> MICHELI F., PENATI P., MOMIGLIANO L.G. *Anemia ipocromica splenomegalica con poichilocitosi*. Atti e memoria della Società lombarda di Medicina, 3:739, seduta del 12 aprile 1935.
- <sup>17</sup> Ib.
- <sup>18</sup> TESTOLIN M., ANGELINI G. *Contributo alla conoscenza di sindromi anemico-emolitiche splenomegaliche con aumento della resistenza globulare massima*. L'Ospedale Maggiore di Milano, 1933, 21: 275-284.
- <sup>19</sup> ANGELINI G. *Anemia ipocromica essenziale con splenomegalia ed iperemolisi*. Archivio per la Scienze Mediche, 1936, 61, 1: 39-80.
- <sup>20</sup> TESTOLIN M. *Splenomegalia emolitica costituzionale con aumento della resistenza globulare massima, con ovalocitosi e poichilocitosi*. Clinica Medica Italiana, 1936, 67:155-167.
- <sup>21</sup> USSEGLIO G., MASSOBRIO E. *Iperemolisi costituzionale con aumento delle resistenze globulari. Contributo di casistica ematologica*. Minerva Medica, 1934, 18: 603-611.
- <sup>22</sup> Ib., p. 606.
- <sup>23</sup> Ib., p. 610.
- <sup>24</sup> Ib., p. 610.
- <sup>25</sup> USSEGLIO G., DE MATTEIS F. *Ulteriore contributo alla conoscenza dell'iperemolisi familiare con aumento delle resistenze osmotiche dei globuli rossi*. Minerva Medica, 1934, 25: 861-870.
- <sup>26</sup> USSEGLIO G., MASSOBRIO E., DE MATTEIS F. *Appunti e considerazioni a proposito dell'iperemolisi costituzionale con eritromicrocitosi ipocromica*. Minerva Medica, 14: 449-457.
- <sup>27</sup> INTROZZI P. *Anemia ipocromica splenomegalica emolitica con ovalocitosi (ellittocitosi), poichilocitosi ed aumento della resistenza osmotica dei globuli rossi. Splenectomia*. Haematologica, 1935, 16: 525-579.
- <sup>28</sup> FRONTALI G. *Il fattore emolitico nell'anemia splenica infantile*. Atti della Società Medico-chirurgica di Padova, 1935, 13,1: 21-24.
- <sup>29</sup> FRONTALI G., RASI F. *Ittero emolitico familiare con eritroblastosi e con resistenza globulare aumentata*. comunicazione del 7 dicembre 1934 Atti della Società Medico-chirurgica di Padova, 1935, 13, 1: 25-30.
- <sup>30</sup> Ib.
- <sup>31</sup> CROSETTI L., BAJARDI G. *Presentazione di un caso familiare di splenomegalia emolitica con note ematologiche inconsuete*. Atti della Regia Accademia dei Fisiocritici di Siena, Comunicazione fatta all'adunanza del 14 giugno 1935.
- <sup>32</sup> Ib.
- <sup>33</sup> BETTONI I. *Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza osmotica dei globuli rossi*. Minerva Medica, 1935, 2: 278-283.
- <sup>34</sup> DONDI G. *Presentazione di un caso di anemia splenomegalica emolitica costituzionale con microcitosi e aumento di resistenza*. L'Ospedale Maggiore di Novara, 1935, 12: 34. DONDI G. *Sindromi emolitiche nell'infanzia*. L'Ospedale Maggiore di Novara, 1936, 13, 9-10-11-12: 413-452; 460-516; 520-568. DONDI G. *Sindromi emolitiche nell'infanzia*. Arti Grafiche De Grandi, Varallo Sesia, 1937.
- <sup>35</sup> DONDI G. *Sindromi emolitiche nell'infanzia*. L'Ospedale Maggiore di Novara, 1936, p. 532.
- <sup>36</sup> DALLA VOLTA A. *Splenomegalia emolitica familiare eritremica (Sindrome di Cooley)*. Archivio Italiano di Patologia e Clinica Medica, 1935, 15, 1: 34-73.
- <sup>37</sup> Ib., p. 60.
- <sup>38</sup> Ib., p. 62.
- <sup>39</sup> Ib., p. 63.

- 
- <sup>40</sup> Cassano G (1930) *Anemia emolitiche, forme pure e forme combinate*. Cappelli, Bologna, 1930.
- <sup>41</sup> MICHELI F., PENATI P., MOMIGLIANO L.G. *Ulteriori ricerche sulla anemia ipocromica splenomegalica con poichilocitosi*. Atti della Società Italiana di Ematologia, in *Haematologica*, 1935, 16, 10: 10-13.
- <sup>42</sup> ORTOLANI M., CASTAGNARI G. *Contributo casistico allo studio della emo-osteopatia di Cooley*, *Il Lattante*, 1936, 7: 551-565.
- <sup>43</sup> FRONTALI G., RASI F. *Itteri emolitici con aumentate e con ridotte resistenze eritrocitarie*. *Minerva Medica*, 1937, 28, 2: 349-356.
- <sup>44</sup> *Ib.*, p. 355.
- <sup>45</sup> PONTONI L. *Eritremia cronica familiare, tipo Cooley. Quadri morbosi conclamati e frusti. Considerazioni patogenetiche*. *Haematologica*, 1937, 18, 4: 1-80.
- <sup>46</sup> PONTONI L. *L'eritropatia elliptopoichilocitica tipo Rietti-Greppi-Micheli con microcitosi ipocromica ed aumento della resistenza osmotica*. *Haematologica*, 1942, 24, 6: 479-621.
- <sup>47</sup> ACUNA M *Alteraciones radiológicas del esquelero en la icterica hemolitica congénita*. *Prensa Medica Argentina*, 1937, 24, 2: 1878.
- <sup>48</sup> CHINI V. *Sindrome di Cooley in adulto*. *Bollettino della Società medico-chirurgica di Catania*, 1938, 6, 4: 282-292.
- <sup>49</sup> *Ib.*, p. 289.
- <sup>50</sup> CHINI V. *La sindrome di Cooley "anemia mediterranea" nell'adulto*. *Rassegna Clinico-Scientifica*, 1939, 10-11, 17: 435-452.
- <sup>51</sup> DALLA VOLTA A. *Splenomegalia emolitica familiare eritremica (Sindrome di Cooley)*. *Archivio Italiano di Patologia e Clinica Medica*, 1935, 15, 1: 34-73.
- <sup>52</sup> CHINI V., FERRARINI A., PONA G. *Indagini sulla familiarità dell'anemia mediterranea o morbo di Cooley. Ricerche relative ad una famiglia di malato adulto con sindrome tipo Cooley*. *Minerva Medica*, 1939, 1, 16: 377-407, p. 377.
- <sup>53</sup> *Ib.*, 382.
- <sup>54</sup> *Ib.*
- <sup>55</sup> *Ib.*, 404.
- <sup>56</sup> *Ib.*, 405.
- <sup>57</sup> SPECIE R. *Considerazioni a proposito di un caso di ittero emolitico con resistenza globulare aumentata*. *Minerva Medica*, 1941, 1: 504-508.
- <sup>58</sup> PACHIOLI R. *La mielosi eritremica cronica tipo Cooley*. *Clinica Pediatrica*, 1940, 22: 233-430.
- <sup>59</sup> FORNARA P. *L'anemia di Cooley e l'ittero-anemia con micropoichilocitosi ed aumento della resistenza (Rietti-Greppi-Micheli)*. in *Atti del XVII Congresso italiano di Pediatria*, Napoli, 20-25 maggio 1940: 465-466, Napoli, Cappelli, 1941.
- <sup>60</sup> ATKINSON D. *Erythroblastic anemia. Report of two cases in adult siblings. With a review of the theories as to its transmission*. *American Journal of Medical Sciences*, 1939, 198, 3: 376-383
- <sup>61</sup> WINTROBE M.M., MATHEWS E., POLLACK R.E. DOBINS B.M. *A familial hemopoietic disorder in italian adolescent and adults resembling mediterranean disease (Thalassemia)*. *Journal of American Medical Association*, 1940, 114: 1530-1538.
- <sup>62</sup> DAMESHEK W. *"Target cell" anemia. Anerythroblastic type of Cooley's erythroblastic anemia*. *American Journal of Medical Sciences*, 1940, 200: 445-454. DAMESHEK W. *Familial mediterranean target-oval cell syndromes*. *American Journal of Medical Sciences*, 1943, 205: 643-660.
- <sup>63</sup> STRAUSS M.B., DALAND G.A., FOX H.J. *Familial microcytic anemia. Observations on 6 cases of a blood disorder in an italian family*. *American Journal of Medical Sciences*, 1941, 201: 30-34.
- <sup>64</sup> SMITH C.H. *Mediterranean (Cooley's) anemia in a youth of nineteen years observed since early childhood: familial aspects and hematological features of "carriers" or asymptomatic case*. *Journal of Pediatrics*, 1942, 20: 370-382. SMITH C.H. *Familial blood studies in cases of mediterranean (Cooley's) anemia. Diagnosis of the trait, or mild form of the disease*. *American Journal of Disease of Children*, 1943, 65: 681-701.
- <sup>65</sup> MCINTOSH R., WOOD C.L. *An inquiry into the genetic factor in Cooley's anemia*. *American Journal of diseases of children*. 1942, 64: 192-194.
- <sup>66</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Studio della resistenza osmotica delle emazie secondo il metodo di Simmel. Primi risultati sulla determinazione dei valori normali e ricerche sulla possibilità di utilizzare l'esame della resistenza globulare per la diagnosi di cancro*. *Policlinico Sez. Med.*, 1943; 50: 47.
- <sup>67</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *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*. *Bollettino e Atti dell'Accademia Medica di Roma*, 1943; 69, 11-12: 293-309, seduta del 26 Novembre 1943.
- <sup>68</sup> *Ib.*, p. 304
- <sup>69</sup> *Ib.*, p. 304
- <sup>70</sup> Il tratto talassemico, nella nomenclatura attuale
- <sup>71</sup> *Ib.*, p. 308
- <sup>72</sup> *Ib.*, p. 308

---

<sup>73</sup> *Ib.*, p. 308

<sup>74</sup> SILVESTRONI E. *Anemia microcitica costituzionale. (nuova entità nosologica in cui rientra, quale massima espressione morbosa, il cosiddetto ittero emolitico con resistenze globulari aumentate)*. Policlinico, Sez. Med., 1944, 51: 197-220.

<sup>75</sup> *Ib.*, p. 208.

<sup>76</sup> *Ib.*, p. 218

<sup>77</sup> *Ib.*, p. 218

<sup>78</sup> *Ib.*, p. 218

<sup>79</sup> Per un resoconto dettagliato della storia del contributo italiano alla comprensione della genetica delle talassemie si veda CANALI S. *From splenic anemia in infancy to microcythemia. The italian contribution to the description of the genetic bases of thalassemia*. *Medicina nei secoli*. 2005, 17, 1: 161-179.

<sup>80</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Sull'esistenza nell'uomo di una particolare anomalia ematologica costituzionale*. Bollettino ed Atti dell'Accademia Medica di Roma, 1944-45, 70: 44-49, seduta del 24 dicembre 1944. Pubblicato in forma più estesa anche su Policlinico: SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Dimostrazione nell'uomo di una particolare anomalia ematologica costituzionale e rapporti fra questa anomalia e l'anemia microcitica costituzionale*. Policlinico Sez. Med., 1945, 52: 105-137.

<sup>81</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Contributo alla conoscenza dell'anemia microcitica costituzionale*. *Minerva Medica*, 1946, 37: 290-299.

<sup>82</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Sull'esistenza nell'uomo di una particolare anomalia ematologica costituzionale*. Bollettino e Atti dell'Accademia Medica di Roma, 1944-45; 70: 44-49, seduta del 24 Dicembre 1944. Pubblicata in forma estesa in: SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Dimostrazione nell'uomo di una particolare anomalia ematologica costituzionale e rapporti fra questa anomalia e l'anemia microcitica costituzionale*. Policlinico Sez. Med., 1945; 52: 105-137.

<sup>83</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Microcitemia e morbo di Cooley*. Bollettino ed Atti dell'Accademia Medica di Roma, 1945-46 e 1946-47, 71: 3-4, seduta del 29 dicembre 1945. SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Una particolare anomalia ematologica: la "microcitemia"*, *Minerva Medica*, 1946, 37, 2: 206-221.

<sup>84</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Nuove ricerche sui famigliari di malati di morbo di Cooley e prime osservazioni sulla frequenza dei portatori di microcitemia nel ferrarese e in alcune regioni limitrofe*. Bollettino ed Atti dell'Accademia Medica di Roma, 1945-46 e 1946-47, 72: 32-33 seduta del 30 novembre 1946.

<sup>85</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Nuove ricerche sull'eziologia del morbo di Cooley e prime osservazioni sulla frequenza della microcitemia nel Ferrarese*. *Minerva Medica*, 1948, 39, 1, 8: 8-21.

<sup>86</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Il metodo di Simmel per lo studio delle resistenze globulari*. Policlinico Sez. Prat., 1945, 51: 153-158.

<sup>87</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Nuove ricerche sui famigliari di malati di morbo di Cooley e prime osservazioni sulla frequenza dei portatori di microcitemia nel ferrarese e in alcune regioni limitrofe*. Bollettino ed Atti dell'Accademia Medica di Roma, 1945-46 e 1946-47, 72: 32-33 seduta del 30 novembre 1946. Per una storia dei programmi di prevenzione della beta talassemia in Italia prima della diagnosi prenatale si veda CANALI S., CORBELLINI G. *Lessons from anti-thalassemia campaigns in Italy, before prenatal diagnosis*. *Medicina nei secoli*. 2003, 14, 3: 739-771.

<sup>88</sup> VALENTINE W.N., NEEL J.V. (1944) *Hematologic and genetic study of the transmission of thalassemia (Cooley's anemia; mediterranean anemia)*. *Archives of internal medicine*, 1944, 74: 185-196.

<sup>89</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Sulla frequenza dei portatori di microcitemia nel Ferrarese, sui gruppi sanguigni dei microcitemici e sulla trasmissione ereditaria della microcitemia*. *Ricerca Scientifica e Ricostruzione*, 1947, 17, 12: 2021-2027.

SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Nuove ricerche sulla trasmissione ereditaria della microcitemia*. Policlinico, Sez. Prat., 1947, 54, 50: 1359- 1370.

<sup>90</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Alcuni dati riassuntivi di ricerche cliniche, genetiche ed ematologiche sui rapporti tra anemia microcitica costituzionale e morbo di Cooley*. *Minerva Medica*, 1947, 38, 1, 26: 587-593. SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Ricerche cliniche, genetiche ed ematologiche sui malati di anemia microcitica costituzionale e di morbo di Cooley*. *Haematologica*, 1948, 31: 135-193.

<sup>91</sup> *Ibid.*

<sup>92</sup> *Ibid.*

<sup>93</sup> SILVESTRONI E. e BIANCO I. *Alcuni dati riassuntivi di ricerche cliniche, genetiche ed ematologiche sui rapporti tra anemia microcitica costituzionale e morbo di Cooley*. *Minerva Medica*, 1947, 38, 1, 26, p. 593.

<sup>94</sup> SILVESTRONI E. *Microcitemia costituzionale e malattie a substrato microcitemico costituzionali*. In Sabatini G. (a cura di) *Cinquantésimo congresso della società italiana di medicina interna. Relazioni III – Emopatie familiari*, Luigi Pozzi Editore, Roma.

<sup>95</sup> *Ib.*, pp.119-120.